

HLA ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ, ВЫЯВЛЕННОЕ МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Хамаганова Е.Г., Леонов Е.А., Абдрахимова А.Р., Хижинский С.П., Гапонова Т.В., Савченко В.Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Секвенирование следующего поколения позволяет проводить полногеномное типирование генов *HLA* с разрешением на уровне отдельного аллеля. Цель настоящего исследования – изучить частоту и разнообразие *HLA*-аллелей у доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, самоопределившихся как русские, включая вариации в регионах генов, не типизируемых в рутине. В исследование включены 1510 доноров. *HLA*-генотипирование проводили методом секвенирования следующего поколения. Библиотеки готовили с помощью набора AllType NGS Amplification Kits (One Lambda, США). Секвенирование проводили на платформе MiSeq (Illumina, США). Анализ последовательностей *HLA*-генов проводили при помощи компьютерной программы TypeStream Visual Software (One Lambda, США), версия V2.0.0.68 и базы данных IPD-IMGT/HLA 3.40.0.1. Частоты аллелей, гаплотипов, соответствия равновесию Харди-Вейнберга определяли с помощью компьютерной программы Arlequin 3.5 методом максимального правдоподобия с использованием алгоритма максимизации ожидания результатов. Выявлено 82 *HLA-A* аллеля, 156 *HLA-B* аллелей, 85 *HLA-C* аллелей с разрешением на уровне 4-го поля. Также определено 45 *HLA-DRB1* аллелей и 18 аллелей *HLA-DQB1* (с разрешением на уровне 2-3-го полей). Установлено, что доноры регистра ГСК «НМИЦ гематологии», самоопределившиеся как русские, характеризуется значительным разнообразием *HLA*-аллелей. Об этом свидетельствуют: большое число аллелей каждого *HLA*-гена; значительный процент аллелей, выявленный только один раз; существенное число новых аллелей, которые отсутствуют в базе данных IPD-IMGT/HLA. Значительным *HLA* генетическим разнообразием популяция русских обязана аллелям с низкой встречаемостью. От 25% до 32% *HLA*-аллелей класса I выявлялись только по одному разу. Новые аллели были связаны с единичными нуклеотидными заменами, которые имели место как в экзонах, так и в интронах. Наиболее распространенные *HLA*-аллели на уровне 4-го поля это: *A*02:01:01:01* (27,1%), *C*07:02:01:03* (13,1%), *A*03:01:01:01* (13,0%), *B*07:02:01:01* (13, 0%), *A*01:01:01:01* (11,6%) и *C*07:01:01:01/16* (10,4%). Установлено, что распространенные *HLA*-аллели у русских не всегда относятся к распространенным / хорошо документированным аллелям имеющихся каталогов. Полученные в исследовании данные могут быть использованы в качестве референсных для оценки частоты встречаемости *HLA*-аллелей в рус-

Адрес для переписки:

Хамаганова Екатерина Георгиевна
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ
125167, Россия, Москва, Новый Зыковский пр-д, 4.
Тел.: 8 (495) 613-24-76.
E-mail: ekhamag@mail.ru

Address for correspondence:

Khamaganova Ekaterina G.
National Research Center for Hematology
125167, Russian Federation, Moscow, Novy Zykovsky lane.
Phone: 7 (495) 613-24-76.
E-mail: ekhamag@mail.ru

Образец цитирования:

Е.Г. Хамаганова, Е.А. Леонов, А.Р. Абдрахимова, С.П. Хижинский, Т.В. Гапонова, В.Г. Савченко «HLA генетическое разнообразие русской популяции, выявленное методом секвенирования следующего поколения» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 3. С. 509-522.
doi: 10.15789/1563-0625-HDI-2182

© Хамаганова Е.Г. и соавт., 2021

For citation:

E.G. Khamaganova, E.A. Leonov, A.R. Abdrakhimova, S.P. Khizhinskiy, T.V. Gaponova, V.G. Savchenko "HLA diversity in the Russian population assessed by next generation sequencing", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 3, pp. 509-522.
doi: 10.15789/1563-0625-HDI-2182

DOI: 10.15789/1563-0625-HDI-2182

ской популяции, для правильной оценки распространенности тех или иных *HLA*-аллелей при поиске донора для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, а также при проведении изучения ассоциаций *HLA*-аллелей с различными заболеваниями и при популяционных исследованиях.

Ключевые слова: *HLA*, аллели, разнообразие, секвенирование следующего поколения

HLA DIVERSITY IN THE RUSSIAN POPULATION ASSESSED BY NEXT GENERATION SEQUENCING

Khamaganova E.G., Leonov E.A., Abdrakhimova A.R., Khizhinskiy S.P., Gaponova T.V., Savchenko V.G.

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Next generation sequencing is used to determine full-length sequences of *HLA* genes at the 4-field (allelic) resolution. The study was aimed at determining frequency and diversity of *HLA* alleles in a cohort of blood donors from the Registry of the National Research Center for Hematology who design ated themselves as Russians (including some not routinely typed variations in *HLA* gene regions). The studied population consisted of 1510 donors. *HLA* typing was performed by next generation sequencing. Libraries were performed with AllType NGS Amplification Kits (One Lambda, USA) and sequenced using MiSeq (Illumina, USA). Data analysis used the TypeStream Visual Software V2.0.0.68 (One Lambda, USA) and IPD-IMGT/*HLA* database 3.40.0.1. Arlequin 3.5 software was used for estimation of allele and haplotype frequencies, deviation from Hardy-Weinberg equilibrium. 82 *HLA-A*, 156 *HLA-B* and 85 *HLA-C* alleles were identified with four-field resolution. 45 *HLA-DRB1* and 18 *HLA-DQB1* alleles were identified with 2-3-field resolution. Considerable *HLA* diversity was found among the donors self-designated as Russians: the population had large numbers of distinct alleles at each *HLA* gene, high percentage of alleles (25-32% of *HLA* class I) were revealed only once. Sufficient numbers of new alleles were registered which are absent in the IPD-IMGT/*HLA* database. Considerable allelic diversity in Russian population is due to low-incidence alleles. Despite this diversity, the majority of *HLA* alleles detected at each locus were common. Significant *HLA* diversity of the donors was connected with a large number of alleles with rare occurrence. The novel alleles identified in our study differed from the known alleles by single nucleotide substitutions. The most common alleles at the four-field level were as follows: *A*02:01:01:01* (27.1%), *C*07:02:01:03* (13.1%), *A*03:01:01:01* (13.0%), *B*07:02:01:01* (13.0%), *A*01:01:01:01* (11.6%) and *C*07:01:01:01/16* (10.4%). The *HLA* alleles, which are common for Russian populations, are not always common or well-documented alleles in present catalogues. The data obtained in this study may be used as a reference sample for estimation of *HLA* allele frequencies in Russian population, for proper frequency evaluation of specific alleles when searching donors for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, as well as for association studies between *HLA* alleles and different diseases, and for research in population genetics.

