

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК РЕГИСТРОВ ДВУХ РОССИЙСКИХ МЕГАПОЛИСОВ

Бубнова Л.Н.<sup>1,2</sup>, Кузьмич Е.В.<sup>1</sup>, Павлова И.Е.<sup>1</sup>, Беляева Е.В.<sup>1</sup>,  
Терентьева М.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Эффективность поиска HLA-совместимого неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток зависит от ряда факторов, среди которых наиболее важными являются стандарт первичного HLA-типирования и иммуногенетическое разнообразие донорского пула. Своевременность подбора донора гарантирует выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в оптимальные сроки, что, в свою очередь, оказывает положительное влияние на исход трансплантации. Для того чтобы сократить время поиска донора, спектр первичного иммуногенетического обследования волонтеров, вступающих в регистр доноров гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, с 2019 года включает HLA-типирование генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1. Целью нашего исследования являлся анализ результатов HLA-типирования потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в сравнении с иммуногенетическим профилем доноров регистров, сформированных в двух российских мегаполисах. У потенциальных доноров нашего регистра выявлены все известные к настоящему времени группы аллелей генов HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1, 19 из 21 открытой группы аллелей гена HLA-A, 34 из 36 известных групп аллелей гена HLA-B. С максимальной частотой определялись следующие группы HLA-аллелей: A\*02 (0,2957), A\*03 (0,1432), A\*01 (0,1155), A\*24 (0,1128); B\*07 (0,1282), B\*35 (0,1084), B\*44 (0,0921), B\*18 (0,0745); C\*07 (0,2738), C\*04 (0,1361), C\*12 (0,1202), C\*03 (0,1134), C\*06 (0,1127); DRB1\*15 (0,1445), DRB1\*07 (0,1420), DRB1\*13 (0,1271), DRB1\*01 (0,1269), DRB1\*11 (0,1216); DQB1\*03 (0,3517), DQB1\*06 (0,2269). Установлены 1702 HLA-A\*-B\*-C\*-DRB1\*-DQB1\*-гаплотипа. Частота девяти HLA-гаплотипов превышала 0,01: A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03-DQB1\*02 (0,0366), A\*03-B\*07-C\*07-DRB1\*15-DQB1\*06 (0,0269), A\*03-B\*35-C\*04-DRB1\*01-DQB1\*05 (0,0238), A\*02-B\*13-C\*06-DRB1\*07-DQB1\*02 (0,0204), A\*02-B\*07-C\*07-DRB1\*15-DQB1\*06 (0,0184), A\*25-B\*18-C\*12-DRB1\*15-DQB1\*06 (0,0127), A\*02-B\*18-C\*07-DRB1\*11-DQB1\*03 (0,0126),

### Адрес для переписки:

Бубнова Людмила Николаевна  
ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт  
гематологии и трансфузиологии Федерального медико-  
биологического агентства»  
191024, Россия, Санкт-Петербург,  
ул. 2-я Советская, 16.  
Тел.: 8 (911) 925-00-10.  
E-mail: lnubnova@mail.ru

### Address for correspondence:

Bubnova Lyudmila N.  
Russian Research Institute of Haematology  
and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency  
191024, Russian Federation, St. Petersburg,  
2nd Sovetskaya str., 16.  
Phone: 7 (911) 925-00-10.  
E-mail: lnubnova@mail.ru

### Образец цитирования:

Л.Н. Бубнова, Е.В. Кузьмич, И.Е. Павлова,  
Е.В. Беляева, М.А. Терентьева «Сравнительный  
анализ иммуногенетических характеристик  
потенциальных доноров гемопоэтических стволовых  
клеток регистров двух российских мегаполисов» //  
Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 5. С. 1047-1056.  
doi: 10.15789/1563-0625-CAO-2539

© Бубнова Л.Н. и соавт., 2022

### For citation:

L.N. Bubnova, E.V. Kuzmich, I.E. Pavlova, E.V. Belyaeva,  
M.A. Terentyeva "Comparative analysis of immunogenetic  
characteristics of potential hematopoietic stem cell donors  
from the registries of two Russian megapolises", *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2022,  
Vol. 24, no. 5, pp. 1047-1056.  
doi: 10.15789/1563-0625-CAO-2539

