

# СЕКВЕНИРОВАНИЕ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ В *HLA*-ТИПИРОВАНИИ БОЛЬНЫХ С ПОКАЗАНИЯМИ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ИХ ДОНОРОВ

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Выживаемость больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от неродственного или гаплоидентичного родственного донора повышается, если при *HLA*-типировании донор и реципиент подобраны с разрешением, позволяющим выявлять различия в некодирующих регионах *HLA*-генов. Секвенирование следующего поколения (next-generation sequencing — NGS) — метод, позволяющий выявлять замены в некодирующих регионах *HLA*-генов.

**Цель** — анализ результатов типирования генов *HLA* методом NGS.

**Материалы и методы.** Методом NGS с помощью наборов AllType (One Lambda, США) *HLA*-генотипированы 1056 образцов ДНК больных с показаниями к алло-ТГСК, их родственных доноров и доноров регистра. Параллельно одновременно *HLA*-типировали 96 образцов ДНК по 8 генам *HLA* (*A/B/C/DRB1/DRB3/DRB4/DRB5/DQB1*) с получением результатов в течение одной рабочей недели.

**Результаты.** Для *HLA*-генов класса I результаты получены на уровне 4-го поля (отдельного *HLA*-аллеля). Для *HLA*-генов класса II результаты получены с разрешением на уровне от 2-го до 4-го полей (от высокого до аллельного). Впервые для русской популяции (657 доноров регистра) получены результаты на уровне 4-го поля по *HLA*-генам класса I. Установлены наиболее высокочастотные *HLA*-аллели: для гена *HLA-A* это *A\*02:01:01:01* (26,9 %), для *HLA-B* — *B\*07:02:01:01* (12,5 %), для *HLA-C* — *C\*07:02:01:03* (12,6 %). Среди *HLA*-генов класса II наиболее частые варианты: *DRB1\*07:01:01* (14,1 %), *DRB3\*02:01:01* (18,0 %), *DRB4\*01:03:01* (18,9 %), *DRB5\*01:01:01* (13,5 %), *DQB1\*03:01P* (17,4 %).

**Заключение.** Использование NGS для *HLA*-типирования позволило получить результаты на уровне аллельного и высокого разрешения с минимальным количеством неоднозначностей при параллельном секвенировании большого числа образцов. Внедренный метод выявляет генетические полиморфизмы не только в экзонах генов *HLA*, но и в некодирующих областях и может использоваться для типирования больных с показаниями к алло-ТГСК, родственных доноров и неродственных доноров.

**Ключевые слова:** *HLA*-типирование, секвенирование следующего поколения, аллельное разрешение, алло-ТГСК

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** 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; 66(2): 206–217. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-206-217>

# NEXT GENERATION SEQUENCING *HLA*-TYPING OF RECIPIENTS AND DONORS OF ALLOGENEIC HAEMATOPOIETIC STEM CELLS

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

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** The patient survival after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from an unrelated or related haploidentical donor is improved in a donor–recipient match resolution at the level of non-coding region identity of *HLA* genes. Next-generation sequencing (NGS) allows detection of point substitutions in *HLA* non-coding regions.

**Aim** — assessment of the NGS-based *HLA*-typing performance.

**Materials and methods.** An NGS-based *HLA*-typing of 1,056 DNA samples from allo-HSCT recipients, their related and registry donors was performed with AllTypekit chemistry (OneLambda, USA). A parallel *HLA*-typing assay of 96 samples by 8 genes (*A/B/C/DRB1/DRB3/DRB4/DRB5/DQB1*) was accomplished within one working week.

**Results.** *HLA* class I genes were typed at a 4-field (allelic), and *HLA* class II genes — 2–4-field (high to allelic) resolution. An allelic-resolution typing of *HLA* class I genes in a Russian population (657 registry donors) was conducted for the first time. The most frequent *HLA* alleles have been identified: *A\*02:01:01:01* in *HLA-A* (26.9 %), *B\*07:02:01:01* in *HLA-B* (12.5 %) and *C\*07:02:01:03* in *HLA-C* (12.6 %). The most frequent *HLA* class II variants were *DRB1\*07:01:01* (14.1 %), *DRB3\*02:01:01* (18.0 %), *DRB4\*01:03:01* (18.9 %), *DRB5\*01:01:01* (13.5 %), *DQB1\*03:01P* (17.4 %).

**Conclusion.** An NGS-geared *HLA*-typing has yielded low-ambiguity allelic and high-level resolution results in a parallel sequencing assay with a large number of samples. The method implemented detects genetic polymorphisms also in non-exonic non-coding regions of *HLA* genes and facilitates typing in candidate HSCT recipients, related and unrelated donors.

**Keywords:** *HLA*-typing, next generation sequencing, allelic resolution, allo-HSCT

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** 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. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2020; 66(2): 206–217 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-206-217>

## Введение

*HLA*-типирование при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от неродственного или гаплоидентичного родственного донора проводят, как минимум, на уровне высокого разрешения, т. е. группы аллелей, кодирующих одинаковую аминокислотную последовательность пептидсвязывающих доменов молекул *HLA* [1–4]. Согласно номенклатуре *HLA*-генов, группу аллелей, кодирующих одинаковую аминокислотную последовательность всей молекулы *HLA*, выявляет типирование на уровне 2-го поля, например, *HLA-A\*01:01* [4, 5]. Типирование на уровне *P*-группы *HLA*-аллелей выявляет группу

аллелей, кодирующих одинаковую аминокислотную последовательность пептидсвязывающих доменов: это экзоны 2 и 3 для аллелей класса I и экзон 2 — для аллелей класса II, что соответствует *HLA*-типированию с высоким разрешением по стандартам Европейской федерации иммуногенетики (ЕФИ) [4]. *P*-группа имеет название по аллелю с наименьшим номером в группе и букву *P*. *HLA-A\*01:03P* включает аллели *A\*01:05:01:01/01:05:01:02/01:05:02/01:515* — все они имеют одинаковую протеиновую последовательность пептидсвязывающих доменов, это наименьший уровень разрешения, требуемый для алло-ТГСК от неродственного донора

[1–4]. *HLA*-типирование на уровне 3-го поля определяет группу аллелей, кодирующих одинаковую нуклеотидную последовательность всех экзонов гена *HLA*. *HLA-A\*02:01:02* отличается от *A\*02:01:01* синонимичной, не приводящей к замене синтезируемого белка, нуклеотидной заменой. Типирование на уровне *G*-группы *HLA*-аллелей подразумевает, что определена группа аллелей, кодирующих одинаковую нуклеотидную последовательность пептидсвязывающих доменов. *G*-группа имеет название по аллелю с наименьшим номером в группе, три поля и букву *G*. Например, *HLA-A\*01:03:01G* включает аллели *A\*01:03:01:01:01:03:01:02:01:03:02:01:287N/01:315*. Поскольку *G*-группы включают нулевые аллели, клиническое использование типирования на уровне *G*-группы требует дополнительного исключения нулевых аллелей. Только *HLA*-типирование на уровне 4-го поля позволяет определить конкретный аллель *HLA*-гена с нуклеотидными заменами не только в кодирующих, но и некодирующих регионах гена *HLA* [5].