Keywords: *HLA*, alleles, diversity, next generation sequencing

Введение

Среди всех человеческих генов, гены, кодирующие молекулы *HLA*, демонстрируют особенно высокий уровень полиморфизма [15, 20]. Учитывая постоянно растущее число *HLA*-аллелей, иммуногенетиками предпринимались попытки классифицировать аллели на основе их частот. Первая система классификации, которая ввела понятия common (C) – распространенные аллели и well-documented (WD) – хорошо документированные аллели, объединяемые в CWD-аллели

(распространенные и хорошо документированные), была представлена Американским Обществом Гистосовместимости и Иммуногенетики (American Society for Histocompatibility and Immunogenetics – ASHI) в 2007 году и обновлена в 2012 [4, 15]. *HLA*-аллели классифицируются как распространенные, если они наблюдаются в нескольких популяциях с частотой более 1 на 1000 в группе по крайней мере из 1500 человек. Хорошо документированные аллели более ограничены в распределении, но должны наблюдаться по

крайней мере пять раз при *HLA*-типировании с помощью ДНК-секвенирования или как минимум три раза в одном и том же *HLA*-гаплотипе. Остальные аллели классифицируются как не CWD-аллели, т.е. редкие. Информация о CWD-аллелях используется для валидации результатов *HLA*-генотипирования, для оценки встречаемости выявленных аллелей в разных мировых популяциях при выборе донора для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), а также при проведении изучения ассоциаций *HLA* генов с различными заболеваниями и при популяционных исследованиях [9, 14].

Алло-ТГСК является одним из этапов программного лечения многих злокачественных заболеваний крови и наследственных заболеваний [2]. Совместимость больного и донора по HLA является важнейшим фактором, обуславливающим успех алло-ТГСК [7, 8, 13, 22]. При отсутствии *HLA* геноидентичного родственного донора, как правило, выбирается неродственный донор, совместимый с больным по 10 из 10 *HLA*-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 аллелей на уровне высокого разрешения [1, 24]. *HLA*-типирование с высоким разрешением должно определять, как минимум, аллели, обладающие одним и тем же пептидсвязывающим сайтом, образованным доменами 1 и 2 у аллелей класса I аллелями (кодируются экзонами 2 и 3 соответственно) и доменом 1 у аллелей класса II (кодируются экзоном 2), и исключать нулевые аллели (т.е. аллели, не выраженные на поверхности клетки) [14, 24].

Секвенирование следующего поколения (NGS – next generation sequencing) позволяет проводить полногеномное секвенирование генов HLA класса I с разрешением на уровне отдельного аллеля, т.е. в соответствии с современной номенклатурой HLA – на уровне 4-го поля, например, A*01:01:01:01 [16]. Подбор донора и реципиента при алло-ТГСК с аллельным разрешением, позволяющим выявлять генетические полиморфизмы вне экзонов, кодирующих пептидсвязывающие домены HLA-молекул, повышает выживаемость больных после алло-ТГСК [17, 25]. Предполагают, что полиморфизмы в некодирующих областях *HLA*-генов являются маркерами *HLA*-гаплотипов [17, 25]. После алло-ТГСК от неродственного донора при совпадении больного и донора по обоим *HLA*-гаплотипам риск развития острой реакции трансплантат против хозяина у больного ниже, чем при алло-ТГСК от донора, совпадающего с больным только по *HLA*-генам [19, 21].

Цель настоящего исследования – изучить частоту и разнообразие *HLA*-аллелей у доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра ФГБУ

«НМИЦ гематологии» Минздрава России, самоопределившихся как русские, включая вариации в регионах генов, не типизируемых в рутине.

Материалы и методы

В исследование были включены образцы крови, взятой с антикоагулянтом ЭДТА у 1510 доноров ГСК регистра «НМИЦ гематологии» Минздрава России с самоидентификацией, как русские. У всех доноров было получено информированное согласие.

ДНК выделяли с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, ФРГ) и автоматизированной системы выделения ДНК QIAcube (Qiagen, ФРГ) в соответствии с рекомендациями производителя.

HLA-типирование проводили методом NGS. Одновременно генотипировали 96 образцов ДНК. Библиотеки готовили с помощью набора AllType NGS Amplification Kits (One Lambda, США) в соответствии с рекомендациями производителя. В ходе таргетного обогащения *HLA* гены амплифицировали методом мультиплексной PCR с использованием специфической смеси праймеров. Все анализируемые гены нарабатывались в одной пробирке. Гены класса I амплифицировали полностью, гены класса II – от 2-го экзона до 3'UTR (untranslated region – нетранслируемая область). По завершении амплификации проводили очистку ампликонов с использованием магнитных частиц Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter, США) и магнитного штатива (Thermo Fisher Scientific, США). Этап приготовления библиотек включал измерение концентрации ампликонов на флуориметре Qubit 4 с помощью Qubit dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США), выравнивание концентрации, энзиматическую фрагментацию полученных ампликонов, лигирование фрагментов с адаптерами, индексирование (присоединение баркодов) и репарацию разрывов, селекцию фрагментов по размеру, вторичную амплификацию и последующую очистку. Готовые библиотеки пулировались для получения образца для секвенирования. Полученный образец денатурировали с помощью NaOH. С использованием набора реагентов для секвенирования – MiSeq Reagent Kit v2 (150+150 циклов) (Illumina, США) проводили секвенирование на платформе MiSeq (Illumina, США). Анализ полученных в результате секвенирования последовательностей *HLA*-генов проводили при помощи компьютерной программы TypeStream Visual Software (TSV) (One Lambda, США), версия V2.0.0.68 и базы данных IPD-IMGT/HLA (международная иммуногенетическая информационная система) 3.40.0.1. Анализ включал выравнивание прочтений на последовательности из базы дан-

ных IPD-IMGT/HLA; оценку качества данных; определение *HLA*-аллелей; формирование отчетов с визуализацией результатов.

При статистической обработке результатов определяли частоты аллелей *HLA*-генов, *HLA*-гаплотипов и соответствия наблюдаемого распределения равновесию Харди–Вайнберга с помощью компьютерной программы Arlequin 3.5 методом максимального правдоподобия с использованием алгоритма максимизации ожидания результатов [6].

Результаты

Аллели, выявленные при полногеномном секвенировании гена *HLA-A* (*HLA*-типирование на уровне 4-го поля) у доноров ГСК регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, самоопределившихся как русские, представлены в таблице 1. Всего было выявлено 82 различных *HLA-A* аллеля, которые относились к 16 группам *HLA-A* аллелей на уровне 1-го поля. *HLA-A* аллелей, выявленных 3 раза и более, было 47 (57,3%), их кумулятивная частота составила 98,5%. 36 (44,0%) *HLA-A* аллелей были определены 5 и более раз, и, следовательно, могли быть отнесены по крайней мере к WD-аллелям, независимо от их статуса в каталоге CWD-аллелей. Кумулятивная частота таких *HLA-A* аллелей составила 97,2%. Три аллеля имели частоту более 10%: *A*02:01:01:01* (27,1%), *A*03:01:01:01* (13,0%) и *A*01:01:01:01* (11,6%) и относились к распространенным по каталогу CWD (v. 2.0). 23 аллеля (28%) гена *HLA-A* были определены только один раз (кумулятивная частота – 0,8%). Кумулятивная частота аллелей с не описанными ранее заменами в нуклеотидной последовательности (потенциально новых аллелей) составила 1,3%. Один раз был выявлен аллель, относящийся к группе *A*02* с несинонимичной заменой в 1-м экзоне – CCC > ACC (Pro > Thr), аллель был представлен для регистрации в качестве нового аллеля в Genbank с входящим номером MT448668 (обращение от 07.05.2020) и далее в базу IPD-IMGT/HLA Database (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>) с входящим номером HWS10060997 от 22.12.2020; и один раз аллель, относящийся к группе *A*11*, также с несинонимичной заменой в 4-м экзоне – CTC > TTC (Leu > Phe), он также представлен для регистрации в Genbank с входящим номером MW219539 (от 02.11.2020). Остальные ранее не описанные *HLA-A* аллели отличались однонуклеотидными заменами в интронах и UTR. Наиболее полиморфной группой *HLA-A* аллелей являлась *HLA-A*02* группа, представленная 20 вариантами аллелей, включая новые. Самый распространенный аллель этой группы – *A*02:01:01:01* являлся наиболее высокочастот-

ным из всех выявленных *HLA*-аллелей. Группы *A*23*, *A*25*, *A*69* были представлены только одним аллелем. Аллель *A*69:01:01:01* был выявлен всего один раз.