DOI: 10.15789/1563-0625-CAO-2539

A\*02-B\*15-C\*03-DRB1\*04-DQB1\*03 (0,0123), A\*02-B\*41-C\*17-DRB1\*13-DQB1\*03 (0,0109). Выполнен сравнительный анализ полученных данных с результатами обследования потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток регистров ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург) и ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва). Установлено, что шесть наиболее распространенных HLA-гаплотипов у доноров трех российских регистров, сформированных в мегаполисах, совпадают по позиции и близки по частоте. Выявлены различия в распределении менее распространенных HLA-гаплотипов. Результаты выполненной работы свидетельствуют об иммуногенетическом разнообразии пула доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, что, наряду с использованием современных международных стандартов первичного иммуногенетического обследования, является необходимым условием для осуществления эффективного поиска доноров для пациентов, нуждающихся в проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

*Ключевые слова:* регистр доноров гемопоэтических стволовых клеток, потенциальный донор, HLA-гаплотипы, группы HLA-аллелей

## COMPARATIVE ANALYSIS OF IMMUNOGENETIC CHARACTERISTICS OF POTENTIAL HEMATOPOIETIC STEM CELL DONORS FROM THE REGISTRIES OF TWO RUSSIAN MEGAPOLISES

Bubnova L.N.<sup>a,b</sup>, Kuzmich E.V.<sup>a</sup>, Pavlova I.E.<sup>a</sup>, Belyaeva E.V.<sup>a</sup>, Terentyeva M.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Efficacy of search for the unrelated compatible transplant donors depends on a number of factors. Of most importance are the standards of primary HLA typing, and the immunogenetic diversity of the donor pool. Timely donor selection guarantees the optimal timing for stem cell transplantation. This factor exerts positive influence upon the transplantation outcomes. In 2019, The Bone Marrow Donors Registry at the Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology has implemented HLA-typing for HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 genes as a standard for primary immunogenetic examination, in order to reduce the donor search period. The aim of our study was to evaluate the HLA typing results for potential stem cell donors at our Registry as compared with immunogenetic profile of donors at the Registries arranged in two Russian megapolises. All currently known groups of HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 gene alleles, 19 of 21 open groups of HLA-A gene alleles, 34 of 36 known groups of HLA-B gene alleles were screened in the donors from our Registry. The most common HLA alleles groups were as follows: A\*02 (0.2957), A\*03 (0.1432), A\*01 (0.1155), A\*24 (0.1128); B\*07 (0.1282), B\*35 (0.1084), B\*44 (0.0921), B\*18 (0.0745); C\*07 (0.2738), C\*04 (0.1361), C\*12 (0.1202), C\*03 (0.1134), C\*06 (0.1127); DRB1\*15 (0.1445), DRB1\*07 (0.1420), DRB1\*13 (0.1271), DRB1\*01 (0.1269), DRB1\*11 (0.1216); DQB1\*03 (0.3517), DQB1\*06 (0.2269). A total of 1702 HLA-A\*-B\*-C\*-DRB1\*-DQB1\*-haplotypes were revealed in our donor pool. The frequency of nine HLA-haplotypes exceeded 0.01: A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03-DQB1\*02 (0.0366), A\*03-B\*07-C\*07-DRB1\*15-DQB1\*06 (0.0269), A\*03-B\*35-C\*04-DRB1\*01-DQB1\*05 (0.0238), A\*02-B\*13-C\*06-DRB1\*07-DQB1\*02 (0.0204), A\*02-B\*07-C\*07-DRB1\*15-DQB1\*06 (0.0184), A\*25-B\*18-C\*12-DRB1\*15-DQB1\*06 (0.0127), A\*02-B\*18-C\*07-DRB1\*11-DQB1\*03 (0.0126), A\*02-B\*15-C\*03-DRB1\*04-DQB1\*03 (0.0123), A\*02-B\*41-C\*17-DRB1\*13-DQB1\*03 (0.0109). We carried out a comparative analysis of the HLA-haplotypes distribution for the donors of three Russian registers: Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology (St. Petersburg); First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University (St. Petersburg); National Medical Research Center for Hematology (Moscow). The six most common HLA-haplotypes among the donors from three Russian registers had the same rank positions and frequencies. The differences of some less

common HLA-haplotypes distribution were determined. The results of our study indicate the immunogenetic diversity of the donor pool the Registry of Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology. This fact, along with usage of international standards for primary immunogenetic examination is a prerequisite for effective donor search for the patients requiring stem cell transplantation.

*Keywords: hematopoietic stem cell, donors, registry, HLA-haplotypes, groups of HLA-alleles*

## Введение

Эффективность поиска HLA-совместимого неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) зависит от ряда факторов, среди которых наиболее важными являются стандарт первичного HLA-типирования и иммуногенетическое разнообразие донорского пула. Своевременность подбора донора гарантирует выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в оптимальные сроки, что в свою очередь оказывает положительное влияние на исход ТГСК [9, 13].