*HLA*-генотипирование доноров и реципиентов при алло-ТГСК от неродственного донора с разрешением, позволяющим выявлять генетические полиморфизмы вне экзонов, кодирующих пептидсвязывающие домены *HLA*-молекул, увеличивает выживаемость больных после алло-ТГСК [6, 7]. Полиморфизмы в некодирующих областях являются маркерами разных *HLA*-гаплотипов, а выживаемость после алло-ТГСК при совпадении больного и донора по обоим *HLA*-гаплотипам выше, чем выживаемость при алло-ТГСК от донора, совпадающего с больным только по вариантам *HLA*-генов [8–11].

**Цель** настоящего исследования — анализ результатов типирования генов *HLA* методом секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing — NGS).

## Материалы и методы

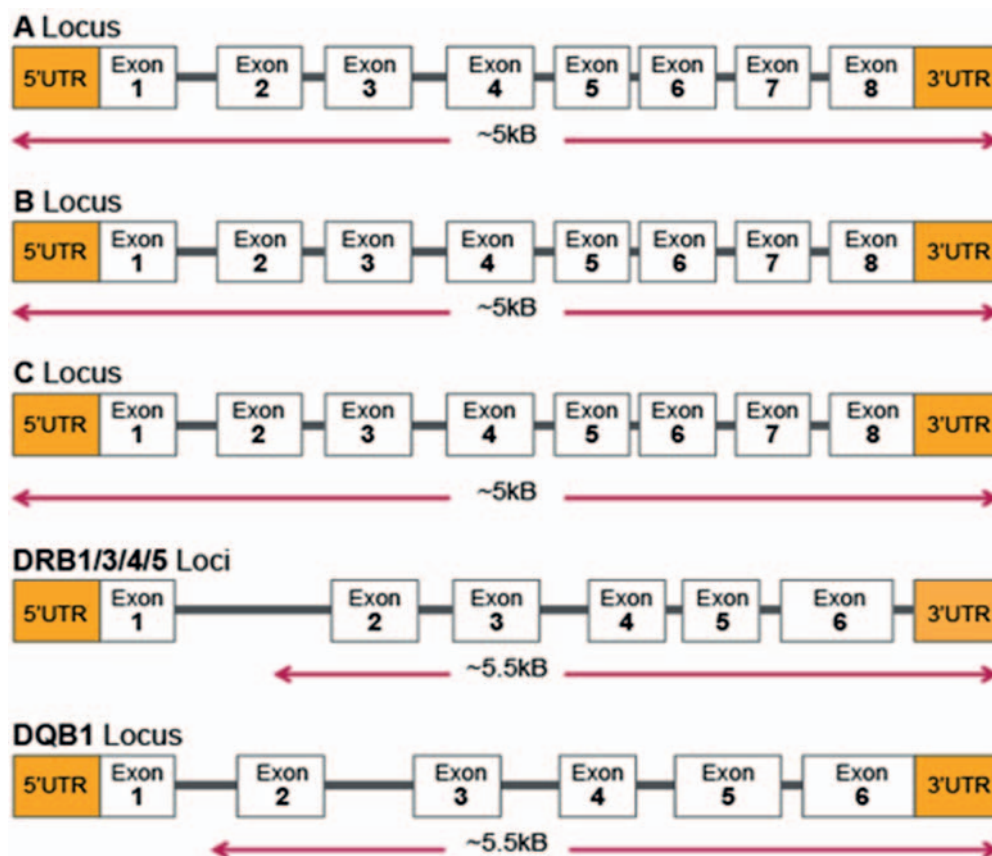
В исследование включены образцы крови больных с показаниями к алло-ТГСК ( $n = 58$ ), их родственных доноров ( $n = 77$ ), неродственных доноров с направлением на подтверждающее типирование перед алло-ТГСК ( $n = 14$ ) и неродственных добровольных безвозмездных доноров гемопоэтических стволовых клеток ( $n = 905$ ), всего — 1056 образцов, поступивших с 20.12.2019 г. по 20.03.2020 г. Кровь забирали в пробирки с ЭДТА.

ДНК выделяли с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия) и автоматизированной системы выделения ДНК QIAcube (Qiagen, Германия) 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 первый день

постановки на этапе таргетного обогащения одновременно амплифицировали восемь *HLA*-генов каждого образца ДНК в одной пробирке. Гены класса I — *HLA-A/B/C* — амплифицировали полностью, гены класса II — *HLA-DRB1/DRB3/4/5/DQB1* — от 2-го экзона до 3'UTR (untranslated region — нетранслируемая область). Покрывание генов представлено на рисунке 1.

По завершении амплификации проводили очистку ампликонов с использованием магнитных частиц Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter, США) и магнитного штатива (Thermo Fisher Scientific, США). Во второй день постановки проходил этап приготовления библиотек, который включал измерение концентрации ампликонов на флуориметре Qubit 4 с помощью Qubit dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США), выравнивание концентрации с помощью разведения, 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 пулировали для получения образца для секвенирования. На третий день постановки образец для секвенирования денатурировали NaOH, 570 мкл образца (20 пмоль) смешивали с 30 мкл (12,5 пмоль) контроля — PhiX Control v3 (Illumina, США). Далее с использованием набора реагентов для секвенирования MiSeq Reagent Kit v2 (300 циклов) (Illumina, Сингапур) проводили секвенирование на платформе MiSeq (Illumina, США). На четвертый день полученные в результате секвенирования последовательности анализировали при помощи компьютерной программы TypeStream Visual Software (TSV) (One Lambda, США), версия 1.3.0.27232, и базы данных IPD-IMGT/HLA 3.37 (июль 2019) [12]. На пятый день два сотрудника лаборатории тканевого типирования независимо проводили просмотр и подтверждение полученных результатов. Полученные результаты *HLA*-типирования доноров регистра заносили во всероссийскую базу доноров bmds.info [13], а результаты *HLA*-типирования больных, родственных доноров, как и результаты подтверждающих типирований больных и доноров перед алло-ТГСК, как и результаты подтверждающих типирований больных и доноров перед алло-ТГСК, выдавались в направившие их на *HLA*-типирование клинические подразделения НМИЦ гематологии. По стандартам ЕФИ [4] и больной и донор перед алло-ТГСК должны быть типированы дважды для исключения «человеческого фактора».