Было выявлено 156 *HLA-B* аллелей (табл. 2), относящихся к 29 группам аллелей на уровне 1-го поля. *HLA-B* аллелей, встретившихся 3 раза и более, выявлено 82 (52,6%), с кумулятивной частотой 96,7%. 69 (44,2%) *HLA-B* аллелей были установлены 5 и более раз с кумулятивной частотой 95,2%. Только один аллель имел частоту более 10% – *B*07:02:01:01* (13,0%). 50 (32,1%) *HLA-B* аллелей были выявлены только один раз с общей частотой 1,7%. Кумулятивная частота аллелей, которые имели не описанные ранее нуклеотидные замены (новых аллелей), достигала 7,6%, при этом частота аллелей с заменами в интронах/UTR – 7,5%. Два раза были выявлены новые аллели с заменами в экзонах – у аллеля группы *B*08* имелась несинонимичная замена в 3-м экзоне – CGC > AGC (Arg > Ser), аллель представлен для регистрации в Genbank с входящим номером MW219537 (от 02.11.2020); и у аллеля группы *B*13* была выявлена несинонимичная замена в 1-м экзоне – CTC > CGC (Leu > Arg) представлен в Genbank под номером MT316106 (от 08.04.2020) и далее в IPD-IMGT/HLA (HWS10060987, обращение от 22.12.2020). Некоторые наиболее часто встречающиеся в своих группах *HLA-B* аллели не относились к CWD-аллелям. Это, например, наиболее высокочастотный аллель группы *B*35* – *B*35:01:01:05* или наиболее распространенный аллель группы *B*27* – *B*27:05:02:05*. Группа аллелей *B*51* была самой полиморфной из групп *HLA-B* аллелей, была представлена 15 аллелями. Самый распространенный аллель группы *B*51* – *B*51:01:01:04* не относился к CWD-аллелям по версии каталога CWD (v. 2.0), однако был выявлен 34 раза с частотой 1,1%. Аллели *B*53:01:01:01* и *B*73:01:01:01* были единственными аллелями в своей группе, при этом *B*73:01:01:01* был выявлен один раз (0,03%).

HLA-C аллели представлены в таблице 3. Всего было выявлено 85 различных аллелей, относящихся к 14 группам *HLA-C* аллелей. 50 (58,8%) *HLA-C* аллелей были выявлены 3 раза и более с кумулятивной частотой 98,4%. 42 (49,4%) *HLA-C* аллеля были определены 5 и более раз, их кумулятивная частота равнялась 97,5%. 21 аллель (24,7%) был выявлен только один раз каждый с кумулятивной частотой 0,7%. Наиболее распространенными аллелями с частотами, превышающими 10%, являлись *C*07:02:01:03* (13,1%) и *C*07:01:01:01/16* (10,4%). В соответствии с каталогом *C*07:02:01:03* относился к WD-аллелям. *C*07:01:01:01* и *C*07:01:01:16* имели различия в 3' UTR и не могли быть дифференцированы при

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТЫ HLA-A АЛЛЕЛЕЙ У ДОНОРОВ ГСК – РУССКИХ (n = 1510)

TABLE 1. HLA-A ALLELE FREQUENCIES IN THE RUSSIAN DONORS OF HSC (n = 1510)

HLA-A	Частота Frequency	CWD-статус CWD status	HLA-A	Частота Frequency	CWD-статус CWD status
A*01:01:01:01	0,1162	C	A*23:01:01:01	0,0205	C
A*01:01:01:03	0,0007	ND	A*24:02:01:01	0,0947	C
A*01:01:01:20	0,0033	ND	A*24:02:01:04	0,0027	ND
A*01:01:01:XX*	0,0010		A*24:02:01:05	0,0113	ND
A*01:01:33	0,0003	ND	A*24:02:01:08	0,0020	ND
A*01:02:01	0,0003	C	A*24:02:01:XX	0,0010	
A*01:03:01:02	0,0003	ND	A*24:02:13	0,0007	ND
A*02:01:01:01	0,2705	C	A*24:03:01:01	0,0017	C
A*02:01:01:05	0,0017	ND	A*25:01:01:01	0,0480	C
A*02:01:01:08	0,0023	ND	A*26:01:01:01	0,0457	C
A*02:01:01:137	0,0007	ND	A*26:01:01:02	0,0003	ND
A*02:01:01:18	0,0017	ND	A*26:01:01:13	0,0003	ND
A*02:01:01:XX	0,0033		A*26:01:01:XX	0,0013	
A*02:01:04	0,0003	C	A*26:01:40	0,0007	ND
A*02:01:09	0,0007	ND	A*26:08:01:01	0,0007	C
A*02:02:01:01	0,0013	C	A*29:01:01:01	0,0050	C
A*02:05:01:01	0,0046	C	A*29:02:01:01	0,0053	C
A*02:05:01:05	0,0007	ND	A*29:02:01:02	0,0010	ND
A*02:06:01:01	0,0020	C	A*29:02:01:XX	0,0003	
A*02:07:01:01	0,0026	C	A*30:01:01:01	0,0182	C
A*02:08	0,0003	C	A*30:02:01:01	0,0017	C
A*02:09:01:01	0,0007	C	A*30:02:01:XX	0,0003	
A*02:17:02:01	0,0003	ND	A*30:04:01:01	0,0010	C
A*02:17:02:02	0,0003	ND	A*31:01:02:01	0,0222	C
A*02:30:01	0,0003	C	A*31:01:02:04	0,0013	ND
A*02:704	0,0003	ND	A*31:48	0,0003	ND
A*02NEW	0,0003		A*32:01:01:01	0,0301	C
A*03:01:01:01	0,1298	C	A*32:01:01:XX	0,0007	
A*03:01:01:03	0,0013	WD	A*33:01:01:01	0,0113	C
A*03:01:01:05	0,0033	ND	A*33:01:01:08	0,0007	ND
A*03:01:01:08	0,0007	ND	A*33:01:01:XX	0,0010	
A*03:02:01	0,0023	C	A*33:03:01:01	0,0066	C
A*03:20	0,0010	ND	A*66:01:01:01	0,0043	C
A*03:56	0,0003	ND	A*66:01:01:XX	0,0003	
A*11:01:01:01	0,0589	C	A*68:01:01:02	0,0103	ND
A*11:01:01:14	0,0003	ND	A*68:01:02:01	0,0060	C
A*11:01:01:XX	0,0003		A*68:01:02:02	0,0152	ND
A*11:01:79	0,0020	ND	A*68:01:02:05	0,0003	ND
A*11:126:01:01	0,0003	ND	A*68:02:01:01	0,0046	C
A*11NEW	0,0003		A*68:13:01	0,0003	ND
			A*68:24	0,0013	WD
			A*69:01:01:01	0,0007	C

Примечание. * – XX – замены в интронах/UTR. Полу жирным шрифтом выделены аллели, выявленные 5 и более раз.

Note. *, XX – nucleotide substitution in introns/UTR. Alleles identified 5 times or more are marked in bold type.

