

МУЛЬТИЛОКУСНЫЕ HLA-ГАПЛОТИПЫ (A-B-C-DRB1-DRB3/DRB4/DRB5-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1) В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ С НАЗНАЧЕНИЕМ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Хамаганова Е.Г., Хижинский С.П., Абдрахимова А.Р., Кузьминова Е.П., Леонов Е.А., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н.

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

Резюме. HLA-гаплотип – совокупность HLA-генов, лежащих на одной хромосоме. Высокополиморфные HLA-гены демонстрируют выраженное неравновесное сцепление между собой, что приводит к формированию мультилокусных HLA-гаплотипов. Оценка разнообразия HLA-гаплотипов в популяции важна при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Золотым стандартом для изучения HLA-гаплотипов являются семейные исследования. HLA-гаплотипы, полученные на основе наблюдений за сегрегацией HLA-аллелей в пределах семьи, реально существуют в человеческой популяции. Цель работы – установление частот HLA-A-B-C-DRB1-DRB3/DRB4/DRB5-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1-гаплотипов в семьях больных с назначением к HLA-типированию для проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Исследование включало 109 семей больных с заболеваниями системы крови, в которых больным и членам их семей было назначено HLA-типирование для поиска донора аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Больные и члены семей были типированы методом NGS в лаборатории тканевого типирования ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по 11 HLA-генам – A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1 и DPB1 методом секвенирования следующего поколения с помощью AllType FastPlex NGS Amplification Kits (One Lambda, США). Полученные последовательности анализировались при помощи компьютерной программы TypeStream Visual Software (TSV) и базы данных IPD-IMGT/HLA 3.44. В исследованных семьях было установлено 360 копий HLA-гаплотипов. Частоты HLA-гаплотипов определялись прямым подсчетом. Наиболее распространенным 7-локусным гаплотипом являлся A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DRB3*01:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01/163N, наиболее распространенным 9-локусным гаплотипом – A*03:01-B*07:02-*07:02-DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02-DPA1*01:03-DPB1*04:01P. Эти HLA-гаплотипы в варианте A-B-C-DRB1-DQB1 являются первым и вторым по распространенности HLA-гаплотипами в большинстве российских регистров

Адрес для переписки:

Хамаганова Екатерина Георгиевна
ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ
125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, 4.
Тел.: 8 (916) 216-53-93.
Тел./факс: 8 (495) 613-24-76.
E-mail: ekhamag@mail.ru

Address for correspondence:

Ekaterina G. Khamaganova
National Medical Research Center for Hematology
4 Novy Zykovsky Passage
Moscow
125167 Russian Federation
Phone: +7 (916) 216-53-93.
Phone/fax: +7 (495) 613-24-76.
E-mail: ekhamag@mail.ru

Образец цитирования:

Е.Г. Хамаганова, С.П. Хижинский, А.Р. Абдрахимова, Е.П. Кузьминова, Е.А. Леонов, О.С. Покровская, Л.А. Кузьмина, Е.Н. Паровичникова «Мультилокусные HLA-гаплотипы (A-B-C-DRB1-DRB3/DRB4/DRB5-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1) в семьях больных с назначением к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 2. С. 291-302.
doi: 10.15789/1563-0625-MNH-2651

© Хамаганова Е.Г. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.G. Khamaganova, S.P. Khizhinskiy, A.R. Abdrakhimova, E.P. Kuzminova, E.A. Leonov, O.S. Pokrovskaya, L.A. Kuzmina, E.N. Parovichnikova "Multilocus HLA haplotypes (A-B-C-DRB1-DRB3/DRB4/DRB5-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1) in families of patients scheduled for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 2, pp. 291-302.
doi: 10.15789/1563-0625-MNH-2651

© Khamaganova E.G. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-MNH-2651

доноров костного мозга. Несмотря на некоторые отличия, распределение HLA-гаплотипов в семьях больных и в российских регистрах обладает схожестью, поэтому вероятность найти совместимого донора для больных с распространенными HLA-гаплотипами в российских регистрах достаточно велика. Из-за горячей точки рекомбинации большинство 7-локусных гаплотипов соединяются в 9-локусных гаплотипах с различными аллелями генов локуса HLA-DP, однако проведенное исследование выявило существование сильного неравновесного сцепления между *HLA*-аллелями *DRB1*03:01* и *DPB1*01:01P* ($D' = 0,579$), *DRB1*07:01* и *DPB1*17:01* ($D' = 0,808$), *DRB1*09:01* и *DPB1*04:02P* ($D' = 0,502$). Полученные знания о реальных 7- и 9-локусных HLA-гаплотипах, существующих в семьях больных с назначением к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, могут быть использованы в клинической практике в качестве референсных для анализа результатов HLA-типирования и предсказания ожидаемых HLA-гаплотипов. Показано, что, несмотря на существование горячей точки рекомбинации между локусом HLA-DP и остальным комплексом *HLA*-генов, наблюдается сильное неравновесное сцепление между некоторыми аллелями генов *DRB1* и *DPB1*.

Ключевые слова: HLA-гаплотип, семьи, неравновесное сцепление, HLA-DPB1, трансплантация, секвенирование следующего поколения

MULTILOCUS HLA HAPLOTYPES (A-B-C-DRB1-DRB3/DRB4/DRB5-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1) IN FAMILIES OF PATIENTS SCHEDULED FOR ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Khamaganova E.G., Khizhinskiy S.P., Abdrakhimova A.R.,
Kuzminova E.P., Leonov E.A., Pokrovskaya O.S., Kuzmina L.A.,
Parovichnikova E.N.

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Abstract. HLA haplotype is a block of *HLA* genes located on the same chromosome. Highly polymorphic *HLA* genes display strong linkage disequilibrium, which results in conserved multilocus HLA haplotypes. Assessment of HLA haplotypic diversity of a specific population is important, particularly for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Family pedigrees remain the gold standard for studying HLA haplotype segregation. HLA haplotypes, obtained by observations of the segregation of *HLA* alleles within the family, really exist in the human population. The aim of this work has been to establish the frequencies of HLA haplotypes *A-B-C-DRB1-DRB3/DRB4/DRB5-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1* in families of patients with assignment to HLA-typing for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The study included 109 families of patients, in which patients and their potential relative donors of allogeneic hematopoietic stem cell were subjected to HLA-typing. Patients and members of their families were typed by the NGS method in the Laboratory of Tissue Typing at the National Medical Research Center for Hematology for 11 HLA genes – *A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1* and *DPB1*. The genotyping was performed by the NGS method using the AllType NGS 11 Loci Amplification Kits (One Lambda, USA) on the MiSeq sequencing platform (Illumina, USA). The sequences were analyzed using the TypeStream Visual Software (TSV) (One Lambda, USA) and the IPD-IMGT/HLA database 3.44. 360 copies of HLA-haplotypes were found in the studied families. The frequencies of HLA haplotypes were determined by direct counting. The most common 7-locus haplotype was *A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-(DRB3*01:01-DQA1*05:01)-DQB1*02:01/163N*, the most common 9-locus haplotype was *A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02-DPA1*01:03-DPB1*04:01P*. These HLA haplotypes (in brief, *A-B-C-DRB1-DQB1*) are the first and second most common HLA haplotypes in most Russian registries of bone marrow donors. Despite several differences, the distribution of HLA haplotypes in families of the patients and in donor registries is similar, and the probability of finding a compatible donor for patients with common HLA-haplotypes in Russian registries is quite high. Most of 7-locus haplotypes are associated with different alleles of the HLA-DP locus in the 9-locus haplotypes, due to presence of a recombination hot spot. The study revealed strong linkage disequilibrium between the HLA alleles *DRB1*03:01* and *DPB1*01:01P* ($D' = 0.579$), *DRB1*07:01*, and *DPB1*17:01* ($D' = 0.808$), *DRB1*09:01* and *DPB1*04:02P* ($D' = 0.502$). The information obtained about real 7- and 9-locus HLA-haplotypes in families may be used in clinical practice as a reference