Согласно опубликованным данным, поиск совместимого неродственного донора в среднем продолжается около двух месяцев. Однако в регистры доноров костного мозга поступают все более срочные запросы, предполагающие проведение поиска донора в течение нескольких недель [11]. Для того чтобы сократить длительность поиска, регистры совершенствуют стратегию первичного иммуногенетического обследования (HLA-типирования) лиц, вступающих в регистр. Согласно данным, опубликованным Всемирной ассоциацией доноров костного мозга (World Marrow Donor Association, WMDA), все большее число регистров выполняют первичное обследование доноров расширенным спектром по сравнению с минимальными международными стандартами (HLA-типирование трех генов: HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1) [15]. Стратегия развернутого HLA-типирования волонтеров, вступающих в регистр, способствует сокращению времени поиска донора, так как в большинстве трансплантационных центров считается оптимальной степень совместимости пациента и донора 10/10 HLA аллелей (гены HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) [14].

Спектр первичного иммуногенетического обследования добровольцев, вступающих в регистр доноров костного мозга ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (далее Регистр), с 2019 года включает типирование пяти генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1. В настоящее время в соответствии с данным стандартом обследовано 35% потенциальных доноров Регистра.

**Цель нашего исследования** – анализ результатов HLA-типирования потенциальных доноров ГСК регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

в сравнении с иммуногенетическим профилем доноров регистров, сформированных в двух российских мегаполисах.

## Материалы и методы

В исследование включены 2853 потенциальных донора ГСК в возрасте от 18 до 60 лет. Медиана возраста доноров составила 30 лет. В составе обследованной группы 1569 мужчин (55%) и 1284 женщины (45%).

Биологический материал (образцы периферической крови) потенциальных доноров и согласие на проведение иммуногенетического обследования получены на этапе вступления в Регистр.

Типирование генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 базового уровня разрешения выполнено с помощью методов полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфичными праймерами (наборы производства Protrans, Германия) и полимеразной цепной реакции с олигонуклеотидными сиквенс-специфичными пробами (наборы производства BAG HEALTH CARE, Германия).

Статистическая обработка результатов: частоты групп HLA-аллелей и HLA-гаплотипов определены методом максимального правдоподобия с применением алгоритма максимизации ожидания с помощью программного обеспечения Arlequin 3.5 [8]. Оценка различий частот HLA-гаплотипов осуществлена с помощью непараметрических статистических методов с использованием программы Epi Info 7.2 [10]. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Группы аллелей генов HLA класса I

В ходе исследования у потенциальных доноров Регистра выявлены 19 групп аллелей гена HLA-A из 21 группы, установленной к настоящему времени. С максимальной частотой определялись следующие: A\*02 (0,2957), A\*03 (0,1432), A\*01 (0,1155), A\*24 (0,1128). Наиболее редкими являлись: A\*74 (0,0004) и A\*69 (0,0006). Группы аллелей A\*43, A\*80 у доноров Регистра не выявлены.

Из 36 известных групп аллелей гена HLA-B определены 34. Наиболее распространенными являлись: B\*07 (0,1282), B\*35 (0,1084), B\*44

**ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТЫ ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ HLA КЛАССА I У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ГСК РЕГИСТРА ФГБУ РОСНИИГТ ФМБА РОССИИ**

TABLE 1. FREQUENCIES OF HLA CLASS I GENE ALLELE GROUPS IN POTENTIAL HSC DONORS OF THE REGISTER OF RUSSIAN RESEARCH INSTITUTE OF HAEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