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТЫ HLA-B АЛЛЕЛЕЙ У ДОНОРОВ ГСК – РУССКИХ (n = 1510)

TABLE 2. HLA-B ALLELE FREQUENCIES IN THE RUSSIAN DONORS OF HSC (n = 1510)

HLA-B	Частота Frequency	CWD-статус CWD status	HLA-B	Частота Frequency	CWD-статус CWD status
B*07:02:01:01	0,1295	C	B*40:02:01:01	0,0116	C
B*07:02:01:13	0,0003	ND	B*40:02:01:08	0,0076	ND
B*07:02:01:XX	0,0036		B*40:02:01:11	0,0003	ND
B*07:04:01	0,0020	C	B*40:02:01:XX	0,0027	
B*07:05:01:01/03	0,0027	C/ND	B*40:03:01:02	0,0003	ND
B*07:05:01:XX*	0,0007		B*40:06:01:02	0,0003	ND
B*07:06:01	0,0003	C	B*40:06:01:XX	0,0003	
B*07:07:01	0,0003	WD	B*41:01:01:01/02	0,0050	C/ND
B*07:10	0,0003	C	B*41:01:01:XX	0,0007	
B*08:01:01:01	0,0646	C	B*41:02:01:01/02	0,0242	C/ND
B*08:01:01:02	0,0020	ND	B*41:02:01:05	0,0003	ND
B*08:01:01:XX	0,0017		B*41:02:01:XX	0,0013	
B*08NEW	0,0003		B*42:01:01:01	0,0003	C
B*13:02:01:01	0,0510	C	B*42:05:01	0,0003	WD
B*13:02:01:12	0,0007	ND	B*44:02:01:01	0,0378	C
B*13:02:01:XX	0,0007		B*44:02:01:03	0,0066	ND
B*13:111	0,0003	ND	B*44:02:01:25	0,0003	ND
B*13NEW	0,0003		B*44:02:01:XX	0,0023	
B*14:01:01:01	0,0013	C	B*44:03:01:01	0,0063	C
B*14:02:01:01	0,0225	C	B*44:03:01:10/15	0,0003	ND/ND
B*14:02:01:XX	0,0007		B*44:03:01:19	0,0089	ND
B*15:01:01:01	0,0414	C	B*44:03:01:XX	0,0076	
B*15:01:01:04	0,0089	ND	B*44:03:02	0,0010	C
B*15:01:01:06	0,0020	ND	B*44:05:01:01	0,0076	C
B*15:01:01:09	0,0003	ND	B*44:27:01:01	0,0133	C
B*15:01:01:XX	0,0017		B*44:27:01:XX	0,0003	
B*15:07:01:02	0,0007	ND	B*44:29	0,0003	WD
B*15:08:01	0,0003	C	B*45:01:01:01	0,0010	C
B*15:11:01	0,0003	C	B*45:01:01:03	0,0003	ND
B*15:16:01:02	0,0007	ND	B*45:01:01:XX	0,0003	
B*15:17:01:01	0,0017	C	B*46:01:01:01	0,0020	C
B*15:17:01:03	0,0007	ND	B*46:01:01:XX	0,0003	
B*15:18:01:02	0,0007	ND	B*47:01:01:03	0,0020	ND
B*15:220:01:01	0,0003	ND	B*47:01:01:XX	0,0003	
B*15:33	0,0003	WD	B*48:01:01:01	0,0066	C
B*18:01:01:01	0,0010	C	B*48:01:01:XX	0,0013	
B*18:01:01:02/05	0,0401	ND/ND	B*49:01:01:01	0,0123	C
B*18:01:01:06	0,0017	ND	B*49:01:01:04	0,0013	ND
B*18:01:01:XX	0,0285		B*49:01:01:XX	0,0003	

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

HLA-B	Частота Frequency	CWD-статус CWD status	HLA-B	Частота Frequency	CWD-статус CWD status
<i>B*18:03:01:01</i>	0,0007	C	<i>B*50:01:01:01</i>	0,0123	C
<i>B*18:03:01:XX</i>	0,0003		<i>B*50:01:01:02</i>	0,0003	ND
<i>B*27:02:01:01</i>	0,0126	C	<i>B*50:01:01:XX</i>	0,0003	
<i>B*27:02:01:04</i>	0,0013	ND	<i>B*50:02:01:01</i>	0,0007	C
<i>B*27:05:02:01</i>	0,0103	C	<i>B*51:01:01:01</i>	0,0036	C
<i>B*27:05:02:05</i>	0,0252	ND	<i>B*51:01:01:03/12</i>	0,0030	ND/ND
<i>B*27:05:02:09</i>	0,0027	ND	<i>B*51:01:01:04</i>	0,0113	ND
<i>B*27:05:02:10</i>	0,0017	ND	<i>B*51:01:01:05/06</i>	0,0106	ND/ND
<i>B*27:05:02:XX</i>	0,0030		<i>B*51:01:01:08</i>	0,0003	ND
<i>B*27:05:03</i>	0,0010	WD	<i>B*51:01:01:09</i>	0,0003	ND
<i>B*27:12:01:02</i>	0,0007	ND	<i>B*51:01:01:10</i>	0,0013	ND
<i>B*27:14</i>	0,0046	WD	<i>B*51:01:01:11</i>	0,0036	ND
<i>B*35:01:01:02</i>	0,0020	ND	<i>B*51:01:01:12</i>	0,0007	ND
<i>B*35:01:01:05</i>	0,0586	ND	<i>B*51:01:01:XX</i>	0,0023	
<i>B*35:01:01:14</i>	0,0003	ND	<i>B*51:05</i>	0,0003	C
<i>B*35:01:01:XX</i>	0,0053		<i>B*51:07:01</i>	0,0003	C
<i>B*35:02:01:02</i>	0,0103	ND	<i>B*51:07:01:XX</i>	0,0007	
<i>B*35:02:01:XX</i>	0,0003		<i>B*51:08:01:01</i>	0,0013	C
<i>B*35:03:01:01</i>	0,0073	C	<i>B*51:08:01:XX</i>	0,0007	
<i>B*35:03:01:03</i>	0,0119	ND	<i>B*52:01:01:01</i>	0,0007	C
<i>B*35:03:01:XX</i>	0,0030		<i>B*52:01:01:02</i>	0,0185	ND
<i>B*35:08:01:01</i>	0,0027	C	<i>B*52:01:01:XX</i>	0,0017	
<i>B*35:08:01:XX</i>	0,0003		<i>B*53:01:01:01</i>	0,0010	C
<i>B*37:01:01:01/04</i>	0,0099	C/ND	<i>B*55:01:01:01</i>	0,0083	C
<i>B*37:01:01:09</i>	0,0003	ND	<i>B*55:01:01:XX</i>	0,0007	
<i>B*37:01:01:XX</i>	0,0010		<i>B*55:02:01:XX</i>	0,0003	
<i>B*38:01:01:01</i>	0,0328	C	<i>B*55:21</i>	0,0003	ND
<i>B*38:01:01:XX</i>	0,0007		<i>B*56:01:01:02</i>	0,0010	ND
<i>B*38:09</i>	0,0003	WD	<i>B*56:01:01:04</i>	0,0066	ND
<i>B*39:01:01:03</i>	0,0089	ND	<i>B*56:01:01:XX</i>	0,0007	
<i>B*39:01:01:05</i>	0,0119	ND	<i>B*57:01:01:01</i>	0,0288	C
<i>B*39:01:01:XX</i>	0,0007		<i>B*57:01:01:03</i>	0,0010	ND
<i>B*39:05:01:02</i>	0,0003	ND	<i>B*57:01:01:XX</i>	0,0007	
<i>B*39:06:02:01</i>	0,0007	C	<i>B*57:02:01</i>	0,0007	C
<i>B*39:06:02:03</i>	0,0003	ND	<i>B*57:03:01:02/03</i>	0,0003	ND/ND
<i>B*39:24:01</i>	0,0003	C	<i>B*58:01:01:01</i>	0,0007	C
<i>B*40:01:02:01/04</i>	0,0384	C/ND	<i>B*58:01:01:03</i>	0,0060	ND
<i>B*40:01:02:10</i>	0,0003	ND	<i>B*58:01:01:XX</i>	0,0003	
<i>B*40:01:02:XX</i>	0,0017		<i>B*73:01:01:01</i>	0,0003	C