for analyzing the results of HLA-typing and predicting the expected HLA-haplotypes. It has been shown that, despite recombination hot spot between the HLA-DP locus and the rest of the HLA complex, there is strong linkage disequilibrium between some alleles of the *DRB1* and *DPB1* genes.

Keywords: HLA haplotype, families, linkage disequilibrium, HLA-DPB1, transplantation, next-generation sequencing

Введение

HLA-гаплотип — совокупность *HLA*-генов, лежащих на одной хромосоме. Высокополиморфные *HLA*-гены демонстрируют выраженное неравновесное сцепление (linkage disequilibrium), что приводит к формированию мультилокусных гаплотипов [28, 29]. Неравновесное сцепление между аллелями различных генов сохраняется через поколения [20]. Гены *B ~ C* и *DRB1 ~ DQB1* находятся в тесной ассоциации [6], другие имеют более слабую связь (*A* с другими *HLA*-генами) или ее отсутствие (*DPB1* и остальной *HLA*-комплекс) из-за более отдаленного местоположения и/или горячих точек рекомбинации [8, 16]. Частоты *HLA*-аллелей и *HLA*-гаплотипов стабильны в конкретной этнической группе, но различаются между расами и этносами [30, 35]. Оценка разнообразия *HLA*-гаплотипов в популяции особенно важна при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Клинические специалисты используют сведения о *HLA*-гаплотипах в качестве справочных для проверки результатов *HLA*-типирования и предсказания ожидаемых *HLA*-гаплотипов [31].

Семейные исследования являются золотым стандартом для изучения *HLA*-гаплотипов. *HLA*-гаплотипы, полученные на основе наблюдений за сегрегацией *HLA*-аллелей в семье, реально существуют в человеческой популяции. Такие *HLA*-гаплотипы являются наблюдаемыми гаплотипами [5]. У неродственных лиц (доноров регистра) *HLA*-гаплотипы могут быть оценены с использованием алгоритма максимизации ожиданий (EM-алгоритма) [11, 17, 19, 25, 26]. Частоты *HLA*-гаплотипов следуют распределению с длинным хвостом из редких гаплотипов во всех изученных популяциях [27], что приводит к трудностям в точном прогнозировании низкочастотных гаплотипов с помощью ЭМ-алгоритма, и переоценке частоты высокочастотных гаплотипов [9, 11, 22].

Секвенирование следующего поколения (next generation sequencing — NGS), сделало возможным полное (или почти полное) типирование всех 11 классических полиморфных *HLA*-генов — *A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1* и *DPB1* с высоким разрешением. Точные частоты гаплотипов *HLA*-генов, типированных с высоким разрешением, необходимы для прогнозирования совпадения больных и доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и облегчают идентификацию доноров, соответствующих больному с показаниями к алло-ТГСК как по *HLA*-аллелям, так и *HLA*-гаплотипам [9, 12]. Со-

впадение больного и донора по *HLA*-гаплотипам коррелирует со значительным улучшением клинических исходов [24].

Цель работы — установление частот *HLA-A-B-C-DRB1-DRB3/DRB4/DRB5-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1*-гаплотипов в семьях больных с назначением к *HLA*-типированию для проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы

Исследование включало 109 семей больных с заболеваниями системы крови, в которых больным и членам их семей было назначено *HLA*-типирование для поиска донора алло-ГСК. Все больные и члены семей были типированы методом NGS в лаборатории тканевого типирования ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2021–2022 гг. по 11 *HLA*-генам — *A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1* и *DPB1*.

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. Библиотеки готовили с помощью набора AllType FastPlex NGS Amplification Kits (One Lambda, США), как описано ранее [4]. На этапе таргетного обогащения с помощью полимеразной цепной реакцией (ПЦР) были полностью амплифицированы гены класса I (*HLA-A, HLA-B, HLA-C*) и гены *DQA1* и *DPA1* класса II (от 5'UTR до 3'UTR), а также ключевые области других генов класса II, а именно *DRB1/3/4/5, DQB1* и *DPB1* (от экзона 2 до 3'UTR). Готовые библиотеки пулировали для секвенирования. С использованием набора реагентов для секвенирования MiSeq Reagent Kit v2 (300 циклов) (Illumina, Сингапур) проводили секвенирование на платформе MiSeq (Illumina, США). Полученные последовательности анализировали при помощи компьютерной программы TypeStream Visual Software (TSV) (One Lambda, США) и базы данных IPD-IMGT/HLA 3.44. Варианты *HLA*-генов класса I (*A, B, C*) были установлены в большинстве случаев на уровне отдельного аллеля (4 полей) [21], генов класса II (*DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1*) с разрешением от 2-го поля (аллели с одинаковой аминокислотной последовательностью) до 4-го поля (аллели с одинаковой нуклеотидной последовательностью) и варианты гена *DPB1* были установлены или на уровне 2-го поля, или Р-группы (аллели с одинаковой аминокислотной

последовательностью пептидсвязывающего сайта) [21].

Наследование HLA-гаплотипов в семьях больных представлено на рисунке 1.