**Статистический анализ.** При статистической обработке результатов доноров определяли частоты аллелей *HLA*-генов, *HLA*-гаплотипов и соответствия наблюдаемого распределения равновесию Харди — Вайнберга с помощью компьютерной



**Рисунок 1.** Покрытие генов *HLA* при амплификации с использованием AllType NGS Amplification Kits [<https://www.onelambda.com/en/applications/NGS.html>]

**Figure 1.** *HLA* gene amplicon coverage with AllType NGS Amplification Kit [<https://www.onelambda.com/en/applications/NGS.html>]

программы Arlequin 3.5 методом максимального правдоподобия с использованием алгоритма максимизации ожидания результатов [14].

## Результаты

В указанный промежуток времени проведено 12 постановок *HLA*-генотипирования методом NGS. При первых двух постановках секвенировали по 48 образцов ДНК, в остальные 10 — по 96 образцов ДНК. В каждую постановку включали всех больных ( $n = x$ ), их родственных доноров ( $n = y$ ) и повторные образцы больных и доноров с направлением на подтверждающее типирование перед алло-ТГСК ( $n = z$ ), поступившие в лабораторию тканевого типирования после предыдущей постановки. Оставшуюся часть (при типировании 96 образцов эта часть была равна  $n = 96 - x - y - z$ ) составляли доноры регистра.

Из 1056 образцов ДНК результаты не были получены у одной больной, находившейся в состоянии агранулоцитоза, и 3 доноров с низкой концентрацией ДНК ( $\leq 5$  нг/мкл), полученной из образцов крови, подвергшихся длительному хранению (в течение нескольких месяцев при  $-20^\circ\text{C}$ ) при рекомендованной производителем концентрации 25 нг/мкл. У оставшихся образцов результаты получены по всем считающимся значимыми для алло-ТГСК генам *HLA-A/B/C/DRB1/DQB1*.

Для *HLA*-генов класса I — *A/B/C* — результаты типирования были получены в подавляющем большинстве случаев на уровне 4-го поля (отдельного *HLA*-аллеля). Иногда результат на уровне 4-го поля был представлен двумя вариантами, например *HLA-B\*18:01:01:02/05*. Это имело место в случаях, когда *HLA*-аллели отличались заменами в нетранслируемых областях (UTR) и не могли быть секвенированы, т. к. из-за строения праймеров не были амплифицированы на этапе таргетного обогащения. *HLA-B\*18:01:01:05* отличается от *HLA-B\*18:01:01:02* двумя заменами в 3'UTR. При отсутствии вариаций аллелей с заменами в некодируемых областях гена, как например, у аллеля *HLA-A\*01:01:53*, результаты были получены на уровне 3-го поля. Также на уровне 3-го поля результаты типирования были получены при несовпадении (mismatch) выявленных аллелей по последовательностям интронов с представленными в базе данных IPD-IMGT/*HLA* аллелями, т. е. выявлялись потенциально новые, еще не представленные в базе данных, *HLA*-аллели. В этих случаях программа TSV указывала наиболее близкие к новому *HLA*-аллелю аллели из уже представленных в IPD-IMGT/*HLA* и то, чем они отличались от этого нового аллеля. В одном случае для гена *HLA-B* был выявлен неизвестный ранее аллель, отличавшийся от имеющегося в IPD-IMGT/*HLA* аллеля *B\*15:02:01:01* несинони-





Рисунок 2. Новый аллель гена *HLA-B\*13*, выявленный у донора регистра

Figure 2. Novel *HLA-B\*13* allele identified in a registry donor

мичной заменой в экзоне 1 (T29G), приведший к замене кодона CTC на CGC и, соответственно, к замене аминокислоты Leu на Arg (рис. 2). Этот потенциально новый аллель представлен в GenBank для регистрации (входящий номер MT 316106).

Доноры из Нижнего Новгорода, самоопределившиеся как русские, составляли наиболее многочисленную когорту из 905 неродственных добровольных безвозмездных доноров регистра, типированных методом NGS ( $n = 657$ ). Частота аллелей *HLA*-генов класса I у доноров-нижегородцев представлена в таблице 1.

У доноров-нижегородцев в гене *HLA-A* выявлено 65 аллелей, относящихся к 15 группам аллелей. Наиболее высокочастотным *HLA*-аллелем являлся *A\*02:01:01:01* с частотой 27 %. Группа аллелей *HLA-A\*02* была наиболее распространенной (29,5 %) и наиболее полиморфной (13 выявленных аллелей — вариантов нуклеотидной последовательности). Вариантов группы *A\*02*, имеющих замены в аминокислотной последовательности (т. е. клинически значимых), выявлено восемь: *A\*02:01*; *A\*02:02*; *A\*02:05*; *A\*02:06*; *A\*02:07*; *A\*02:17*; *A\*02:30*; *A\*02:704*. Два аллеля — *A\*02:01:04* и *A\*02:01:09* отличались от *A\*02:01:01* синонимичными (не приводящими к замене аминокислоты) заменами в экзонах. Среди *A\*02:01:01* выявлено 4 аллеля с заменами в интронах — *A\*02:01:01:01*, *A\*02:01:01:05*, *A\*02:01:01:08*, и вариант, отличающийся от имеющихся на сегодняшний день в базе IPD-IMGT/HLA аллелей, не выявляемыми ранее заменами в интронах — *A\*02:01:01:XX*. Три аллеля в группе *A\*02* относились к редким по данным каталога Common and Well-Documented (CWD) аллелей

[15] — *A\*02:01:09*, *A\*02:17:02*, *A\*02:704*. Из групп *HLA-A*-аллелей три группы оказались не полиморфными и были представлены только в одном варианте, это *A\*25:01:01:01*, *A\*25:01:01:01* и *A\*69:01:01:01*.

У гена *HLA-B* был выявлен 121 аллель, они относились к 29 группам. Наиболее часто встречаемым аллелем в локусе *HLA-B* являлся *B\*07:02:01:01*, единственный среди *B*-аллелей, чья частота превышала 10 %. Наиболее полиморфными группами аллелей являлись *B\*35* и *B\*44* (в них выявлено по 12 аллелей). 33 *HLA-B*-аллеля имели несоответствия в интронах по сравнению с представленными в IPD-IMGT/HLA аллелями и относились потенциально к новым аллелям. Наиболее часто замены в интронах определялись у *HLA-B\*18:01:01-B\*18:01:01:XX* (более 2,7 %). Один аллель гена *HLA-B* отличался несинонимичной заменой в экзоне 1 от представленного в базе IPD-IMGT/HLA *HLA-B\*15:02:01:01-HLA-B:13new?* (рис. 2).