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТЫ HLA-C АЛЛЕЛЕЙ У ДОНОРОВ ГСК – РУССКИХ (n = 1510)

TABLE 3. HLA-C ALLELE FREQUENCIES IN THE RUSSIAN DONORS OF HSC (n = 1510)

HLA-C	Частота Frequency	CWD- статус CWD status	HLA-C	Частота Frequency	CWD-статус CWD status
C*01:02:01:01	0,0394	C	C*07:04:01:01/03	0,0225	C/ND
C*01:02:01:03	0,0003	ND	C*07:06:01:01	0,0010	C
C*01:02:01:05	0,0003	ND	C*07:18:01:01	0,0007	C
C*01:03	0,0003	WD	C*08:01:01:01	0,0033	C
C*02:02:02:01/43	0,0507	C/ND	C*08:01:01:XX	0,0007	
C*02:02:02:02	0,0003	ND	C*08:02:01:01/16	0,0179	C/ND
C*02:02:02:03	0,0129	ND	C*08:02:01:02	0,0013	ND
C*02:02:02:10	0,0003	ND	C*08:02:01:05	0,0003	ND
C*02:02:02:12	0,0003	ND	C*08:02:01:XX	0,0046	
C*02:02:02:20	0,0007	ND	C*08:03:01	0,0033	C
C*02:02:02:XX*	0,0007		C*08:03:01:XX	0,0007	
C*02:151	0,0010	ND	C*12:02:02:01	0,0176	C
C*02:29	0,0003	ND	C*12:02:02:XX	0,0036	
C*03:02:02:01	0,0003	WD	C*12:03:01:01	0,0868	C
C*03:02:02:05	0,0060	ND	C*12:03:01:06	0,0003	ND
C*03:03:01:01	0,0434	C	C*12:03:01:XX	0,0083	
C*03:03:01:XX	0,0010		C*12:03:06:XX	0,0003	
C*03:04:01:01	0,0440	C	C*14:02:01:01/04	0,0073	C/ND
C*03:04:01:02/12	0,0139	ND/ND	C*14:02:01:02	0,0003	ND
C*03:04:01:22	0,0003	ND	C*15:02:01:01	0,0113	C
C*03:04:01:XX	0,0013		C*15:02:01:06	0,0007	ND
C*04:01:01:05	0,0033	ND	C*15:02:01:XX	0,0023	
C*04:01:01:06	0,0248	ND	C*15:04:01:01	0,0010	C
C*04:01:01:11+**	0,0937	ND	C*15:04:01:XX	0,0003	
C*04:01:01:XX	0,0007		C*15:05:01:01	0,0003	C
C*05:01:01:01	0,0027	C	C*15:05:02:01/02	0,0030	WD/ND
C*05:01:01:02	0,0311	WD	C*15:05:02:XX	0,0007	
C*05:01:01:45	0,0013	ND	C*15:06:01	0,0003	C
C*05:01:01:XX	0,0046		C*15:11	0,0007	WD
C*05NEW	0,0003		C*15:13:01:01/02	0,0017	WD/ND
C*06:02:01:01	0,0934	C	C*16:01:01:01	0,0070	C
C*06:02:01:02	0,0123	WD	C*16:02:01:01	0,0036	C
C*06:02:01:03	0,0010	ND	C*16:02:01:XX	0,0007	
C*06:02:01:10	0,0003	ND	C*16:04:01:01	0,0017	C
C*06:02:01:XX	0,0063		C*17:01:01:02	0,0003	ND
C*07:01:01:01/16	0,1040	C/ND	C*17:01:01:05	0,0043	ND
C*07:01:01:06	0,0050	ND	C*17:03:01:01	0,0245	C
C*07:01:01:09	0,0003	ND	C*17:03:01:03	0,0007	ND
C*07:01:02:01	0,0023	WD	C*17:03:01:XX	0,0007	
C*07:01:08	0,0003	ND	C*18:02:01:01	0,0007	C
C*07:02:01:01	0,0073	C			
C*07:02:01:03	0,1305	WD			
C*07:02:01:15	0,0060	ND			
C*07:02:01:26	0,0003	ND			
C*07:02:01:XX	0,0033				

Примечание. * – XX – замены в интронах/UTR, ** – **C*04:01:01:11+ = C*04:01:01:11/04:01:01:14 /04:01:01:75/04:01:01:79.** Полуужирным шрифтом выделены аллели, выявленные 5 и более раз.

Note. *, XX – nucleotide substitution in introns/UTR; **, **C*04:01:01:11+ = C*04:01:01:11/04:01:01:14 /04:01:01:75/04:01:01:79.** Alleles identified 5 times or more are marked in bold type.

ТАБЛИЦА 4. ЧАСТОТЫ HLA-DRB1 АЛЛЕЛЕЙ У ДОНОРОВ ГСК – РУССКИХ (n = 1510)

TABLE 4. HLA-DRB1 ALLELE FREQUENCIES IN THE RUSSIAN DONORS OF HSC (n = 1510)

HLA-DRB1	Частота Frequency	CWD- статус* CWD status*	HLA-DRB1	Частота Frequency	CWD- статус* CWD status*
DRB1*01:01:01	0,1166	C	DRB1*11:04:01	0,0447	C
DRB1*01:02:01	0,0156	C	<i>DRB1*11:28:01</i>	0,0003	WD
<i>DRB1*01:03:01</i>	0,0013	C	<i>DRB1*11NEW</i>	0,0003	
<i>DRB1*03:01:01</i>	0,0811	C	DRB1*12:01:01+**	0,0185	C
<i>DRB1*03:02:01</i>	0,0003	C	<i>DRB1*12:02:01</i>	0,0013	C
<i>DRB1*03NEW</i>	0,0003		DRB1*13:01:01	0,0626	C
DRB1*04:01:01	0,0447	C	DRB1*13:02:01	0,0258	C
DRB1*04:02:01	0,0126	C	DRB1*13:03:01	0,0344	C
DRB1*04:03:01	0,0083	C	DRB1*13:05:01	0,0027	C
DRB1*04:04:01	0,0288	C	<i>DRB1*13:15</i>	0,0003	WD
DRB1*04:05:01	0,0033	C	DRB1*14:01:01	0,0046	C
<i>DRB1*04:06:02</i>	0,0007	C	<i>DRB1*14:02:01</i>	0,0003	C
DRB1*04:07:01	0,0056	C	DRB1*14:04:01	0,0020	C
DRB1*04:08:01	0,0060	C	<i>DRB1*14:05:01</i>	0,0003	C
<i>DRB1*04:10:01</i>	0,0010	C	<i>DRB1*14:07:01</i>	0,0007	C
DRB1*07:01:01	0,1344	C	<i>DRB1*14:12:01</i>	0,0003	WD
DRB1*08:01:01	0,0301	C	DRB1*14:54:01	0,0113	C
<i>DRB1*08:02:01</i>	0,0003	C	DRB1*15:01:01	0,1325	C
DRB1*08:03:02	0,0027	C	DRB1*15:02:01+ ***	0,0126	C
DRB1*09:01:02	0,0162	C	<i>DRB1*15:03:01</i>	0,0003	C
DRB1*10:01:01	0,0106	C	DRB1*16:01:01	0,0434	C
DRB1*11:01:01	0,0699	C	<i>DRB1*16:02:01</i>	0,0010	C
DRB1*11:03:01	0,0093	C			

Примечание. * – CWD-статус определялся по статусу самого распространенного аллеля в группе, ** – **DRB1*12:01:01+ = DRB1*12:01:01/ 12:10**, *** – **DRB1*15:02:01+ = DRB1*15:02:01/ 15:140/ 15:149**. Полужирным шрифтом выделены аллели, выявленные 5 и более раз.