Семьи были разделены на несколько групп в зависимости от числа членов в семье больного и установленных в семье HLA-гаплотипов (табл. 1). В группах 1a и 1b четыре HLA-гаплотипа (a, b,

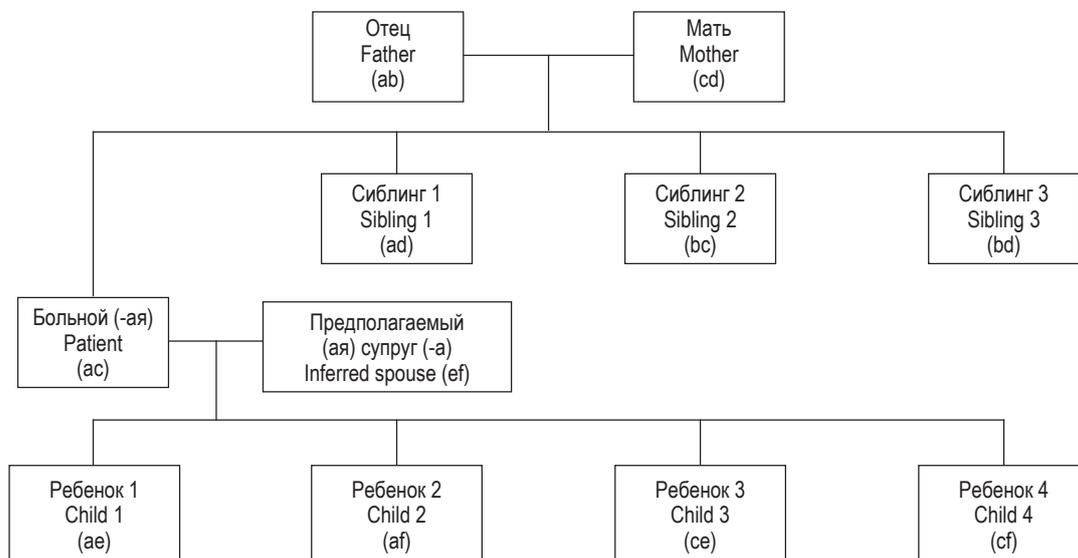


Рисунок 1. Наследование HLA-гаплотипов в семьях больных с назначением к HLA-типированию

Примечание. a, b, c, d, e, f – HLA-гаплотипы.

Figure 1. Inheritance of HLA-haplotypes in families of patients with assignment to HLA-typing

Note. a, b, c, d, e, f – HLA haplotypes.

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕМЕЙ БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫЕ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS FAMILIES INCLUDED IN THE STUDY

Группы Groups	Члены семьи больного Patient family members	Число HLA-гаплотипов в семье Number of HLA haplotypes in the family	Число семей Number of families	Число членов семей Number of family members	Число наблюдаемых HLA-гаплотипов Number of observed HLA haplotypes
1a	Оба родителя + сиблинг Both parents + sibling	4 (a, b, c, d)	8	25	32
1b	Один родитель и сиблинги Single parent and siblings	4 (a, b, c, d)	6	19	24
2a	Сиблинги без родителей Siblings without parents	4 (a, b, c, d)	12	42	48
2b	Дети Children	4 (a, c, e, f)	2	7	8
3a	Один родитель + сиблинг Single parent + sibling	3 (a, b, c или a, c, d)	20	43	60
3b	Сиблинги без родителей Siblings without parents	3 (a, c, d)	44	102	132
3c	Дети Children	3 (a, c, e)	12	26	36
4	Сиблинги и дети Siblings and children	4 (a, c, d и e)	5	17	20
Итого Total			109	281	360

с, d) были идентифицированы или при непосредственном HLA-типировании обоих родителей и больного, или при одном родителе и выведении HLA-гаплотипов второго родителя по сиблингам (родным братьям/сестрам больного). Во 2-й группе были выведены четыре HLA-гаплотипа на основе гаплотипов больного и сиблингов больного (2a) или гаплотипов больного и детей (2b). В группе 3 были выведены по три HLA-гаплотипа. В группе 4 HLA-гаплотипы были выведены на основе гаплотипов больного, сиблингов и детей больного. Из исследования исключались семьи, в которых не было возможности провести разделение на гаплотипы по всем включенным в исследование HLA-генам.

Частоты HLA-гаплотипов определяли прямым подсчетом. Для подсчета HLA-гаплотипов варианты всех HLA-генов были приведены к уровню 2-го поля (ген *DPB1* в некоторых случаях был определен на уровне Р-группы). Программа Arlequin 3.5 [10] была использована для определения стандартизованного значения неравновесного сцепления генов (D') на основе классического коэффициента, измеряющего отклонение частоты наблюдаемого гаплотипа от случайного сочетания аллелей разных локусов (D).

Результаты

В исследованных 109 семьях больных с назначением к алло-ТГСК установлено 360 копий HLA-гаплотипов. HLA-гаплотипы включали 9 или 8 генов, так как наличие одного из генов *DRB3/4/5* исключает присутствие двух других, также гены *DRB3/4/5* не входят в HLA-гаплотипы, в которых имеются гены *DRB1*01*, *DRB1*08*, *DRB1*10* [31].

Было выявлено 292 различных HLA-гаплотипа *A-B-C-DRB1-DRB3/4/5/-DQA1-DQB1*. Между локусом DP и остальным комплексом HLA-генов имеется горячая точка рекомбинации [13, 15], что ведет к отсутствию между ними выраженного неравновесного сцепления, поэтому в таблице 2 представлены 7 (или 6)-локусные HLA-гаплотипы *A-B-C-DRB1-DRB3/4/5/-DQA1-DQB1*, которые были определены 3 и более раз и их сочетания с аллелями *DPA1-DPB1* – 9(8)-локусные HLA-гаплотипы.

Наиболее распространенным 7-локусным HLA-гаплотипом являлся *A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DRB3*01:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01/163N*, который был определен 10 раз (2,8%). Этот гаплотип встречался с пятью различными сочетаниями *DPA1-DPB1* аллелей, из которых наиболее частыми были гаплотипы – *DPA1*01:03-DPB1*04:01P* и *DPA1*02:01-DPB1*01:01P* (определены по три раза каждый, 0,8%). Следующими по распространенности среди 7-локусных HLA-гаплотипов являлись *HLA-A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DRB4*01:03-DQA1*02:01-DQB1*02:02/156* и

*HLA-A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02*, которые были определены по шесть раз (1,7%). Из них самым распространенным 9-локусным гаплотипом был *HLA-A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02-DPA1*01:03-DPB1*04:01P*, который был определен 5 раз (1,4%). Этот HLA-гаплотип был самым распространенным среди всех выявленных 9-локусных гаплотипов.

Четвертыми/пятыми по распространенности 7-локусными HLA-гаплотипами были *A*02:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02* и *A*24:02-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DRB4*01:03-DQA1*02:01-DQB1*02:02/156*, каждый из которых был установлен по 5 раз (1,4%). Оба HLA-гаплотипа определялись с четырьмя различными сочетаниями *DPA1-DPB1* аллелей. Далее следовали HLA-гаплотипы *A*01:01-B*52:01-C*12:02-DRB1*15:02P-DRB5*01:02-DQA1*01:03-DQB1*06:01*, *A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01/263* и *A*25:01-B*18:01-C*12:03-DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02*, которые были определены по 4 раза (1,1%). В отличие от всех других HLA-гаплотипов *A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01/263* в нашем исследовании встречался только в сочетании с *DPA1*01:03-DPB1*04:01P*, и этот HLA-гаплотип был вторым по распространенности среди *HLA-A-B-C-DRB1-DRB3/DRB4/DRB5-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1*-гаплотипов.