HLA-A*			HLA-B*			HLA-C*		
Группа аллелей Allele group	Частота Frequency	SD**	Группа аллелей Allele group	Частота Frequency	SD	Группа аллелей Allele group	Частота Frequency	SD
01	0,1155	0,0028	07	0,1282	0,0027	01	0,0408	0,0026
02	0,2957	0,0035	08	0,0621	0,0022	02	0,0623	0,0027
03	0,1432	0,0029	13	0,0618	0,0020	03	0,1134	0,0036
11	0,0612	0,0021	14	0,0234	0,0011	04	0,1361	0,0043
23	0,0228	0,0012	15	0,0647	0,0019	05	0,0408	0,0026
24	0,1128	0,0023	18	0,0745	0,0021	06	0,1127	0,0042
25	0,0423	0,0016	27	0,0526	0,0018	07	0,2738	0,0052
26	0,0475	0,0016	35	0,1084	0,0023	08	0,0291	0,0021
29	0,0117	0,0008	37	0,0121	0,0008	12	0,1202	0,0038
30	0,0222	0,0010	38	0,0367	0,0016	14	0,0089	0,0011
31	0,0249	0,0012	39	0,0251	0,0011	15	0,0233	0,0021
32	0,0298	0,0013	40	0,0608	0,0021	16	0,0123	0,0015
33	0,0226	0,0012	41	0,0252	0,0013	17	0,0256	0,0020
34	0,0003	0,0001	42	0,0080	0,0002	18	0,0008	0,0003
36	0,0004	0,0002	44	0,0921	0,0022			
66	0,0069	0,0006	45	0,0024	0,0004			
68	0,0386	0,0015	46	0,0013	0,0003			
69	0,0006	0,0002	47	0,0023	0,0004			
74	0,0004	0,0001	48	0,0054	0,0006			
			49	0,0140	0,0010			
			50	0,0116	0,0010			
			51	0,0465	0,0017			
			52	0,0211	0,0010			
			53	0,0018	0,0003			
			54	0,0021	0,0003			
			55	0,0096	0,0008			
			56	0,0110	0,0008			
			57	0,0294	0,0013			
			58	0,0121	0,0009			
			59	0,0001	0,0001			
			67	0,0003	0,0001			
			73	0,0006	0,0002			
			78	0,0001	0,0001			
			81	0,0001	0,0001			

Примечание. \*\* – стандартное отклонение (SD).

Note. \*\*, standard deviation (SD).

**ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТЫ ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ HLA КЛАССА II У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ГСК РЕГИСТРА ФГБУ РОСНИИГТ ФМБА РОССИИ**

TABLE 2. FREQUENCIES OF HLA CLASS II GENE ALLELE GROUPS IN POTENTIAL HSC DONORS OF THE REGISTER OF RUSSIAN RESEARCH INSTITUTE OF HAEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

HLA-DRB1*			HLA-DQB1*		
Группа аллелей Allele group	Частота Frequency	SD	Группа аллелей Allele group	Частота Frequency	SD
01	0,1269	0,0028	02	0,1784	0,0046
03	0,0798	0,0022	03	0,3517	0,0062
04	0,1115	0,0022	04	0,0340	0,0021
07	0,1420	0,0030	05	0,2089	0,0056
08	0,0364	0,0016	06	0,2269	0,0052
09	0,0143	0,0009			
10	0,0089	0,0007			
11	0,1216	0,0028			
12	0,0248	0,0011			
13	0,1271	0,0029			
14	0,0201	0,0011			
15	0,1445	0,0025			
16	0,0421	0,0019			

(0,0921), В\*18 (0,0745). С минимальной частотой определялись: В\*59 (0,0001), В\*78 (0,0001), В\*81 (0,0001). Группы аллелей В\*82, В\*83 выявлены не были.

У доноров Регистра установлены все 14 групп аллелей гена HLA-C, известных к настоящему времени. Наиболее высокочастотные: С\*07 (0,2738), С\*04 (0,1361), С\*12 (0,1202), С\*03 (0,1134), С\*06 (0,1127). С минимальной частотой определялась группа С\*18 (0,0008) (табл. 1).

#### Группы аллелей генов HLA класса II

В процессе исследования у доноров Регистра определены все известные группы аллелей гена HLA-DRB1. С наибольшей частотой встретились следующие: DRB1\*15 (0,1445), DRB1\*07 (0,1420), DRB1\*13 (0,1271), DRB1\*01 (0,1269), DRB1\*11 (0,1216). Наиболее редкими оказались группы аллелей DRB1\*09 (0,0143) и DRB1\*10 (0,0089).

Выявлены все известные группы аллелей гена HLA-DQB1. Наиболее распространенной являлась группа DQB1\*03 (0,3517), наиболее редкой – DQB1\*04 (0,0340) (табл. 2).

У доноров обследованной когорты определены 1702 HLA-A\*-B\*-C\*-DRB1\*-DQB1\* гаплотипа. В таблице 3 представлены 20 HLA-гаплотипов, являвшихся наиболее распространенными.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, с частотой более 1% определялись первые 9 гаплотипов. Следует отметить, что первые

два высокочастотных HLA-гаплотипа А\*01-В\*08-С\*07-DRB1\*03-DQB1\*02, А\*03-В\*07-С\*07-DRB1\*15-DQB1\*06 являются наиболее распространенными у представителей большинства европейских популяций [12].

Полученные нами результаты были проанализированы в сравнении с опубликованными данными, представляющими распределение HLA-A\*-B\*-C\*-DRB1\*-DQB1\*-гаплотипов в регистрах двух крупнейших городов Российской Федерации. Используются результаты обследования 10 000 потенциальных доноров ГСК регистра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург) [2], а также данные обследования 504 потенциальных доноров ГСК регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва) [7]. В таблице 4 представлены HLA-гаплотипы, наиболее распространенные в каждом из регистров, частоты этих гаплотипов в сравниваемых регистрах, и показатель статистической значимости различий (p).