Note. *, CWD status was defined by the status of the most common allele in group; **, **DRB1*12:01:01+ = DRB1*12:01:01/ 12:10**, ***, **DRB1*15:02:01+ = DRB1*15:02:01/ 15:140/ 15:149**. Alleles identified 5 times or more are marked in bold type.

рутинном HLA-типировании. *C*07:01:01:01* имеет статус C-аллеля, *C*07:01:01:16* – редкий. Кумулятивная частота потенциально новых аллелей гена *HLA-C* составила 4,1%. Почти все они, за исключением одного аллеля, имели изменения нуклеотидной последовательности в интронах/UTR. В одном случае был выявлен новый аллель группы *C*05* с синонимичной заменой в 5-м экзоне (ATC > ATT), он представлен в Genbank с входящим номером MW219538 (от 02.11.2020)

Самой полиморфной группой *HLA-C* аллелей была *C*07*, в которую вошли 13 разных аллелей. Самый распространенный аллель группы – *C*07:02:01:03* оказался самым частотным *HLA-C* аллелем у русских. Он был выявлен 394 раза (13,1%), хотя по каталогу CWD (v. 2.0) от-

носился только к WD-аллелям. *C*18:02:01:01* был единственным аллелем в своей группе с частотой 0,007%.

Частоты аллелей *HLA* генов класса II устанавливали по последовательностям секвенированных экзонов, за исключением первого экзона. Частоты *HLA-DRB1* аллелей у доноров ГСК, самоопределившихся как русские, представлены в таблице 4. Было выявлено 45 *HLA-DRB1* аллелей. Кумулятивная частота аллелей, встретившихся 3 раза и более, составила 99,5%. Всего таких аллелей выявлено 33 (73,3% от общего числа *HLA-DRB1* аллелей). Три аллеля имели частоту выше 10% – наиболее высокочастотный аллель – *DRB1*07:01:01* (13,4%), который был единственным в своей группе аллелей – *DRB1*07*. Также с

частотой выше 10% выявлялись *DRB1*15:01:01* (13,3%) и *DRB1*01:01:01* (11,7%). Десять аллелей были выявлены только по одному разу с кумулятивной частотой 0,3%. Два аллеля имели замены в экзонах, не описанные ранее, это аллели групп *HLA-DRB1*03* и *HLA-DRB1*11*. 29 из 45 (64,4%) *HLA-DRB1* аллелей были выявлены 5 и более раз, их кумулятивная частота составила 99,1%. Самая полиморфная группа в этом локусе у русских – *HLA-DRB1*04* была представлена девятью аллелями, все имели статус С-аллелей. Наиболее распространенным аллелем этой группы был *DRB1*04:01:01* (4,5%). *DRB1*04:06:02* был определен всего два раза, этот аллель достаточно редок у европейцев и более распространен у представителей азиатских популяций [10].

В исследованной популяции выявлено 18 аллелей *DQB1* (табл. 5). Только один аллель был определен один раз, остальные 17 (94,4% от всех *DQB1* аллелей) были определены более 5 раз. Три аллеля были выявлены с частотой, превышающей 10%. Это: *DQB1*03:01+* (20,5%), *DQB1*05:01* (14,4%) и *DQB1*06:02:01* (12,7%).

Для генов *HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-C* отмечено отклонение от закона Харди–Вайнберга. Такие отклонения характерны для больших, многочисленных популяций, популяций, подверженных миграциям, что применимо к донорам ГСК регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с самоидентификацией как русские, а также для популяций под действием естественного отбора [12].

У семи *HLA*-гаплотипов частота превышала 1%. Это:

*A*01:01:01:01-B*08:01:01:01-C*07:01:01:01/16-DRB1*03:01+-DQB1*02:01:01+* (3,9%); *A*03:01:01:01-B*07:02:01:01-C*07:02:01:03-DRB1*15:01:01-DQB1*06:02:01* (2,6%); *A*03:01:01:01-B*35:01:01:05-C*04:01:01:11+-DRB1*01:01:01-DQB1*05:01* (2,4%); *A*02:01:01:01-B*07:02:01:01-C*07:02:01:03-DRB1*15:01:01-DQB1*06:02:01* (2,0%); *A*02:01:01:01-B*13:02:01:01-C*06:02:01:01-DRB1*07:01:01-DQB1*02:02+* (1,3%); *A*25:01:01:01-B*18:01:01:02/05-C*12:03:01:01-DRB1*15:01:01-DQB1*06:02:01* (1,2%); *A*30:01:01:01-B*13:02:01:01-C*06:02:01:01-DRB1*07:01:01-DQB1*02:02+* (1,0%).

ТАБЛИЦА 5. ЧАСТОТЫ *HLA-DQB1* АЛЛЕЛЕЙ У ДОНОРОВ ГСК – РУССКИХ (n = 1510)

TABLE 5. *HLA-DQB1* ALLELE FREQUENCIES IN THE RUSSIAN DONORS OF HSC (n = 1510)

<i>HLA-DQB1</i>	Частота Frequency	CWD-статус* CWD status*
<i>DQB1*02:01:01:02:163N</i>	0,0818	C/ND
<i>DQB1*02:02+**</i>	0,0960	C
<i>DQB1*03:01+***</i>	0,2053	C/ND
<i>DQB1*03:02+****</i>	0,0791	C
<i>DQB1*03:03:02</i>	0,0566	C
<i>DQB1*03:04:01</i>	0,0040	C
<i>DQB1*03:05:01</i>	0,0053	C
<i>DQB1*03:30</i>	0,0003	ND
<i>DQB1*04:02:01</i>	0,0315	C
<i>DQB1*05:01</i>	0,1414	C
<i>DQB1*05:02:01:05:241</i>	0,0480	C/ND
<i>DQB1*05:03:01</i>	0,0176	
<i>DQB1*05:04</i>	0,0027	C
<i>DQB1*06:01</i>	0,0123	C
<i>DQB1*06:02:01</i>	0,1268	C
<i>DQB1*06:03:01</i>	0,0659	C
<i>DQB1*06:04:01</i>	0,0195	C
<i>DQB1*06:09:01</i>	0,0060	C

Примечание. * – CWD-статус определялся по статусу самого распространенного аллеля в группе, ** – *DQB1*02:02+ = DQB1*02:02:01/02:02:06/02:156/02:163N*, *** – *DQB1*03:01+ = DQB1*03:01:01:03:01:41/03:276N/03:297/03:419*, **** – *DQB1*03:02+ = DQB1*03:02:01:03:289/03:416*. Полужирным шрифтом выделены аллели, выявленные 5 и более раз.

Note. *, CWD status was defined by the status of the most common allele in group; ** *DQB1*02:02+ = DQB1*02:02:01/02:02:06/02:156/02:163N*; *** *DQB1*03:01+ = DQB1*03:01:01:03:01:41/03:276N/03:297/03:419*; **** *DQB1*03:02+ = DQB1*03:02:01/03:289/03:416*. Alleles identified 5 times or more are marked in bold type.