Еще восемь 7-локусных гаплотипов были установлены по три раза с частотой 0,8%, каждый из них сочетался с 2-3 различными *DPA1-DPB1*-гаплотипами. Семнадцать 7-локусных гаплотипов были установлены по два раза. 259 HLA-гаплотипов были определены только по одному разу.

Итак, наиболее распространенный HLA-гаплотип, который включает все возможные 9 HLA-генов из 11 классических полиморфных, – *A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02-DPA1*01:03-DPB1*04:01P* (1,4%). Второй по распространенности HLA-гаплотип – *A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01/263-DPA1*01:03-DPB1*04:01P* (1,1%). Следующие 9-локусные HLA-гаплотипы – *A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DRB3*01:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01/163N-DPA1*01:03-DPB1*04:01P* и *A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DRB3*01:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01/163N-DPA1*02:01-DPB1*01:01P* (по 0,8%).

Несмотря на горячую точку рекомбинации между локусами DP и DQ [8, 15, 16], данные о существовании неравновесного сцепления между локусом DP и остальным комплексом HLA-генов

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТЫ HLA-ГАПЛОТИПОВ, УСТАНОВЛЕННЫХ ПО ТРИ РАЗА И БОЛЕЕ

TABLE 2. FREQUENCIES OF HLA HAPLOTYPES DEFINED THREE TIMES OR MORE

Частота 7(6)-локусных HLA-гаплотипов Frequency of 7(6)-locus HLA haplotypes n (%)	HLA-гаплотипы A-B-C-DRB1- DRB3/4/5-DQA1-DQB1 HLA haplotypes A-B-C-DRB1- DRB3/4/5-DQA1-DQB1	DPA1-DPB1 аллели DPA1-DPB1 alleles	Частота 9(8)-локусных HLA-гаплотипов Frequency of 9(8)-locus HLA haplotypes n (%)
10 (2,8)	A*01:01-B*08:01-C*07:01- DRB1*03:01-DRB3*01:01-DQA- 1*05:01-DQB1*02:01/ 163N	DPA1*01:03-DPB1*04:01P DPA1*02:01-DPB1*01:01P DPA1*01:03-DPB1*04:02P DPA1*01:03-DPB1*01:01P DPA1*01:03-DPB1*02:01	3 (0,8) 3 (0,8) 2 (0,6) 1 (0,3) 1 (0,3)
6 (1,7)	A*02:01-B*13:02-C*06:02- DRB1*07:01-DRB4*01:03-DQA- 1*02:01-DQB1*02:02/156	DPA1*02:01-DPB1*17:01 DPA1*01:03-DPB1*04:01P DPA1*01:03-DPB1*04:02P DPA1*01:03-DPB1*23:01P DPA1*02:01-DPB1*14:01P	2 (0,6) 1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0,3)
6 (1,7)	A*03:01-B*07:02-C*07:02- DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQA- 1*01:02-DQB1*06:02	DPA1*01:03-DPB1*04:01P DPA1*02:01-DPB1*14:01P	5 (1,4) 1 (0,3)
5 (1,4)	A*02:01-B*07:02-C*07:02- DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQA- 1*01:02-DQB1*06:02	DPA1*01:03-DPB1*04:01P DPA1*01:03-DPB1*03:01P DPA1*01:03-DPB1*04:02P DPA1*02:01-DPB1*13:01P	2 (0,6) 1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0,3)
5 (1,4)	A*24:02-B*13:02-C*06:02- DRB1*07:01-DRB4*01:03-DQA- 1*02:01-DQB1*02:02/156	DPA1*01:03-DPB1*04:02P DPA1*01:03-DPB1*23:01P DPA1*02:01-DPB1*02:01 DPA1*02:01-DPB1*11:01	2 (0,6) 1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0,3)
4 (1,1)	A*01:01-B*52:01-C*12:02- DRB1*15:02P-DRB5*01:02-DQA- 1*01:03-DQB1*06:01	DPA1*01:03-DPB1*04:01P DPA1*01:03-DPB1*04:02P DPA1*02:01-DPB1*13:01P DPA1*02:07-DPB1*04:01P	1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0,3)
4 (1,1)	A*03:01-B*35:01-C*04:01- DRB1*01:01-DQA1*01:01- DQB1*05:01/263	DPA1*01:03-DPB1*04:01P	4 (1,1)
4 (1,1)	A*25:01-B*18:01-C*12:03- DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQA- 1*01:02-DQB1*06:02	DPA1*01:03-DPB1*01:01P DPA1*01:03-DPB1*02:01 DPA1*01:03-DPB1*03:01P DPA1*01:03-DPB1*23:01P	1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0,3)
3 (0,8)	A*01:01-B*57:01-C*06:02- DRB1*07:01-DRB4*01:03N-DQA- 1*02:01-DQB1*03:03	DPA1*01:03-DPB1*04:01P DPA1*02:01-DPB1*09:01P	2 (0,6) 1 (0,3)
3 (0,8)	A*02:01-B*38:01-C*12:03- DRB1*13:01-DRB3*01:01-DQA- 1*01:03-DQB1*06:03	DPA1*01:03-DPB1*03:01P DPA1*01:03-DPB1*04:01P DPA1*01:03-DPB1*13:01P	1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0,3)
3 (0,8)	A*02:01-B*57:01-C*06:02- DRB1*07:01-DRB4*01:03N-DQA- 1*02:01-DQB1*03:03	DPA1*01:03 -DPB1*02:01 DPA1*01:03-DPB1*03:01P DPA1*01:03-DPB1*04:01P	1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0,3)
3 (0,8)	A*03:01-B*07:02-C*07:02- DRB1*11:01-DRB3*02:02-DQA- 1*05:05-DQB1*03:01/ 276N	DPA1*01:03-DPB1*06:01P DPA1*01:03-DPB1*02:01	2 (0,6) 1 (0,3)

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Частота 7(6)-локусных HLA-гаплотипов Frequency of 7(6)-locus HLA haplotypes n (%)	HLA-гаплотипы A-B-C-DRB1- DRB3/4/5-DQA1-DQB1 HLA haplotypes A-B-C-DRB1- DRB3/4/5-DQA1-DQB1	DPA1-DPB1 аллели DPA1-DPB1 alleles	Частота 9(8)-локусных HLA-гаплотипов Frequency of 9(8)-locus HLA haplotypes n (%)
3 (0,8)	A*24:02-B*07:02-C*07:02- DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQA- 1*01:02-DQB1*06:02	DPA1*01:03-DPB1*03:01P DPA1*01:03-DPB1*04:01P DPA1*02:01-DPB1*13:01P	1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0,3)
3 (0,8)	A*24:02-B*35:02-C*04:01- DRB1*11:04-DRB3*02:02-DQA- 1*05:05-DQB1*03:01/276N	DPA1*01:03-DPB1*04:01P DPA1*01:03-DPB1*02:01	2 (0,6) 1 (0,3)
3 (0,8)	A*25:01-B*18:01-C*12:03- DRB1*04:01-DRB4*01:03-DQA- 1*03:01-DQB1*03:02	DPA1*01:03-DPB1*02:01 DPA1*01:03-DPB1*04:01P	2 (0,6) 1 (0,3)
3 (0,8)	A*25:01-B*18:01-C*12:03- DRB1*13:01-DRB3*01:01-DQA- 1*01:03-DQB1*06:03	DPA1*01:03-DPB1*04:01P DPA1*02:01-DPB1*01:01P	2 (0,6) 1 (0,3)

довольно противоречивы. Выраженное сцепление между отдельными *DPB1* и *DRB1*-аллелями отмечено для некоторых популяций [13, 18]. В связи с этим нами было проведено изучение неравновесного сцепления (D') между геном *DPB1* и наиболее полиморфным *HLA*-геном класса II *DRB1*. В таблице 3 представлены частоты и D' для первых 16 по распространенности *HLA*-гаплотипов *DRB1-DPB1*.