Согласно данным, представленным в таблице 4, в регистре ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России определено большее число HLA-гаплотипов с частотой более 1%, чем в регистрах ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (девять против шести соответственно).



**ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТЫ HLA-A\*-B\*-C\*-DRB1\*-DQB1\*-ГАПЛОТИПОВ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ РЕГИСТРА ФГБУ РОСНИИГТ ФМБА РОССИИ**

TABLE 3. FREQUENCIES OF HLA-A\*-B\*-C\*-DRB1\*-DQB1\*-HAPLOTYPES IN POTENTIAL HSC DONORS OF THE REGISTER OF RUSSIAN RESEARCH INSTITUTE OF HAEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

№ No.	HLA-гаплотип HLA-haplotype	Частота Frequency	SD
1	A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	0,0366	0,0024
2	A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	0,0269	0,0021
3	A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	0,0238	0,0023
4	A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,0204	0,0022
5	A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	0,0184	0,0022
6	A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06	0,0127	0,0014
7	A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03	0,0126	0,0016
8	A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03	0,0123	0,0016
9	A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03	0,0109	0,0014
10	A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,0099	0,0013
11	A*11-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	0,0090	0,0014
12	A*01-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03	0,0085	0,0015
13	A*02-B*27-C*02-DRB1*01-DQB1*05	0,0082	0,0012
14	A*24-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	0,0082	0,0013
15	A*33-B*14-C*08-DRB1*01-DQB1*05	0,0078	0,0013
16	A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02	0,0077	0,0013
17	A*02-B*44-C*05-DRB1*04-DQB1*03	0,0075	0,0013
18	A*02-B*15-C*03-DRB1*13-DQB1*06	0,0065	0,0013
19	A*02-B*44-C*07-DRB1*16-DQB1*05	0,0061	0,0013
20	A*24-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,0053	0,0011

## Обсуждение

Результаты работы свидетельствуют о широком иммуногенетическом разнообразии донорского пула в регистре ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. У доноров Регистра выявлены все известные к настоящему времени группы аллелей генов HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1. Из 21 известной группы аллелей гена HLA-A в ходе обследования установлены 19. Что касается обнаруженных у доноров Регистра групп A\*43, A\*80, то они характерны для населения Африканского континента. В частности, группа A\*43 определяется у жителей Южно-Африканской Республики и Замбии, а группа аллелей A\*80 выявлена у жителей Ганы, Сенегала, Марокко [12]. Из 36 известных групп аллелей гена HLA-B у доноров Регистра установлены 34, не выявлены группы

В\*82, В\*83. Согласно данным популяционных исследований, группа аллелей В\*82 характерна для жителей Кении, а также для афроамериканцев, проживающих на территории США. Группа аллелей В\*83 определена у жителей Центральноафриканской Республики [12].

Из 1702 HLA-A\*-B\*-C\*-DRB1\*-DQB1\*-гаплотипов, определенных у доноров Регистра, с частотой более 1% встречались девять: A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03-DQB1\*02, A\*03-B\*07-C\*07-DRB1\*15-DQB1\*06, A\*03-B\*35-C\*04-DRB1\*01-DQB1\*05, A\*02-B\*13-C\*06-DRB1\*07-DQB1\*02, A\*02-B\*07-C\*07-DRB1\*15-DQB1\*06, A\*25-B\*18-C\*12-DRB1\*15-DQB1\*06, A\*02-B\*18-C\*07-DRB1\*11-DQB1\*03, A\*02-B\*15-C\*03-DRB1\*04-DQB1\*03, A\*02-B\*41-C\*17-DRB1\*13-DQB1\*03.

Сравнительный анализ распределения HLA-A\*-B\*-C\*-DRB1\*-DQB1\*-гаплотипов у потен-

**ТАБЛИЦА 4. ЧАСТОТЫ (%) HLA-A\*-B\*-C\*-DRB1\*-DQB1\*-ГАПЛОТИПОВ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ГСК РОССИЙСКИХ РЕГИСТРОВ**