Обсуждение

Проведенное исследование выполнено на репрезентативной популяции – более 1500 человек. Использование NGS позволило получить результаты типирования с учетом вариаций не только в экзонах, секвенируемых в рутинной практике, но и в обычно не секвенируемых экзонах, а также интронах/UTR, т.е. с разрешением на уровне отдельного аллеля (4-го поля) для генов *HLA* класса I, что значимо при алло-ТГСК [17, 25]. Работы, в которых приводятся частоты аллелей на уровне 4-го поля для популяций, не многочисленны [5, 11, 12]. Однако при сходных размерах выборки число аллелей генов *HLA* класса I у русских (*HLA-A* – 82, *HLA-B* – 156, *HLA-C* – 85) оказалось выше, чем у голландцев (*HLA-A* – 62, *HLA-B* – 98, *HLA-C* – 69), и даже у такой гетерогенной популяции, как аргентинцы (*HLA-A* – 110, *HLA-B* – 142, *HLA-C* – 78), за исключением гена *HLA-A*. У американцев европейского происхождения аллели определялись на уровне 3–4-го полей, и число выявленных аллелей у них меньше (*HLA-A* – 63, *HLA-B* – 93, *HLA-C* – 67) [5, 11, 12]. Несмотря на значительное аллельное многообразие, большинство выявленных аллелей в нашем исследовании относилось к CWD-аллелям с кумулятивной частотой более 95% для каждого *HLA*-гена класса I, что говорит об определенной консервативности нуклеотидных последовательностей *HLA*-аллелей, включая последовательности нетранслируемых регионов. Аллели, имевшие частоту 0,1% и более, составляли 96,7–98,5% кумулятивной частоты аллелей каждого *HLA*-гена. Шесть аллелей генов *HLA*-класса I имели частоту, превышающую 10%, это (в порядке убывания): *A*02:01:01:01* (27,1%), *C*07:02:01:03* (13,1%), *A*03:01:01:01* (13,0%), *B*07:02:01:01* (13,0%), *A*01:01:01:01* (11,6%) и *C*07:01:01:01/16* (10,4%). Таким образом, аллельное многообразие генов *HLA* определялось аллелями, имеющими низкую частоту встречаемости. От 25% до 32% *HLA*-аллелей класса I выявлялись только по одному разу. Наблюдаемые отклонения от известных последовательностей для аллелей класса I – новые аллели были связаны с единичными нуклеотидными заменами, которые имели место как в экзонах, так и в интронах.

Итак, исследованная популяция – доноры регистра ГСК «НМИЦ гематологии», самоопределившиеся как русские, характеризуется значительным разнообразием *HLA*-аллелей. Об этом свидетельствуют: большое число аллелей каждого *HLA*-гена; значительный процент аллелей, выявленный только один раз; существенное число выявленных в исследовании новых аллелей, которые отсутствуют в базе данных IPD-IMGT/HLA 3.40.0.1. Значительным *HLA*-генетическим

разнообразием исследованная популяция обязана аллелям с низкой частотой встречаемости.

HLA-типирование с помощью секвенирования следующего поколения позволило установить как сходство, так и некоторые отличия в распределении частот аллелей у русских, в сравнении с другими популяциями [5, 11, 12]. Так, у русских, как у американцев европейского происхождения, аргентинцев и голландцев, аллель *C*07:02:01:03* является более распространенным, чем *C*07:01:01:01*, хотя по каталогу CWD-аллелей он относится к WD-аллелям, а *C*07:01:01:01* – к С-аллелям. Также у русских, американцев, аргентинцев и голландцев аллель *B*18:01:01:02* встречается чаще, чем *B*18:01:01:01*, хотя последний является С-аллелем, а первый вообще не относится к CWD-аллелям. Надо полагать, что статус этих аллелей изменится в следующей редакции каталога. Наиболее часто встречающийся аллель у русских в группе *HLA-B*35 – B*35:01:01:05* (5,9%), у американцев – *B*35:01:01:02* (5,8%), аргентинцев – *B*35:01:01:01/02* (6,2%), голландцев – *B*35:01:01:01+* (5,6%). В группе *HLA-C*04* наиболее распространенным аллелем у русских – оказался *C*04:01:01:11+* (9,4%), который включает четыре аллеля – *C*04:01:01:11/04:01:01:14/04:01:01:75/04:01:01:79*, не принадлежащие к CWD-аллелям. У представителей других популяций (американцы, аргентинцы, голландцы) наиболее распространенный аллель группы *HLA-C*04 – C*04:01:01:01*, относящийся к С-аллелям, с частотой от 6,9% до 11,1%. В нашем исследовании аллель *C*04:01:01:01* не был определен ни одного раза. *C*04:01:01:11+* отличается от *C*04:01:01:01* заменой А > С в позиции 3095 (3'UTR). Можно предположить, что, в отличие от нашего, более ранние исследования не могли установить данную замену в 3'UTR из-за неполного покрытия *HLA-C* гена при проведении NGS-секвенирования [5, 11, 12].

Определение распространенности 5-локусных *HLA*-гаплотипов (*HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*) показало, что порядок распространенности *HLA*-гаплотипов совпадает с ранее выявленным для популяции русских при *HLA*-типировании на уровне низкого разрешения [3].

Исследование может быть использовано для создания каталога CWD-аллелей для русской популяции. Это первое исследование, в котором приводятся данные о частотах *HLA*-аллелей в российской популяции на уровне 4-го поля. В имеющихся каталогах CWD-аллелей преобладают данные из США, Китая и ФРГ [15, 23]. К тому же, к сожалению, в каталоге CWD-аллелей для Европы данные представлены только на уровне 2-го поля [23]. Распространенные *HLA*-аллели русских не всегда относятся к CWD-

аллелям в имеющихся каталогах [15, 23]. Частота HLA-аллелей в различных популяциях отражает их эволюционную историю, и распространенность HLA-аллелей в разных странах у разных этносов может значительно различаться [18, 20, 23]. Северо-восточный регион Европы, включающий Россию, недостаточно представлен в международных базах данных, собирающих информацию о частотах HLA-аллелей GENE[VA] (<http://hla-net.eu>), allelefrequencies.net database (AFND) (<http://allelefrequencies.net>), это приводит к определенной недопредставленности HLA-аллелей, выявляемых у русских, в каталогах CWD-аллелей

по сравнению с другими регионами Европы [15, 23]. Полученные нами данные могут быть использованы в качестве референсных для оценки частоты встречаемости HLA-аллелей в русской популяции, для правильной оценки распространенности тех или иных HLA-аллелей при поиске донора для алло-ТГСК, а также при проведении изучения ассоциаций HLA-аллелей с различными заболеваниями и при популяционных исследованиях. Расширение подобных исследований в России позволит сформировать каталог CWD-аллелей как для русских, так и для других российских этносов.