Для большинства *HLA*-гаплотипов *DRB1-DPB1* в таблице 3 значения D' были близки к 0, что указывает на отсутствие между ними неравновесного сцепления. Четыре гаплотипа характеризовались отрицательными значениями D' , т. е. эти аллели в этих гаплотипах встречались реже, чем должны были быть при случайном сочетании, «отталкивались» друг от друга. Сильное сцепление аллелей ($D' > 0,5$) имел только один гаплотип *DRB1*03:01-DPB1*01:01P* ($D' = 0,579$). Из непредставленных в таблице 3 гаплотипов выраженным неравновесным сцеплением между аллелями характеризовались еще два гаплотипа. Это *DRB1*07:01-DPB1*17:01* ($D' = 0,808$). Аллель *DPB1*17:01* был определен 6 раз, из которых пять раз в гаплотипе с *DRB1*07:01*. Второй гаплотип – *DRB1*09:01-DPB1*04:02P* ($D' = 0,502$). Аллель *DRB1*09:01* был определен 7 раз, из которых четыре раза в гаплотипе с *DPB1*04:02P*.

Так как по расположению на хромосоме наиболее близко к локусу *DP* расположен ген *DQB1* [31], был исследовано неравновесное сцепление (D') между аллелями этих генов, но анализ показал его отсутствие (для всех сочетаний аллелей *DQB1* и *DPB1* $D' < 0,3$).

NGS позволяет проводить полногеномное секвенирование *HLA*-аллелей класса I и типировать их на уровне отдельного аллеля, учитывая синонимичные замены в экзонах (уровень 3-го поля) и некодирующих областях (уровень 4-го поля). В таблице 4 представлены частоты *HLA*-гаплотипов, определенных 3 раза и более, с аллельным уровнем разрешения для генов класса I и максимально возможным для генов класса II. Наиболее распространенным 7-локусным *HLA*-гаплотипом являлся *A*03:01:01:01-B*07:02:01:01-C*07:02:01:03-DRB1*15:01:01:03/07/11-DRB5*01:01:01:01-DQA1*01:02:01:01-DQB1*06:02*, определенный четыре раза, в трех из которых данный гаплотип встречался с аллелями *DPA1*01:03:01-DPB1*04:01P*. Все остальные 9-локусные гаплотипы были установлены только по одному разу.

Обсуждение

Проведенное исследование установило реальные 7- и 9-локусные *HLA*-гаплотипы в семьях больных с заболеваниями системы крови, в которых больным и членам их семей было назначено *HLA*-типирование для поиска донора алло-ГСК. Публикации, посвященные наследованию *HLA*-гаплотипов в семьях, в доступной литературе в России отсутствуют. Однако именно *HLA*-гаплотипы, установленные в семейных исследованиях, действительно существуют в человеческой популяции и могут быть использованы в клинической практике в качестве референсных для анализа результатов *HLA*-типирования и предсказания ожидаемых *HLA*-гаплотипов. Знания о реальных *HLA*-гаплотипах стали особенно

ТАБЛИЦА 3. НЕРАВНОВЕСНОЕ СЦЕПЛЕНИЕ В HLA-ГАПЛОТИПАХ DRB1-DPB1

TABLE 3. LINKAGE DISEQUILIBRIUM IN HLA HAPLOTYPES DRB1-DPB1

	HLA-гаплотипы HLA haplotypes	Частота гаплотипов Frequency of haplotypes n (%)	D'
1	DRB1*15:01-DPB1*04:01P	19 (5,3)	0,034
2	DRB1*01:01-DPB1*04:01P	16 (4,4)	0,108
3	DRB1*07:01-DPB1*04:01P	16 (4,4)	-0,194
4	DRB1*11:01-DPB1*04:01P	15 (4,2)	0,135
5	DRB1*03:01-DPB1*04:01P	12 (3,3)	-0,083
6	DRB1*13:01-DPB1*04:01P	11 (3,1)	-0,035
7	DRB1*04:01-DPB1*04:01P	9 (2,5)	0,382
8	DRB1*16:01-DPB1*04:01P	9 (2,5)	0,135
9	DRB1*03:01-DPB1*01:01P	8 (2,2)	0,579
10	DRB1*01:01-DPB1*04:02P	7 (1,9)	0,085
11	DRB1*07:01-DPB1*03:01P	6 (1,7)	0,031
12	DRB1*07:01-DPB1*04:02P	6 (1,7)	-0,081
13	DRB1*11:04-DPB1*04:01P	6 (1,7)	0,011
14	DRB1*11:04-DPB1*04:02P	6 (1,7)	0,336
15	DRB1*15:01-DPB1*03:01P	6 (1,7)	0,044
16	DRB1*15:02P-DPB1*04:01P	6 (1,7)	0,213