Установлено 77 аллелей гена *HLA-C*, относящихся к 14 группам. Наиболее часто встречающимся *HLA-C*-аллелем у нижегородцев был *C\*07:02:01:03*, чья распространенность превышала 12 %. Наиболее полиморфными группами аллелей оказались *HLA-C\*07* и *-C\*15* — в каждую вошли 13 аллелей. *C\*07* также была наиболее часто встречающейся группой среди *HLA-C*-групп — 26,9 %. 16 аллелей этого локуса имели несоответствие в интронах по сравнению с представленными в IPD-IMGT/HLA аллелями и относились к потенциально новым аллелям.

Уровень разрешения для результатов типирования генов *HLA* класса II (*DRB1*, *DRB3/4/5*, *DQB1*) в отличие

**Таблица 1.** Частота аллелей (в долях) HLA класса I у доноров-нижегородцев (2n = 1314)  
**Table 1.** The frequency (in shares) of HLA class I alleles in donors from Nizhny Novgorod (2n = 1314)

HLA-аллели HLA-allele	Частота Frequency	HLA-аллели HLA-allele	Частота Frequency	HLA-аллели HLA-allele	Частота Frequency
A*01:01:01:01	0,102	B*18:01:01:01	0,0008	C*01:02:01:01	0,0388
A*01:01:01:03	0,0008	B*18:01:01:02/05	0,0441	C*01:02:01:03	0,0008
A*01:01:01:20	0,0076	B*18:01:01:06	0,0015	<u>C*01:02:01:05</u>	<u>0,0008</u>
A*01:01:01:XX#	0,0015	B*18:01:01:XX#	0,0274	C*02:02:02:01	0,0487
<u>A*01:01:33</u>	<u>0,0008</u>	<u>B*18:03:01:XX#</u>	<u>0,0008</u>	C*02:02:02:03	0,016
A*02:01:01:01	0,2694	B*27:02:01:01	0,0145	C*02:02:02:20	0,0015
A*02:01:01:05	0,0023	B*27:05:01:XX#	0,0008	C*02:02:02:XX#	0,0008
A*02:01:01:08	0,0023	B*27:05:02:01	0,0091	<u>C*02:151</u>	<u>0,0023</u>
A*02:01:01:XX#	0,0046	B*27:05:02:05	0,0274	C*03:02:02:01	0,0008
A*02:01:04	0,0008	B*27:05:02:09	0,0029	C*03:02:02:05	0,0031
A*02:01:09	0,0008	B*27:05:02:10	0,0008	C*03:03:01:01	0,0411
A*02:02:01:01	0,0023	B*27:05:02:XX#	0,0038	C*03:03:01:XX#	0,0015
A*02:05:01:01	0,0046	B*27:05:03	0,0008	C*03:04:01:01	0,0464
A*02:06:01:01	0,003	<u>B*27:14</u>	<u>0,0046</u>	C*03:04:01:02/12	0,0145
A*02:07:01	0,0023	B*35:01:01:02	0,0038	<u>C*03:04:01:XX#</u>	<u>0,0015</u>
A*02:17:02	0,0008	B*35:01:01:05	0,0586	C*04:01:01:05	0,0031
A*02:30:01	0,0008	B*35:01:01:14	0,0008	C*04:01:01:06	0,0236
<u>A*02:704</u>	<u>0,0008</u>	B*35:01:01:XX#	0,0084	C*04:01:01:11/14	0,0982
A*03:01:01:01	0,1309	B*35:02:01:02	0,0099	<u>C*04:01:01:XX#</u>	<u>0,0008</u>
A*03:01:01:03	0,0023	B*35:02:01:XX#	0,0008	C*05:01:01:01	0,0015
A*03:01:01:05	0,003	B*35:03:01:01	0,0076	C*05:01:01:02	0,0274
A*03:01:01:08	0,0008	B*35:03:01:03	0,0129	<u>C*05:01:01:XX#</u>	<u>0,0091</u>
A*03:02:01	0,0008	B*35:03:01:XX#	0,003	C*06:02:01:01	0,0989
A*03:20	0,0008	B*35:08:01:01	0,0023	C*06:02:01:02	0,0076
<u>A*03:56</u>	<u>0,0008</u>	<u>B*35:08:01:XX#</u>	<u>0,0008</u>	C*06:02:01:03	0,0023
A*11:01:01:01	0,0639	B*37:01:01:01/04	0,0114	C*06:02:01:10	0,0008
A*11:01:01:14	0,0008	<u>B*37:01:01:XX#</u>	<u>0,0008</u>	<u>C*06:02:01:XX#</u>	<u>0,0129</u>
A*11:01:01:XX#	0,0008	B*38:01:01:01	0,0335	C*07:01:01:01/16	0,0944
<u>A*11:01:79</u>	<u>0,0023</u>	B*38:01:01:01/02	0,0008	C*07:01:01:06	0,0046
<u>A*23:01:01:01</u>	<u>0,0228</u>	<u>B*38:01:01:XX#</u>	<u>0,0008</u>	C*07:01:01:09	0,0008
A*24:02:01:01	0,0913	B*39:01:01:03	0,0107	C*07:01:02	0,0023
A*24:02:01:04	0,003	B*39:01:01:05	0,0099	C*07:01:08	0,0008
A*24:02:01:05	0,0114	B*39:01:01:XX#	0,0008	C*07:02:01:01	0,0061
A*24:02:01:08	0,0015	B*39:06:02:01	0,0015	C*07:02:01:03	0,1256
A*24:02:01:XX#	0,0008	<u>B*39:24:01</u>	<u>0,0008</u>	C*07:02:01:15	0,0061
A*24:02:13	0,0008	B*40:01:02:01	0,0008	C*07:02:01:26	0,0008
<u>A*24:03:01:01</u>	<u>0,0023</u>	B*40:01:02:01/04	0,0426	C*07:02:01:XX#	0,0038
<u>A*25:01:01:01</u>	<u>0,0533</u>	B*40:01:02:10	0,0008	C*07:04:01:01/03	0,0221
A*26:01:01:01	0,0373	B*40:01:02:XX#	0,0015	C*07:06:01:01	0,0008
A*26:01:01:02	0,0008	B*40:02:01:01	0,0076	<u>C*07:18:01:01</u>	<u>0,0008</u>
A*26:01:01:XX#	0,0023	B*40:02:01:08	0,0091	C*08:01:01:01	0,0023
A*26:01:40	0,0008	B*40:02:01:XX#	0,003	C*08:01:01:XX#	0,0015
<u>A*26:08:01</u>	<u>0,0008</u>	<u>B*40:06:01:02</u>	<u>0,0008</u>	C*08:02:01:01	0,0137
A*29:01:01:01	0,0061	B*41:01:01:01/02	0,0038	C*08:02:01:04	0,0015
A*29:02:01:01	0,0046	B*41:02:01:01	0,0221	C*08:02:01:02	0,0008
<u>A*29:02:01:02</u>	<u>0,0023</u>	B*41:02:01:02	0,0008	C*08:02:01:XX#	0,0069
A*30:01:01:01	0,019	<u>B*41:02:01:XX#</u>	<u>0,0015</u>	C*08:03:01:01	0,0038
A*30:02:01:01	0,0023	B*42:01:01:01	0,0008	<u>C*08:03:01:XX#</u>	<u>0,0015</u>
A*30:02:01:XX#	0,0008	<u>B*42:05:01</u>	<u>0,0008</u>	C*12:02:02:01	0,0129
<u>A*30:04:01</u>	<u>0,0008</u>	B*44:02:01:01	0,035	C*12:02:02:XX#	0,0076
A*31:01:02:01	0,0266	B*44:02:01:03	0,0053	C*12:03:01:01	0,0822