Список литературы / References

1. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л., Паина О.В., Боровкова А.С., Кузьмич Е.В., Быкова Т.А., Деев Р.В., Исаев А.А. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2016. Т. 3, № 3. С. 30-36. [Afanasiev B.V., Zubarovskaya L.S., Alyanskiy A.L., Paina O.V., Borovkova A.S., Kuzmich Ye.V., Bykova T.A., Deev R.V., Isaev A.A. Selection of donor of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 2016, Vol. 3, no. 3, pp. 30-36. (In Russ.)]
2. Савченко В.Г. Протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. М.: Практика, 2020. 320 с. [Protocols for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells]. Moscow: Praktika, 2020. 320 p.
3. Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Чапова Р.С., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. HLA-A*/B*C*/DRB1*/DQB1*-гены и гаплотипы у доноров костного мозга регистра ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, самоопределившихся как русские // Гематология и трансфузиология, 2017. Т. 62, №2. С. 65-70. [Khamaganova E.G., Kuzminova E.P., Chapova R.S., Gaponova T.V., Savchenko V.G. HLA-A*/B*C*/DRB1*/DQB1*-genes and haplotypes in donors of bone marrow with self-assessment as the Russians (Registry of National Research Center for Hematology). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*, 2017, Vol. 62, no. 2, pp. 65-70. (In Russ.)]
4. Cano P., Klitz W., Mack S.J., Maiers M., Marsh S.G.E., Noreen H., Reed E.F., Senitzer D., Setterholm M., Smith A., Fernández-Viña M. Common and well-documented HLA alleles: report of the Ad-Hoc Committee of the American Society for Histocompatibility and Immunogenetics. *Hum. Immunol.*, 2007, Vol. 68, no. 5, pp. 392-417.
5. Creary L.E., Gangavarapu S., Mallempati K.C., Montero-Martín G., Caillier S.J., Santaniello A., Hollenbach J.A., Oksenberg J.R., Fernández-Viña M.A. Next-generation sequencing reveals new information about HLA allele and haplotype diversity in a large European American population. *Hum. Immunol.*, 2019, Vol. 80, no. 10, pp. 807-822.
6. Excoffier L., Lischer H.E. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol. Ecol. Res.*, 2010, Vol. 10, no. 3, pp. 564-567.
7. Fernandez-Vina M.A., Klein J.P., Haagenson M., Spellman S.R., Anasetti C., Noreen H., Baxter-Lowe L.A., Cano P., Flomenberg N.L., Confer D.L., Horowitz M.M., Oudshoorn M., Petersdorf E.W., Setterholm M., Champlin R., Lee S.J., de Lima M. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2013, Vol. 121, no. 22, pp. 4603-4610.
8. Fürst D., Müller C., Vucinic V., Bunjes D., Herr W., Gramatzki M., Schwerdtfeger R., Arnold R., Einsele H., Wulf G., Pfreundschuh M., Glass B., Schrezenmeier H., Schwarz K., Mytilineos J. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood*, 2013, Vol. 122, no. 18, pp. 3220-3229.
9. Galluzzo M., Andreani M., Testi M., Chimenti S., Talamonti M. HLA-C*18:01: a rare allele in the European Caucasian population coinciding with difficult-to-treat plaque psoriasis. *Mol. Diagn. Ther.*, 2016, Vol. 20, no. 3, pp. 227-230.
10. Gonzalez-Galarza F.F., McCabe A., Melo dos Santos E.J., Jones J., Takeshita L., Ortega-Rivera N.D., Del Cid-Pavon G.M., Ramsbottom K., Ghattaoraya G., Alfirevic A., Middleton D., Jones A.R. Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools. *Nucleic Acids Res.*, 2020, Vol. 48, Issue D1, pp. D783-D788.
11. Hou L., Enriquez E., Persaud M., Steiner N., Oudshoorn M., Hurley C.K. Next generation sequencing characterizes HLA diversity in a registry population from the Netherlands. *HLA*, 2019, Vol. 93, no. 6, pp. 474-483.

12. Hurley C.K., Hou L., Lazaro A., Gerfen J., Enriquez E., Galarza P., Rodriguez Cardozo M.B., Halagan M., Maiers M., Behm D., Ng J. Next generation sequencing characterizes the extent of HLA diversity in an Argentinian registry population. *HLA*, 2018, Vol. 91, no. 3, pp. 175-186.
13. Lee S.J., Klein J., Haagensohn M., Baxter-Lowe L.A., Confer D.L., Eapen M., Fernandez-Vina M., Flomenberg N., Horowitz M., Hurley C.K., Noreen H., Oudshoorn M., Petersdorf E., Setterholm M., Spellman S., Weisdorf D., Williams T.M., Anasetti C. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*, 2007, Vol. 110, no. 13, pp. 4576-1483.
14. Little A.M., Green A., Harvey J., Latham K., Marsh S.G.E., Poulton K., Sage D. BSHI guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int. J. Immunogenet.*, 2016, Vol. 43, no. 5, pp. 263-286.
15. Mack S.J., Cano P., Hollenbach J.A. Common and well-documented HLA alleles: 2012 update to the CWD catalogue. *Tissue Antigens*, 2013, Vol. 81, no. 4, pp. 194-203.
16. Marsh S.G.E., Albert E.D., Bodmer W.F. *Tissue Antigens*, 2010, Vol. 75, no. 4, pp. 291-455.
17. Mayor N.P., Hayhurst J.D., Turner T.R. Recipients receiving better HLA-matched hematopoietic cell transplantation grafts, uncovered by a novel HLA typing method, have superior survival: a retrospective study. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2019, Vol. 25, no. 1, pp. 443-450.
18. Meyer D.C., Aguiar V.R., Bitarello B.D., Brandt C.D.Y., Nunes K. A genomic perspective on HLA evolution. *Immunogenetics*, 2018, Vol. 70, no. 1, pp. 5-27.
19. Morishima S., Ogawa S., Matsubara A., Kawase T., Nannya Y., Kashiwase K., Satake M., Saji H., Inoko H., Kato S., Kodaera Y., Sasazuki T., Morishima Y., Japan Marrow Donor Program. Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. *Blood*, 2010, Vol. 115, no. 23, pp. 4664-4670.
20. Nunes J.M., Buhler S., Roessli D., Sanchez-Mazas A. HLA-net 2013 collaboration. The HLA-net GENE[RATE] pipeline for effective HLA data analysis and its application to 145 population samples from Europe and neighbouring areas. *Tissue Antigens*, 2014, Vol. 83, no. 5, pp. 307-323.
21. Petersdorf E.W., Malkki M., Gooley T.A., Martin P., Guo Z. MHC haplotype matching for unrelated hematopoietic cell transplantation. *PLoS Med.*, 2007, Vol. 4, no 1, e8. doi: 10.1371/journal.pmed.0040008.
22. Pidala J., Lee S.J., Ahn K.W. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2014, Vol. 124, no. 16, pp. 2596-2606.
23. Sanchez-Mazas A., Nunes J.M., Middleton D., Sauter J., Buhler S., McCabe A., Hofmann J., Baier D.M., Schmidt A.H., Nicoloso G., Andreani M., Grubic Z., Tiercy J.M., Fleischhauer K. Common and well-documented HLA alleles over all of Europe and within European sub-regions: a catalogue from the European Federation for Immunogenetics. *HLA*, 2017, Vol. 89, no. 2, pp. 104-113.
24. Tiercy J.-M. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*, 2016, Vol. 101, no. 6, pp. 680-687.
25. Vazirabad I., Chhabra S., Nytes J., Mehra V., Narra R.K., Szabo A., Jerkins J.H., Dhakal B., Hari P., Anderson M.W. Direct HLA genetic comparisons identify highly matched unrelated donor-recipient pairs with improved transplantation outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2019, Vol. 25, no. 1, pp. 921-931.

Авторы:

Хамаганова Е.Г. — д.б.н., заведующая лабораторией тканевого типирования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Леонов Е.А. — врач лаборатории тканевого типирования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Абдрахимова А.Р. — научный сотрудник лаборатории тканевого типирования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Khamaganova E.G., PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Tissue Typing, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Leonov E.A., Clinical Resident, Laboratory of Tissue Typing, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Abdrakhimova A.R., Research Associate, Laboratory of Tissue Typing, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Хижинский С.П. – врач лаборатории тканевого типирования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Гапонова Т.В. – к.м.н., первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Савченко В.Г. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Khizhinskiy S.P., Clinical Resident, Laboratory of Tissue Typing, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Gaponova T.V., PhD (Medicine), First Deputy Director, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Savchenko V.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, General Director, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Поступила 14.01.2021
Принята к печати 20.04.2021

Received 14.01.2021
Accepted 20.04.2021