TABLE 4. FREQUENCIES (%) OF HLA-A\*-B\*-C\*-DRB1\*-DQB1\*-HAPLOTYPES IN POTENTIAL HSC DONORS OF RUSSIAN REGISTERS

HLA-гаплотип HLA-haplotype	Регистр РосНИИГТ (1) Register of Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology (1)	Регистр ПСПбГМУ (2) Register of First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University (2)		Регистр НМИЦ гематологии (3) Register of National Medical Research Center for Hematology (3)	
	Частота Frequency	Частота Frequency	P <sub>1,2</sub>	Частота Frequency	P <sub>1,3</sub>
A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	3,66	3,73	> 0,05	4,1	> 0,05
A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	2,69	2,93	> 0,05	2,5	> 0,05
A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	2,38	2,77	> 0,05	2,3	> 0,05
A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	2,04	2,03	> 0,05	1,7	> 0,05
A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	1,84	1,79	> 0,05	1,6	> 0,05
A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06	1,27	1,23	> 0,05	1,6	> 0,05
A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03	1,26	0,94	> 0,05	0,9	> 0,05
A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03	1,23	0,68	0,006	–	–
A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03	1,09	0,74	0,077	–	–
A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,99	0,99	> 0,05	–	–
A*24-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	0,82	0,98	> 0,05	–	–
A*02-B*50-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,29	–	–	0,9	0,034

**Примечание. Данные в цитируемой публикации не представлены.**

Note. The data is not presented in the cited publication.

циальных доноров ГСК регистров г. Санкт-Петербурга (регистры ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России) и г. Москвы (регистр ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) показал, что первые шесть наиболее распространенных HLA-гаплотипов у доноров регистров совпадают и близки по частоте. Аналогичное распределение первых шести наиболее часто встречающихся HLA-A\*-B\*-C\*-DRB1\*-DQB1\*-гаплотипов установлено в популяции русских, проживающих на территории Челябинской области [5]. Города Санкт-Петербург и Москва являются мегаполисами с многонациональным населением. В частности, согласно Всероссийской переписи населения 2010 года, в Санкт-Петербурге проживали представители более 200 национальностей и народностей. Тем не

менее 92,5% жителей города самоопределились как русские. Среди многонационального населения Москвы 91,6% жителей отнесли себя к русским [3]. Таким образом, совпадение профиля HLA-гаплотипов у русских Челябинской области и у доноров регистров г. Санкт-Петербурга и г. Москвы может объясняться тем, что пополнение донорского пула происходит преимущественно за счет жителей мегаполисов, среди которых преобладают русские. Однако даже невысокие доли индивидуумов других национальностей в мегаполисе в абсолютных цифрах создают разнообразие как состава населения города, так и доноров регистра, обеспечивая широкое представительство HLA-гаплотипов [1].

HLA-гаплотип A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03-DQB1\*02, максимально часто определяющийся у доноров регистров г. Москвы и

г. Санкт-Петербурга, является наиболее распространенным у представителей большинства европейских популяций. При этом частота этого гаплотипа в ряде стран Европы значительно выше, чем в России: в Южной Ирландии – 11,5000, на северо-западе Англии – 9,50000, в Польше – 5,8729. Второй по частоте определения HLA-гаплотип A\*03-B\*07-C\*07-DRB1\*15-DQB1\*06 также характерен для населения европейских стран. HLA-гаплотип A\*03-B\*35-C\*04-DRB1\*01-DQB1\*05, занимающий третью позицию, с высокой частотой определяется в популяции русских, проживающих в Нижнем Новгороде, среди населения Республики Карелия и Норвегии, а также у татар, проживающих на территории Республики Башкортостан [12]. HLA-гаплотип A\*02-B\*13-C\*06-DRB1\*07-DQB1\*02, являющийся четвертым по частоте у доноров всех трех рассматриваемых регистров, характерен также для населения Северного Кавказа, для башкир и татар, проживающих на территории Республики Башкортостан, для жителей Республики Карелия и Польши [4, 12]. Пятый по распространенности у доноров регистров HLA-гаплотип A\*02-B\*07-C\*07-DRB1\*15-DQB1\*06 с высокой частотой определяется среди русских Нижнего Новгорода, в популяциях башкир и татар, проживающих на территории Республики Башкортостан, а также у жителей Ирландии и Англии. HLA-гаплотип A\*25-B\*18-C\*12-DR\*15-DQB\*06, занимающий шестую позицию в регистрах г. Москвы и г. Санкт-Петербурга, с максимальной частотой определяется в популяциях русских, проживающих в различных регионах Российской Федерации (г. Нижний Новгород, г. Челябинск, Москва) и среди жителей Польши [5, 6, 12].

Принадлежащий к десяти наиболее распространенным у доноров обоих регистров г. Санкт-Петербурга HLA-гаплотип A\*30-B\*13-C\*06-DRB1\*07-DQB1\*02, не представлен в перечне высокочастотных HLA-гаплотипов у потенциальных доноров регистра г. Москвы. Согласно популяционным исследованиям, данный гаплотип с высокой частотой встречается у русских Нижнего Новгорода и среди бурят Забайкалья [12].