HLA-аллели HLA-allele	Частота Frequency	HLA-аллели HLA-allele	Частота Frequency	HLA-аллели HLA-allele	Частота Frequency
A*31:01:02:04	0,0015	B*44:02:01:XX#	0,003	C*12:03:01:06	0,0008
A*32:01:01:01	0,0304	B*44:03:01:01	0,0053	C*12:03:01:XX#	0,0152
A*32:01:01:XX#	0,0008	B*44:03:01:10/15	0,0008	C*14:02:01:01/04	0,0076
A*33:01:01:01	0,0099	B*44:03:01:19	0,0015	C*15:02:01:01	0,0114
A*33:01:01:XX#	0,0023	B*44:03:01:XX#	0,0145	C*15:02:01:XX#	0,003
A*33:03:01:01	0,0084	B*44:03:02	0,0008	C*15:04:01	0,0015
A*66:01:01:01	0,0046	B*44:05:01	0,0069	C*15:04:01:XX#	0,0008
A*66:01:01:XX#	0,0008	B*44:27:01:01	0,0145	C*15:05:01:01	0,0008
A*68:01:01:02	0,0114	B*44:27:01:XX#	0,0008	C*15:05:02	0,0008
A*68:01:02:01	0,0046	B*44:29	0,0008	C*15:05:02:01	0,0023
A*68:01:02:02	0,0144	B*45:01:01:01	0,0023	C*15:05:02:02	0,0008
A*68:02:01:01	0,003	B*45:01:01:XX#	0,0008	C*15:05:02:XX#	0,0015
A*68:24	0,0015	B*46:01:01:01	0,0023	C*15:06:01	0,0008
A*69:01:01:01	0,0008	B*47:01:01:03	0,0015	C*15:11	0,0015
		B*47:01:01:XX#	0,0008	C*15:13:01:01	0,0008
B*07:02:01:01	0,1256	B*48:01:01:01	0,0076	C*15:13:01:01/02	0,0008
B*07:02:01:13	0,0008	B*48:01:01:XX#	0,0023	C*16:01:01:01	0,0061
B*07:02:01:XX#	0,0061	B*49:01:01:01	0,0114	C*16:02:01	0,0038
B*07:02:0:01	0,0008	B*49:01:01:04	0,003	C*16:04:01:01	0,0015
B*07:05:01:01/03	0,003	B*50:01:01:01	0,0091	C*17:01:01:02	0,0008
B*07:05:01:XX#	0,0015	B*51:01:01:01	0,0046	C*17:01:01:05	0,003
B*07:06:01	0,0008	B*51:01:01:03	0,0029	C*17:03:01:01	0,0221
B*07:07:01	0,0008	B*51:01:01:04	0,0145	C*17:03:01:01/03	0,0008
B*08:01:01:01	0,0556	B*51:01:01:05/06	0,0091	C*17:03:01:03	0,0008
B*08:01:01:02	0,0008	B*51:01:01:08	0,0008	C*17:03:01:XX#	0,0008
B*08:01:01:XX#	0,0008	B*51:01:01:09	0,0008	C*18:02:01	0,0008
B*13:02:01:01	0,0624	B*51:01:01:10	0,0023		
B*13:02:01:XX#	0,0015	B*51:01:01:11	0,0038		
B*13:new?	0,0008	B*51:01:01:XX#	0,0015		
B*14:01:01:01	0,0008	B*51:07:01:01	0,0008		
B*14:02:01:01	0,0213	B*51:07:01:XX#	0,0008		
B*14:02:01:XX#	0,0008	B*51:08:01:01	0,0015		
B*15:01:01:01	0,0396	B*52:01:01:01	0,0008		
B*15:01:01:04	0,0076	B*52:01:01:02	0,0167		
B*15:01:01:XX#	0,0008	B*52:01:01:XX#	0,003		
B*15:07:01:02	0,0008	B*53:01:01:01	0,0008		
B*15:11:01	0,0008	B*55:01:01:01	0,0091		
B*15:16:01:02	0,0008	B*55:02:01:XX#	0,0008		
B*15:17:01:01	0,0015	B*55:21	0,0008		
B*18:01:01:01	0,0008	B*56:01:01:02	0,0015		
B*18:01:01:02/05	0,0441	B*56:01:01:04	0,0084		
B*18:01:01:06	0,0015	B*57:01:01:01	0,0282		
B*18:01:01:XX#	0,0274	B*57:01:01:XX#	0,0008		
B*18:03:01:XX#	0,0008	B*57:02:01	0,0008		
		B*57:03:01:02/03	0,0008		
		B*58:01:01:01	0,0008		
		B*58:01:01:03	0,0046		
		B*73:01:01:01	0,0008		

Примечание: # — несовпадение в интроне, по сравнению с представленными в базе данных IPD-IMGT/HLA аллелями; подчеркивание разделяет группы аллелей.

Note: # — nucleotide mismatch in intron in comparison with the alleles in IPD-IMGT/HLA, underscore separates groups of alleles.

от генов *HLA* класса I варьировал от высокого разрешения до уровня отдельного аллеля в зависимости от группы аллелей. На уровне отдельного аллеля результаты типирования были получены для *DRB1\*07:01:01:01* и некоторых других групп аллелей, например, *DQB1\*05* (*05:01:01:01*; *05:01:01:01:02*; *05:01:01:03*; *05:01:01:05* и т. д.). Результаты типирования аллелей группы *DQB1\*05*, напротив, варьировали: высокому разрешению (на уровне *P*-группы) соответствовали *DQB1\*05:01P*; *DQB1\*05:02P*; *G*-группе — *DQB1\*05:01:01G*; отдельному аллелю — *DQB1\*05:05:02:01*. Результаты типирования

*HLA*-генов класса II у доноров-нижегородцев, приведенные к разрешению на уровне 2-го и 3-го полей, представлены в таблице 2. Наиболее часто встречаемым вариантом гена *DRB1* являлся *DRB1\*07:01:01:01* (встречался только как *DRB1\*07:01:01:01*) — 14,1 %. Самой часто встречающейся группой аллелей гена *HLA-DRB1* была *DRB1\*15* — 14,8 %.