ТАБЛИЦА 4. ЧАСТОТЫ HLA-ГАПЛОТИПОВ (АЛЛЕЛЬНОЕ РАЗРЕШЕНИЕ ДЛЯ HLA-ГЕНОВ КЛАССА 1), ОПРЕДЕЛЕННЫХ 3 РАЗА И БОЛЕЕ

TABLE 4. HLA HAPLOTYPE FREQUENCIES (ALLELIC RESOLUTION FOR HLA CLASS 1 GENES) DEFINED 3 TIMES OR MORE

Частота 7(6)-локусных HLA-гаплотипов Frequency of 7(6)-locus HLA haplotypes n (%)	HLA-гаплотипы A-B-C-DRB1-DRB3/4/5- DQA1-DQB1 HLA haplotypes A-B-C-DRB1-DRB3/4/5- DQA1-DQB1	DPA1-DPB1 аллели DPA1-DPB1 alleles	Частота 9(8)-локусных HLA-гаплотипов Frequency of 9(8)-locus HLA haplotypes n (%)
4 (1,1)	A*03:01:01:01-B*07:02:01:01-C*07:02:01:03- DRB1*15:01:01:03/07/11-DRB5*01:01:01:01- DQA1*01:02:01:01-DQB1*06:02	DPA1*01:03:01-DP- B1*04:01P DPA1*02:01:01:02-DP- B1*14:01P	3 (0,8) 1 (0,3)
3 (0,8)	A*01:01:01:01-B*08:01:01:01- C*07:01:01:01/16-DRB1*03:01:0- DRB3*01:01:02:01/06-DQA1*05:01:01:02- DQB1*02:01:01:01/02:163N	DPA1*01:03:01-DP- B1*01:01P DPA1*01:03:01- DPB1*02:01:02D- PA1*01:03:01-DP- B1*04:01P	1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0,3)
3 (0,8)	A*02:01:01:01-B*13:02:01:01-C*06:02:01:01- DRB1*07:01:01:01-DRB4*01:03:01- DQA1*02:01:01:01/03 DQB1*02:02/156	DPA1*01:03:01-DP- B1*23:01P DPA1*02:01:01:02-DP- B1*14:01P DPA1*02:01:01:03- DPB1*17:01:01	1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0,3)

актуальными в последнее время, когда наблюдается постоянный рост числа трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, в первую очередь – HLA-гаплоидентичных трансплантаций [23].

В последние годы в России достаточно подробно изучалось распределение HLA-гаплотипов в регистрах доноров костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток [1, 2, 3, 4]. При этом у доноров регистров HLA-гаплотипы оценивались при помощи EM-алгоритма, однако известно, что при его использовании наблюдается завышение частоты высокочастотных HLA-гаплотипов и занижение частоты низкочастотных [22]. HLA-гаплотипы, установленные в нашем исследовании, и HLA-гаплотипы, ранее определенные для доноров из регистров неродственных доноров алло-ГСК, обладают как значительной схожестью в распределении и частоте, так и некоторыми отличиями. Так, в укороченном 5-локусном варианте (A-B-C)-DRB1-DQB1 гаплотипы A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-(DRB3*01:01-DQA1*05:01)-DQB1*02:01/163N, и A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-(DRB5*01:01-DQA1*01:02)-DQB1*06:02 являются первым и вторым по распространенности HLA-гаплотипами в большинстве российских регистров. Частоты этих гаплотипов для доноров регистров колеблются от 3% до 4% для первого и от 2,3% до 3% для второго [1, 2, 3, 4]. В семьях больных с показателями к алло-ГСК их частоты несколько ниже, что объясняется несколькими причинами: применением EM-алгоритма для подсчета частот HLA-гаплотипов у доноров регистров, разным числом типированных HLA-генов и разным уровнем разрешения, а также тем, что в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России лечатся больные с различным этническим происхождением из всех Федеральных округов России, а в регистрах доноров в основном преобладают русские. HLA-гаплотип A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01/263 в семьях больных занимал только 6-7-е место с частотой 1,1% и определялся только с генами DPA1*01:03-DPB1*04:01P, при этом в нашем исследовании не отмечено сильного неравновесного сцепления между DRB1*01:01 и DPB1*04:01P. Этот HLA-гаплотип (без DPA1-DPB1) является первым по распространенности у финнов с частотой 8,3% [18] и выявляется у них в основном с аллелем DPB1*04:02. У доноров регистров с преобладанием русских A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-(DQA1*01:01)-DQB1*05:01/263 обычно занимает третье место по распространенности с частотой 2,4 % [1, 3, 4], являясь первым по распространенности среди доноров регистра ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России с частотой 3,2% [2].

Следовательно, в приведенных публикациях по распределению HLA-гаплотипов в россий-

ских регистрах достаточно объективно отражается реальное распределение HLA-гаплотипов в нашей популяции, и для больных с распространенными HLA-гаплотипами вероятность найти совместимого донора в российских регистрах достаточно велика.

Наше исследование является первой в России работой, в которой изучены мультилокусные HLA-гаплотипы A-B-C-DRB1-DRB3/4/5/-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1 на основании типирования 11 HLA-генов. Хотя минимальные требования при подборе неродственного донора для алло-ГСК предписывают HLA-типировать донора и реципиента по четырем HLA-генам -A, -B, -C, -DRB1 [9], определение гена DPB1, в дополнении к генам A, -B, -C, -DRB1 с использованием методов, основанных на секвенировании, настоятельно рекомендуется для всех источников доноров в США [32, 34]. Также рекомендуется проводить типирование HLA-генов DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1 и -DPA1 (характеризуются более низкой экспрессией) на уровне высокого разрешения для выбора донора наибольшего соответствия и минимизации риска развития донор-специфических анти-HLA антител [34].

Неравновесное сцепление между локусом HLA-DP и другими HLA-генами в большинстве популяций выражено слабо ($D' \sim 0,3$) [7]. Как показало наше исследование, из-за горячей точки рекомбинации большинство 7-локусных гаплотипов соединяются в 9-локусных гаплотипах с различными аллелями генов локуса HLA-DP. Однако мы также выявили существование достаточно сильного неравновесного сцепления между некоторыми аллелями генов DRB1 и DPB1. Неравновесное сцепление между определенными аллелями DPB1 и другими HLA-генами наблюдается в некоторых популяциях, например у финнов, популяция которых была относительно изолирована и проходила несколько раз через «бутылочное горло» [18]. Для нескольких европейских популяций [13, 18], как и для исследованных нами семей больных, было отмечено достаточно сильное неравновесное сцепление аллелей DRB1*03:01-DPB1*01:01P, входящих в HLA-гаплотип A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DRB3*01:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01/163N-DPA1*02:01-DPB1*01:01P. Также мы установили сильное неравновесное сцепление между аллелями DRB1*07:01-DPB1*17:01 и DRB1*09:01-DPB1*04:02P. HLA-гаплотип DRB1*07:01-DPB1*17:01 распространен среди китайцев [14] и монголов [33], DRB1*09:01-DPB1*04:02P встречается у монголов [33], однако сведений о неравновесном сцеплении аллелей в данных гаплотипах в этих популяциях нет.

Существование нескольких HLA-гаплотипов с сильным неравновесным сцеплением между аллелями HLA-DPB1 и HLA-DRB1 повышает вероятность нахождения полностью совместимого

неродственного донора для больного-носителя таких гаплотипов даже в тех случаях, когда типирование гена *HLA-DPB1* не проводится. Однако такие HLA-гаплотипы весьма немногочисленны, большая часть HLA-гаплотипов характеризуется слабым сцеплением с локусом HLA-HLA-DP. Наблюдение о выраженном неравновесном сцеплении между некоторыми аллелями *HLA-DPB1* и *HLA-DRB1*, конечно, требует подтверждения на более многочисленной когорте исследований.

Итак, установлены реальные 7- и 9-локусные HLA-гаплотипы, существующие в семьях больных с назначением к HLA-типированию для проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, которые могут быть использованы в клинической практике в качестве референсных для анализа результатов HLA-типирования и предсказания ожидаемых HLA-гаплотипов.