HLA-гаплотип A\*02-B\*15-C\*03-DRB1\*04-DQB1\*03 более характерен для доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. В когорте доноров регистра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России данный гаплотип определяется с меньшей частотой ( $p = 0,006$ ), а в профиле наиболее распространенных HLA-гаплотипов у потенциальных доноров регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России не указан. Согласно опубликованным данным, гаплотип A\*02-B\*15-C\*03-DRB1\*04-DQB1\*03

наиболее часто определяется у русских Челябинской области и в Южной Ирландии [5, 12].

В ходе исследования выявлена тенденция повышения частоты гаплотипа HLA-A\*02-B\*41-C\*17-DRB1\*13-DQB1\*03 у доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России по сравнению с донорами регистра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России ( $p = 0,077$ ), а в числе наиболее часто встречающихся HLA-гаплотипов в регистре ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России этот гаплотип отсутствует. Опубликованные популяционные исследования свидетельствуют о выявлении данного гаплотипа у русских Нижнего Новгорода и Челябинской области [5, 12].

Частота определения HLA-гаплотипа A\*24-B\*07-C\*07-DRB1\*15-DQB1\*06 у доноров регистров г. Санкт-Петербурга не имеет значимых различий. Тем не менее этот гаплотип является девятым по частоте в регистре ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, а в регистре ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России только четырнадцатым. В профиле наиболее распространенных HLA-гаплотипов у потенциальных доноров регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России данный гаплотип не представлен.

HLA-гаплотип A\*02-B\*50-C\*06-DRB1\*07-DQB1\*02 входит в число восьми наиболее распространенных в когорте доноров регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, но не относится к часто встречающимся у доноров регистров г. Санкт-Петербурга.

Сравнительный анализ результатов иммуногенетического обследования потенциальных доноров ГСК регистров г. Санкт-Петербурга и г. Москвы демонстрирует совпадение профиля наиболее высокочастотных HLA-гаплотипов. В распределении HLA-гаплотипов, определяющихся с меньшей частотой, установлены различия, объясняемые, очевидно, некоторыми особенностями национального состава и численностью рассматриваемых регистров.

## Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об иммуногенетическом разнообразии пула доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, что, наряду с использованием современных международных стандартов первичного иммуногенетического обследования, является необходимым условием для осуществления эффективного поиска доноров для пациентов, нуждающихся в проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.