Гены *HLA-DRB3/4/5* входят только в ограниченное число *HLA*-гаплотипов. В *HLA*-гаплотип может войти только один из этих трех генов, и для большей части *HLA*-гаплотипов характерно их отсутствие [2],

**Таблица 2.** Частота (в долях) генов *HLA* класса II у доноров-нижегородцев ( $2n = 1314$ )  
**Table 2.** The frequency (in shares) of *HLA* class II genes in donors from Nizhny Novgorod ( $2n = 1314$ )

HLA-DRB1		HLA-DRB*3/4/5		HLA- DQB1	
Ген Gene	Частота Frequency	Ген Gene	Частота Frequency	Ген Gene	Частота Frequency
<i>DRB1*01:01:01</i>	0,1172	<i>DRB3*01:01:01</i>	0,0008	<i>DQB1*02:01:01</i>	0,0632
<i>DRB1*01:02:01</i>	0,0167	<i>DRB3*01:01:02</i>	0,1347	<i>DQB1*02:02</i>	0,1081
<i>DRB1*01:03:01</i>	0,0015	<i>DRB3*02:02:01</i>	0,1804	<i>DQB1*03:01P</i>	0,1743
<i>DRB1*03:01:01</i>	0,0616	<i>DRB3*02:11</i>	0,0008	<i>DQB1*03:01P/03:276N</i>	0,0282
<i>DRB1*03:02:01</i>	0,0008	<i>DRB3*02:24</i>	0,0069	<i>DQB1*03:02P</i>	0,0822
<i>DRB1*04:01:01</i>	0,0525	<i>DRB3*03:01:01</i>	0,0282	<i>DQB1*03:03:02</i>	0,051
<i>DRB1*04:02:01</i>	0,0129	<i>DRB3*abs</i>	0,6484	<i>DQB1*03:04:01</i>	0,0030
<i>DRB1*04:03:01</i>	0,0091	<i>DRB4*01:01:01</i>	0,0247	<i>DQB1*03:05:01</i>	0,0061
<i>DRB1*04:04:01</i>	0,0259	<i>DRB4*01:02</i>	0,0038	<i>DQB1*03:30</i>	0,0008
<i>DRB1*04:05:01</i>	0,0046	<i>DRB4*01:03:01#</i>	0,1887	<i>DQB1*04:02:01</i>	0,0343
<i>DRB1*04:06:02</i>	0,0008	<i>DRB4*01:03:01:02N</i>	0,0327	<i>DQB1*05:01:01</i>	0,1438
<i>DRB1*04:07:01</i>	0,0069	<i>DRB4*01:03:02</i>	0,0221	<i>DQB1*05:02:01</i>	0,051
<i>DRB1*04:08:01</i>	0,0038	<i>DRB4*01:03:03</i>	0,0015	<i>DQB1*05:03:01</i>	0,0206
<i>DRB1*04:10:01</i>	0,0008	<i>DRB4*abs</i>	0,7268	<i>DQB1*05:04</i>	0,0023
<i>DRB1*07:01:01</i>	0,1408	<i>DRB5*01:01:01</i>	0,1347	<i>DQB1*05:04:01</i>	0,0015
<i>DRB1*08:01:01</i>	0,0335	<i>DRB5*01:01:02</i>	0,0008	<i>DQB1*06:01</i>	0,0084
<i>DRB1*08:03:02</i>	0,0015	<i>DRB5*01:02</i>	0,0137	<i>DQB1*06:01P</i>	0,0053
<i>DRB1*09:01P</i>	0,0145	<i>DRB5*02:02:01</i>	0,0457	<i>DQB1*06:02:01</i>	0,1241
<i>DRB1*10:01:01</i>	0,0114	<i>DRB5*abs</i>	0,8052	<i>DQB1*06:03:01</i>	0,0662
<i>DRB1*11:01:01</i>	0,0693			<i>DQB1*06:04:01</i>	0,0221
<i>DRB1*11:03:01</i>	0,0107			<i>DQB1*06:09:01</i>	0,0038
<i>DRB1*11:04:01</i>	0,0449				
<i>DRB1*12:01P</i>	0,016				
<i>DRB1*12:02:01</i>	0,0015				
<i>DRB1*13:01:01</i>	0,0624				
<i>DRB1*13:02:01</i>	0,0266				
<i>DRB1*13:03:01</i>	0,0343				
<i>DRB1*13:05:01</i>	0,0015				
<i>DRB1*14:01:01</i>	0,0069				
<i>DRB1*14:04:01</i>	0,0023				
<i>DRB1*14:07:01</i>	0,0012				
<i>DRB1*14:54:01</i>	0,0112				
<i>DRB1*15:01:01</i>	0,1332				
<i>DRB1*15:02P</i>	0,0145				
<i>DRB1*16:01:01</i>	0,0457				
<i>DRB1*16:02:01</i>	0,0008				

Примечание: # — частота экспрессируемых аллелей *DRB4\*01:03:01*, *abs* — отсутствие гена в *HLA*-гаплотипе.

Note: # — frequency of expressed alleles *DRB4\*01:03:01*, *abs* — lack of gene in *HLA*-haplotype.



что подтвердилось и по нашим данным (табл. 2). Гены *HLA-DRB3/4/5* отличаются низкой экспрессией, поэтому они не относятся к тем генам, определение которых считается обязательным для алло-ТГСК [1–4], поэтому результаты типирования этих генов не включаются во всероссийскую базу данных неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток bmds.info [13]. Однако вследствие кумулятивного эффекта несовпадений они могут оказывать влияние на результаты алло-ТГСК в случаях частично-совместимых алло-ТГСК, поэтому их все же рекомендуют принимать во внимание при этих трансплантациях [2–3, 16–17].