Показано, что, несмотря на существование горячей точки рекомбинации между локусом HLA-DP и остальным комплексом HLA-генов, наблюдается сильное неравновесное сцепление между некоторыми аллелями генов *HLA-DPB1* и *HLA-DRB1*.

Заключение

Итак, установлены реальные 7- и 9-локусные HLA-гаплотипы, существующие в семьях больных с назначением к HLA-типированию для проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, которые могут быть использованы в клинической практике в качестве референсных для анализа результатов HLA-типирования и предсказания ожидаемых HLA-гаплотипов.

Показано, что, несмотря на существование горячей точки рекомбинации между локусом HLA-DP и остальным комплексом HLA-генов, наблюдается сильное неравновесное сцепление между некоторыми аллелями генов *HLA-DPB1* и *HLA-DRB1*.

Благодарности

Авторы выражают благодарность всем сотрудникам ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, занимающихся трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных с заболеваниями системы крови, без которых это исследование было бы неосуществимо.

Список литературы / References

1. Бубнова Л.Н., Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Беляева Е.В., Терентьева М.А. Сравнительный анализ иммуногенетических характеристик потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток регистров двух российских мегаполисов // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 5. С. 1047-1056. [Bubnova L.N., Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Belyaeva E.V., Terentyeva M.A. Comparative analysis of immunogenetic characteristics of potential hematopoietic stem cell donors from the registries of two Russian megapolises. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 5, pp. 1047-1056. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-CAO-2539.
2. Логинова М.А., Парамонов И.В. Стратегия формирования регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток // Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2020. Т. 7, № 4. С. 35-42. [Loginova M.A., Paramonov I.V. Development strategy of the registry of donors of hematopoietic stem cells. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 2020, Vol. 7, no. 4, pp. 35-42. (In Russ.)]
3. Хамаганова Е.Г., Абдрахимова А.Р., Леонов Е.А., Хижинский С.П., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. Секвенирование следующего поколения в HLA-типировании больных с показаниями к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и их доноров // Гематология и трансфузиология, 2021. Т. 66, № 2. С. 206-217. [Khamaganova E.G., Abdrakhimova A.R., Leonov E.A., Khizhinskiy S.P., Gaponova T.V., Savchenko V.G. Next generation sequencing HLA-typing of recipients and donors of allogeneic haematopoietic stem cells. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*, 2020, Vol. 66, no. 2, pp. 206-217. (In Russ.)]
4. Хамаганова Е.Г., Леонов Е.А., Абдрахимова А.Р., Хижинский С.П., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. HLA генетическое разнообразие русской популяции, выявленное методом секвенирования следующего поколения // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 3. С. 509-522. [Khamaganova E.G., Leonov E.A., Abdrakhimova A.R., Khizhinskiy S.P., Gaponova T.V., Savchenko V.G. HLA diversity in the Russian population assessed by next generation sequencing. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 3, pp. 509-522. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-HDI-2182.
5. Askar M., Madbouly A., Zhrebker L., Willis A., Kennedy S., Padros K., Rodriguez M.B., Bach C., Spriewald B., Ameen R., Shemmarif S.A., Tarassi K., Tsirogianni A., Hamdy N., Mossallam G., Höngeri G., Spinnler R., Fischer G., Fae I., Charlton R., Dunk A., Vayntrub T.A., Halagan M., Osoegawa K., Fernández-Viña M. HLA haplotypes in 250 families: the Baylor laboratory results and a perspective on a core NGS testing model for the 17th International HLA and Immunogenetics Workshop. *Hum. Immunol.*, 2019, Vol. 80, no. 11, pp. 897-905.
6. Bugawan T.L., Klitz W., Blair A., Erlich H.A. High-resolution HLA class I typing in the CEPH families: analysis of linkage disequilibrium among HLA loci. *Tissue Antigens*, 2000, Vol. 56, no. 5, pp. 392-404.
7. Creary L.E., Sacchi N., Mazzocco M., Morris G.P., Montero-Martin G., Chong W., Brown C., Dinou A., Stavropoulos-Giokas C., Gorodezky C., Narayan S., Periathiruvadi S., Thomas R., de Santis D., Pepperall J.,

Ghazalim G.E., Yafeim Z.A., Askar M., Tyagi S., Kanga U., Marino S.R., Planelles D., Chang C.J., Fernández-Viña M.A. High-resolution HLA allele and haplotype frequencies in several unrelated populations determined by next generation sequencing: 17th International HLA and Immunogenetics Workshop joint report. *Hum. Immunol.*, 2021, Vol. 82, no. 7, pp. 505-522.

8. Cullen M., Noble J., Erlich H., Thorpe K., Beck S., Klitz W., Trowsdale J., Carrington M. Characterization of recombination in the HLA class II region. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, Vol. 60, no. 2, pp. 397-407.

9. Dehn J., Setterholm M., Buck K., Kempenich J., Beduhn B., Gragert L., Abeer Madbouly A., Fingerson S., Maiers M. HapLogic: a predictive human leukocyte antigen-matching algorithm to enhance rapid identification of the optimal unrelated hematopoietic stem cell sources for transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2016, Vol. 22, no. 11, pp. 2038-2046.

10. 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. Resour.*, 2010, Vol. 10, no. 3, pp. 564-567.

11. Gragert L., Madbouly A., Freeman J., Maiers M. Six-locus high resolution HLA haplotype frequencies derived from mixed-resolution DNA typing for the entire US donor registry. *Hum. Immunol.*, 2013, Vol. 74, no. 10, pp. 1313-1320.

12. Gragert L., Eapen M., Williams E., Freeman J., Spellman S., Baitty R., Hartzman R., Rizzo J.D., Horowitz M., Confer D., Maiers M. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N. Engl. J. Med.*, 2014, Vol. 371, no. 4, pp. 339-348.

13. Grundschober C., Sanchez-Mazas A., Excoffier L., Langaney A., Jeannot M., Tiercy J.M. HLA-DPB1 DNA polymorphism in the Swiss population: linkage disequilibrium with other HLA loci and population genetic affinities. *Eur. J. of Immunogenet.*, 1994, Vol. 21, no. 3, pp. 143-157.

14. Gua Q., Chen J., Yao Y., Sun M., Shi L. Distribution of HLA-DRB1, DPB1 and DQB1 alleles and haplotypes in Mongolian Minority in China. *Hum. Immunol.*, 2019, Vol. 80, no. 4, pp. 215-217.

15. Jeffreys A.J., Kauppi L., Neumann R. Intensely punctate meiotic recombination in the class II region of the major histocompatibility complex. *Nat. Genet.*, 2001, Vol. 29, no. 2, pp. 217-222.

16. Kauppi L., Stumpf M.P., Jeffreys A.J. Localized breakdown in linkage disequilibrium does not always predict sperm crossover hot spots in the human MHC class II region. *Genomics*, 2005, Vol. 86, no. 1, pp. 13-24.