## Список литературы / References

1. Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Кузьмич Е.В., Терентьева М.А., Беляева Е.В., Глазанова Т.В., Сидоркевич С.В. Развитие регистра доноров костного мозга Российского НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России // Трансфузиология, 2022. Т. 23, № 2. С. 171-183. [Bubnova L.N., Pavlova I.E., Kuzmich E.V., Terentyeva M.A., Belyaeva E.V., Glazanova T.V., Sidorkevich S.V. Development of the bone marrow donor registry of the Russian research institute of hematology and transfusionology of the FMBA of Russia. *Transfuziologiya = Transfuziologiya*, 2022, Vol. 23, no. 2, pp. 171-183. (In Russ.)]
2. Бубнова Л.Н., Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Терентьева М.А., Алянский А.Л., Беркос А.С., Иванова Н.Е., Моисеев И.С., Кулагин А.Д., Сидоркевич С.В. Сравнительный анализ распределения HLA-A\*~B\*~C\*~DRB1\*~DQB1\*-гаплотипов у потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток регистров г. Санкт-Петербурга // Вестник гематологии, 2022. Т. XVIII, № 2. С. 42-43. [Bubnova L.N., Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Terentyeva M.A., Alyansky A.L., Berkos A.S., Ivanova N.E., Moiseev I.S., Kulagin A.D., Sidorkevich S.V. Comparative analysis of the HLA-A\*~B\*~C\*~DRB1\*~DQB1\*-haplotypes distribution in potential donors of hematopoietic stem cells registers of St. Petersburg. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*, 2022, Vol. XVIII, no. 2, pp. 42-43. (In Russ.)]
3. Всероссийская перепись населения 2010 года; Т. 4. Национальный состав и владение языками, гражданство, пункт 4 [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://gks.ru/free\\_doc/new\\_site/perepis2010/croc/perepis\\_itogi1612.htm](https://gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm). (Дата обращения 13.05.2022). [All-Russian population census 2010, Vol. 4. Ethnic composition and language skills, citizenship, point 4 [Electronic resource]. Access mode: [https://gks.ru/free\\_doc/new\\_site/perepis2010/croc/perepis\\_itogi1612.htm](https://gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm). (Date of application May 13, 2022).]
4. Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Кутявина С.С., Махова О.А., Кашин К.П., Парамонов И.В. Иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, рекрутированных на территории Северного Кавказа // Сибирский научный медицинский журнал, 2021. Т. 41, № 1. С. 69-80. [Loginova M.A., Smirnova D.N., Kutyavina S.S., Makhova O.A., Kashin K.P., Paramonov I.V. Immunogenetic characteristics of potential donors of hematopoietic stem cells recruited in the North Caucasus. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*, 2021, Vol. 41, no. 1, pp. 69-80. (In Russ.)]
5. Сулова Т.А., Вавилов М.Н., Сташкевич Д.С., Беляева С.В., Хромова Е.Б., Евдокимов А.В., Горелова А.К., Бурмистрова А.Л. Иммуногенетический профиль (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) популяции русских Челябинской области // Гематология и трансфузиология, 2015. Т. 60, № 3. С. 28-35. [Suslova T.A., Vavilov M.N., Stashkevich D.S., Belyaeva S.V., Khromova E.B., Evdokimov A.V., Gorelova A.K., Burmistrova A.L. Immunogenetic profile (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) of the Russian population in Chelyabinsk region. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusionology*, 2015, Vol. 60, no. 3, pp. 28-35. (In Russ.)]
6. 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 self-assessment as the Russians donors of Bone Marrow Registry (National Research Center for Hematology). *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusionology*, 2017, Vol. 62, no. 2, pp. 65-70. (In Russ.)]
7. Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Чапова Р.С., Чугреева Т.П., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. HLA~A\*~B\*~C\*~DRB1\*~DQB1\*-гаплотипы у доноров гемопоэтических стволовых клеток в регистре ФГБУ ГНЦ МЗ РФ // Вестник гематологии, 2016. Т. XII, № 2. С. 64-65. [Khamaganova E.G., Kuzminova E.P., Chapova R.S., Chugreeva T.P., Gaponova T.V., Savchenko V.G. HLA~A\*~B\*~C\*~DRB1\*~DQB1\*-haplotypes in hematopoietic stem cell donors in the register of the Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*, 2016, Vol. XII, no. 2, pp. 64-65. (In Russ.)]
8. Arlequin: An Integrated Software for Population Genetics Data Analysis [cmpg.unibe.ch]. Arlequin ver. 3.5.2.2 [released on 02.08.2015; date of access May 2022]. Available at: <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/>.
9. Craddock C., Labopin M., Pillai S., Finke J., Bunjes H., Greinix H., Ehninger G., Stelckel N.K., Zander A.R., Schwerdtfeger R., Buchholz S., Kolb H.J., Volin L., Fauser A., Polge E., Schmid C., Mohty M., Rocha V. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. *Leukemia*, 2011, Vol. 25, no. 5, pp. 808-813.
10. Epi Info™ for Windows. Epi Info ver. 7.2. [Date of access May 2022]. Available at: <https://www.cdc.gov/epiinfo/pc.html>.
11. Evseeva I., Foeken L., Madrigal A. The role of unrelated donor registries in HSCT. The EBMT Handbook, 2019, pp. 19-26.
12. HLA haplotype freq search [allelefreqencies.net]. Allele Frequency Net Database [Date of access May 2022]. Available at: <http://www.allelefreqencies.net/hla6003a.asp>.

13. Schmid Ch. Optimal timing and conditioning regimen in allogeneic hematopoietic cell transplantation for AML. *Acta Haematol. Pol.*, 2021, Vol. 52, no. 4, pp. 237-241.

14. 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.

15. WMDA Global Trends Report 2020 [wmda.info]. WMDA. [Date of access May 2022]. Available at: <https://wmda.info/wp-content/uploads/2021/05/GTR-2020-Summary-slides.pdf>.

---

**Авторы:**

**Бубнова Л.Н.** — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель Центра иммунологического типирования тканей клиники ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Кузьмич Е.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник НИЛ иммунологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

**Павлова И.Е.** — д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ иммунологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

**Беляева Е.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ иммунологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

**Терентьева М.А.** — врач клинической лабораторной диагностики регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток Центра иммунологического типирования тканей клиники ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Bubnova L.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Center of Tissues Typing, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Kuzmich E.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

**Pavlova I.E.**, PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

**Belyaeva E.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

**Terentyeva M.A.**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Hematopoietic Stem Cell Donors Register, Center of Tissues Typing, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 27.06.2022  
Принята к печати 29.07.2022

Received 27.06.2022  
Accepted 29.07.2022