Анализ частоты встречаемости *HLA*-гаплотипов у доноров-нижегородцев показал, что в основном распределение *HLA*-гаплотипов по частоте совпадает с данными, полученными ранее при типировании русских с низким разрешением [18]. Наиболее частотным *HLA*-гаплотипом являлся *A\*01:01:01:01-C\*07:01:01:01/16-B\*08:01:01:01-DRB1\*03:01:01-DRB5\*01:01:02-DQB1\*02:01:01* (3,3 %). Далее следовали: *A\*03:01:01:01-C\*07:02:01:03-B\*07:02:01:01-DRB1\*15:01:01-DRB5\*01:01:01-DQB1\*06:02:01* (3,0 %), *A\*05:01:01:01-C\*04:01:01:11/14-B\*35:01:01:05-DRB1\*01:01:01-DQB1\*05:01:01* (2,4 %) и *A\*02:01:01:01-C\*06:02:01:01-B\*15:02:01:01-DRB1\*07:01:01-DRB4\*01:03:01-DQB1\*02:02* (2,1 %). Пятое-шестое место делили *A\*02:01:01:01-C\*07:02:01:03-B\*07:02:01:01-DRB1\*15:01:01-DRB5\*01:01:01-DQB1\*06:02:01* и *A\*25:01:01:01-C\*12:03:01:01-B\*18:01:01:02/05-DRB1\*15:01:01-DRB5\*01:01:01-DQB1\*06:02:01* (по 1,6 % каждый).

## Обсуждение

Внедрение NGS в рутинную практику позволило проводить *HLA*-типирование на аллельном и высоком разрешении с минимальным количеством неоднозначностей при параллельном секвенировании большого числа образцов, что возможно благодаря высокой производительности метода, его способности разрешать аллельные неоднозначности и автоматической обработке результатов. NGS позволяет выявлять генетические полиморфизмы не только в экзонах *HLA*-генов, но и в некодирующих областях. Данный метод может использоваться как для типирования больных с показаниями к алло-ТГСК и их родственных доноров, так и для неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток, или одновременно для обеих задач.

До внедрения NGS высокое разрешение при *HLA*-генотипировании больных и доноров для алло-ТГСК ограничивалось только экзонами, кодирующими антигенсвязывающий сайт (пептидсвязывающие домены) молекулы *HLA*. В настоящее время идет дискуссия о влиянии несовпадений между реципиентом и донором в других регионах *HLA*-генов на результаты алло-ТГСК [6–7, 19–21]. Проводимые сейчас исследования позволяют сделать вывод о роли этих несовпадений. Полиморфизмы вне регионов, кодирующих ан-

тигенсвязывающий сайт *HLA*-генов, могут создавать антигенные детерминанты, менять уровень экспрессии *HLA*-молекул и тем самым их иммуногенность, а также влиять на связывание *HLA*-молекул с другими иммунорецепторами, например, киллерными иммуноглобулинподобными рецепторами [20, 21]. В пользу подбора донора на уровне 4-го поля свидетельствуют данные о более высокой выживаемости больных после алло-ТГСК от неродственного донора в случаях, когда реципиент и донор совпадали по ультравысокому разрешению, включая полиморфизмы в некодирующих регионах, по сравнению с реципиентами, которые совпадали с донором по высокому разрешению, но имели отличия вне антигенсвязывающего сайта [6–7]. Возможно, что совпадение реципиента и донора не только по кодирующим регионам *HLA*-генов, но и по некодирующим областям указывает на их совпадение по *HLA*-гаплотипам, что улучшает выживаемость после алло-ТГСК от неродственного донора [8–11].

Дополнительным аргументом в пользу использования NGS при *HLA*-генотипировании с исследованием всех регионов *HLA*-генов, значимых для алло-ТГСК, является выявление «нулевых» — неэкспрессируемых аллелей (обозначаются буквой *N* в конце названия аллеля), которые могут быть связаны с полиморфизмами в любой области гена. Детекция «нулевых» аллелей важна при алло-ТГСК, так как их неправильная идентификация чревата несовпадением между донором и реципиентом и развитием иммунного ответа. Следовательно, широкое применение *HLA*-типирования доноров и реципиентов при алло-ТГСК методом NGS с разрешением, позволяющим выявлять генетические полиморфизмы не только в кодирующих, но и в некодирующих областях, может способствовать повышению выживаемости больных после алло-ТГСК.

На сегодняшний день информация о распределении *HLA*-аллелей на уровне 4-го поля в мировых популяциях еще не очень многочисленна, в основном эти исследования проведены в США [22, 23]. Впервые проведенное на уровне 4-го поля *HLA*-типирование у русских (доноров-нижегородцев) позволило выявить как схожесть, так и некоторые отличия в частотах *HLA*-аллелей у русских по сравнению с американцами европейского происхождения, которые нельзя выявить при рутинном типировании на уровне высокого разрешения. Например, в обеих популяциях *HLA-C\*05:01:01:02* встречается чаще, чем *HLA-C\*05:01:01:01*, а *HLA-C\*07:02:01:03* — чаще, чем *HLA-C\*07:02:01:01*. В обеих популяциях примерно с одинаковой частотой выявляется нулевой аллель — *HLA-DRB4\*01:05:01:02N* (3,3 % у нижегородцев против 3,4 % у американцев европейского происхождения [22]). Наиболее распространенный *HLA*-гаплотип в обеих популяциях — *A\*01:01:01:01-C\*07:01:01:01/16-*

*B\*08:01:01:01-DRB1\*05:01:01-DRB3\*01:01:02-DQB1\*02:01:01* с частотой 3,3 % у нижегородцев против 6,6 % у американцев европейского происхождения. Однако у доноров-нижегородцев наиболее распространенный аллель в группе *HLA-B\*35 — B\*35:01:01:05* (5,9 %), у американцев европейского происхождения — *B\*35:01:01:02* (5,8 %) [23], в группе *C\*04*: у нижегородцев — *C\*04:01:01:11/14* (9,8 %), у американцев — *C\*04:01:01:01* (6,9 %) [23].

## Литература

1. Howard C.A., Fernandez-Vina M.A., Appelbaum F.R., et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: Consensus opinion of the Blood and Marrow Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Transplant*. 2015; 21(1): 4–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.017.
2. Tiercy J.M. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*. 2016; 101(6): 680–7. DOI: 10.3324/haematol.2015.141119.
3. Dehn J., Spellman S., Hurley C.K., et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood*. 2019; 134(12): 924–34. DOI: 10.1182/blood.2019001212.
4. Standards for Histocompatibility and Immunogenetics Testing – Version 8.0: <https://efi-web.org/committees/standards-committee>.
5. Marsh S.G., Albert E.D., Bodmer W.F., et al. Nomenclature for factors of the HLA system 2010. *Tissue Antigens*. 2010; 75(4): 291–455. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x.
6. Mayor N.P., Hayhurst J.D., Turner T.R., et al. 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; 25(1): 443–50. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.768.
7. Vazirabad I., Chhabra S., Nytes J., et al. Direct HLA genetic comparisons identify highly matched unrelated donor-recipient pairs with improved transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(1): 921–31. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.006.
8. Petersdorf E.W., Malkki M., Gooley T.A., et al. MHC haplotype matching for unrelated hematopoietic cell transplantation. *PLoS Med*. 2007; 4(1): e8. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040008.
9. Morishima S., Ogawa S., Matsubara A., et al. Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2010; 115(23): 4664–70. DOI: 10.1182/blood-2009-10-251157.
10. Joris M.M., Lankester A.C., von dem Borne P.A., et al. The impact of frequent HLA haplotypes in high linkage disequilibrium on donor search and clinical outcome after unrelated hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(4): 483–90. DOI: 10.1038/bmt.2012.189.
11. Petersdorf E.W., Malkki M., Horowitz M.M., et al. Mapping MHC haplotype effects in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2013; 121(10): 1896–1905. DOI: 10.1182/blood-2012-11-465161.
12. IPD-IMGT/HLA. <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>.
13. Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е. и др. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016; 3(2): 68–74. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74.
14. 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; 10(3): 564–7. DOI: 10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x.