17. Klitz W., Gragert L., Maiers M., Fernandez-Vina M., Ben-Naeh Y., Benedek G., Brautbar C., Israel S. Genetic differentiation of Jewish populations. *Tissue Antigens*, 2010, Vol. 76, no. 6, pp. 442-458.

18. Linjama T., Räther C., Ritari J., Peräsaari J., Eberhard H.P., Korhonen M., Koskela S. Extended HLA haplotypes and their impact on DPB1 matching of unrelated hematologic stem cell transplant donors. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2019, Vol. 25, no. 10, pp. 1956-1964.

19. Maiers M., Gragert L., Klitz W. High-resolution HLA alleles and haplotypes in the United States population. *Hum. Immunol.*, 2007, Vol. 68, no. 9, pp. 779-788.

20. Malfroy L., Roth M.P., Carrington M., Borot N., Volz A., Ziegler A., Coppin H. Heterogeneity in rates of recombination in the 6-Mb region telomeric to the human major histocompatibility complex. *Genomics*, 1997, Vol. 43, no. 2, pp. 226-231.

21. Nunes E., Heslop H., Fernandez-Vina M., Taves C., Wagenknecht D.R., Eisenbrey A.B., Fischer G., Poulton K., Wacker K., Hurley C.K., Noreen H., Sacchi N. Definitions of histocompatibility typing terms. *Human Immunol.*, 2011, Vol. 72, no. 12, pp. 1214-1216.

22. Osoegawa K., Mallempati K.C., Gangavarapu S., Gangavarapu S., Oki A., Gendzekhadze K., Marino S.R., Brown N.K., Bettinotti M.P., Weimer E.T., Montero-Martín G., Creary L.E., Vayntrub T.A., Chang C.-J., Askar M., Mack S.J., Fernández-Viña M.A. HLA Alleles and Haplotypes Observed in 263 US Families. *Hum. Immunol.*, 2019, Vol. 80, no. 9, pp. 644-660.

23. Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C., Basak G.W., de la Cámara R., Corbacioglu S., Dolstra H., Duarte R., Glass B., Greco R., Lankester A.C., Mohty M., Peffault de Latour R., Snowden J.A., Yakoub-Agha I., Kröger N. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant.*, 2021, Vol. 56, no. 7, pp. 1651-1664.

24. Petersdorf E.W., Malkki M., Gooley T.A., Martin P.J., Guo Z. MHC haplotype matching for unrelated hematopoietic cell transplantation. *PLoS Med.*, 2007, Vol. 4, no. 1, e8. doi: 10.1371/journal.pmed.0040008.

25. Qin P.Q., Su F., Yan W.X., Xing Z., Meng P., Chengya W., Jie S. Distribution of human leucocyte antigen-A, -B and -DR alleles and haplotypes at high resolution in the population from Jiangsu province of China. *Int. J. Immunogenet.*, 2011, Vol. 38, no. 6, pp. 475-481.

26. Schmidt A.H., Baier D., Solloch U.V., Stahr A., Cereb N., Wassmuth R., Ehninger G., Rutt C. Estimation of high-resolution HLA-A, -B, -C, -DRB1 allele and haplotype frequencies based on 8862 German stem cell donors and implications for strategic donor registry planning. *Hum. Immunol.*, 2009, Vol. 70, no. 11, pp. 895-902.

27. Slater N., Louzoun Y., Gragert L., Maiers M., Chatterjee A., Albrecht M. Power laws for heavy-tailed distributions: modeling allele and haplotype diversity for the national marrow donor program. *PLoS Comput. Biol.*, 2015, Vol. 11, no. 4, e1004204. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004204.

28. Slatkin M. Linkage disequilibrium-understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nat. Rev. Genet.*, 2008, Vol. 9, no. 6, pp. 477-485.

29. Stewart C.A., Horton R., Allcock R.J., Ashurst J.L., Atrazhev A.M., Penny Coggill P., Dunham I., Forbes S., Halls K., Howson J.M.M., Humphray S.J., Hunt S., Mungall A.J., Osoegawa K., Palmer S., Roberts A.N., Rogers J., Sims S., Wang Y., Wilming L.G., Elliott J.F., de Jong P.J., Sawcer S., Todd J.A., Trowsdale J., Beck S. Complete MHC haplotype sequencing for common disease gene mapping. *Genome Res.*, 2004, Vol. 14, no. 6, pp. 1176-1187.

30. Thorstenson Y.R., Creary L.E., Huang H., Rozot V., Nguyen T.T., Babrzadeh F., Kancharla S., Fukushima M., Kuehn R., Wang C., Li M., Krishnakumar S., Mindrinis M., Fernandez Viña M. A., Scriba T.J., Davis M.M. Allelic resolution NGS HLA typing of class I and class II loci and haplotypes in Cape Town, South Africa. *Hum. Immunol.*, 2018, Vol. 79, no. 12, pp. 839-847.

31. 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.

32. Timofeeva O.A., Philogene M.C., Zhang Q.J. Current donor selection strategies for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hum. Immunol.*, 2022, Vol. 83, no. 10, pp. 674-686.

33. Trachtenberg E., Vinson M., Hayes E., Hsu Y.-M., Houtchens K., Erlich H., Klitz W., Hsia Y., Hollenbach J. HLA class I (A, B, C) and class II (DRB1, DQA1, DQB1, DPB1) alleles and haplotypes in the Han from southern China. *Tissue Antigens*, 2007, Vol. 70, no. 6, pp. 455-463.

34. Yu N., Askar M., Wadsworth K., Gragert L., Fernández-Viña M.A. Current HLA testing recommendations to support HCT. *Hum. Immunol.*, 2022, Vol. 83, no. 10, pp. 665-673.

35. Zhang T., Li Y., Yuan X., Bao X., Chen L., Jiang X., He J. Establishment of NGS-based HLA 9-locus haplotypes in the Eastern Han Chinese population highlights the role of HLA-DP in donor selection for transplantation. *HLA*, 2022, Vol. 100, no. 6, pp. 582-596.

Авторы:

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

Хижинский С.П. — 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

Кузьмина Е.П. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории 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

Покровская О.С. — к.м.н., заведующая отделением предтрансплантационной подготовки ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Кузьмина Л.А. — к.м.н., заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Паровичникова Е.Н. — д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

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

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

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

Kuzminova E.P., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Tissue Typing, National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

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

Pokrovskaya O.S., PhD (Medicine), Head, Department of Pre-transplant Preparation, National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Kuzmina L.A., PhD (Medicine), Head, Department of Chemotherapy of Hemoblastosis and Transplantation of Bone Marrow and hematopoietic stem cells, National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Parovichnikova E.N., PhD, MD (Medicine), Professor, General Director, National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Поступила 06.02.2023

Отправлена на доработку 07.02.2023

Принята к печати 16.02.2023

Received 06.02.2023

Revision received 07.02.2023

Accepted 16.02.2023