Более широкое внедрение *HLA*-типирования на уровне 4-го поля в популяционные исследования в Российской Федерации позволит уточнить паттерны распределения вариаций *HLA*-генов в российских популяциях, биологическое значение этих вариаций, что даст дополнительную информацию при проведении антропологических исследований и при изучении ассоциаций *HLA*-генов с болезнями.

## References

1. Howard C.A., Fernandez-Vina M.A., Appelbaum F.R., et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: Consensus opinion of the Blood and Marrow Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Transplant*. 2015; 21(1): 4–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.017.
2. Tiercy J.M. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*. 2016; 101(6): 680–7. DOI: 10.3324/haematol.2015.141119.
3. Dehn J., Spellman S., Hurley C.K., et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood*. 2019; 134(12): 924–34. DOI: 10.1182/blood.2019001212.
4. Standards for Histocompatibility and Immunogenetics Testing – Version 8.0: <https://efi-web.org/committees/standards-committee>.
5. Marsh S.G., Albert E.D., Bodmer W.F., et al. Nomenclature for factors of the HLA system 2010. *Tissue Antigens*. 2010; 75(4): 291–455. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x.
6. Mayor N.P., Hayhurst J.D., Turner T.R., et al. 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; 25(1): 443–50. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.768.
7. Vazirabad I., Chhabra S., Nytes J., et al. Direct HLA genetic comparisons identify highly matched unrelated donor-recipient pairs with improved transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(1): 921–31. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.006.
8. Petersdorf E.W., Malkki M., Gooley T.A., et al. MHC haplotype matching for unrelated hematopoietic cell transplantation. *PLoS Med*. 2007; 4(1): e8. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040008.
9. Morishima S., Ogawa S., Matsubara A., et al. Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2010; 115(23): 4664–70. DOI: 10.1182/blood-2009-10-251157.
10. Joris M.M., Lankester A.C., von dem Borne P.A., et al. The impact of frequent HLA haplotypes in high linkage disequilibrium on donor search and clinical outcome after unrelated hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(4): 483–90. DOI: 10.1038/bmt.2012.189.
11. Petersdorf E.W., Malkki M., Horowitz M.M., et al. Mapping MHC haplotype effects in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2013; 121(10): 1896–1905. DOI: 10.1182/blood-2012-11-465161.
12. IPD-IMGT/HLA. <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>.
13. Alyanskiy A.L., Makarenko O.A., Ivanova N.E., et al. Development of bone marrow donor registry in Russian Federation: an experience of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation. *Rossiyskiy Zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2016; 3(2): 68–74. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74 (In Russian).
14. 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; 10(3): 564–7. DOI: 10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x.

15. Sanches-Mazas A., Nunes J.M., Middleton D., et al. 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; 89(2): 104–13. DOI: 10.1111/tan.1295.
16. Lee S.J., Klein J., Haagenson M., et al. High resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007; 110(13): 4576–83. DOI: 10.1182/blood-2007-06-097386.
17. Fernandez-Vina M.A., Klein J.P., Haagenson M., et al. 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; 121(22): 4603–10. DOI: 10.1182/blood-2013-02-481945.
18. Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Чапова Р.С. и др. HLA-A\*/B\*C\*/DRB1\*/DQB1\*-гены и гаплотипы у доноров костного мозга регистра ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, самоопределившихся как русские. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 65–70. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-65-70.
19. Hurley C.K., Ng J. Continue to focus clinical decision-making on the antigen recognition domain for the present. *Hum Immunol*. 2019; 80(1): 79–84. DOI: 10.1016/j.humimm.2018.04.010.
20. Petersdorf E.W., O’Hugin C. The MHC in the era of next-generation sequencing: Implications for bridging structure with function. *Hum Immunol*. 2019; 80(1): 67–78. DOI: 10.1016/j.humimm.2018.10.002.
21. Monos D. Perspective: HLA functional elements outside the antigen recognition domains. *Hum Immunol*. 2019; 80(1): 1–4. DOI: 10.1016/j.humimm.2018.11.005.
22. Osoegawa K., Mallempati K.C., Gangavarapu S., et al. HLA alleles and haplotypes observed in 263 US families. *Hum Immunol*. 2019; 80(9): 644–60. DOI: 10.1016/j.humimm.2019.05.018.
23. Creary L.E., Gangavarapu S., Mallempati K.C. Next-generation sequencing reveals new information about HLA allele and haplotype diversity in a large European American population. *Hum Immunol*. 2019; 80(10): 807–22. DOI: 10.1016/j.humimm.2019.07.275.

## Информация об авторах

**Хамаганова Екатерина Георгиевна**, доктор биологических наук, заведующая лабораторией тканевого типирования, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: ekhamag@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0110-3314>

**Абдрахимова Алена Руслановна**, научный сотрудник лаборатории тканевого типирования, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: Alena0693@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-0888>

**Леонов Евгений Андреевич**, врач клинико-лабораторной диагностики лаборатории тканевого типирования, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: leonov.evgeny.kld@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1955-4997>

15. Sanches-Mazas A., Nunes J.M., Middleton D., et al. 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; 89(2): 104–13. DOI: 10.1111/tan.1295.
16. Lee S.J., Klein J., Haagenson M., et al. High resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007; 110(13): 4576–83. DOI: 10.1182/blood-2007-06-097386.
17. Fernandez-Vina M.A., Klein J.P., Haagenson M., et al. 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; 121(22): 4603–10. DOI: 10.1182/blood-2013-02-481945.
18. Khamaganova E.G., Kuzminova E.P., Chapova R.S., et al. HLA-A\*/B\*C\*/DRB1\*/DQB1\* genes and haplotypes in bone marrow donors self-identified as Russian in the registry at National Research Center for Hematology. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2017; 62(2): 65–70. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-65-70 (In Russian).
19. Hurley C.K., Ng J. Continue to focus clinical decision-making on the antigen recognition domain for the present. *Hum Immunol*. 2019; 80(1): 79–84. DOI: 10.1016/j.humimm.2018.04.010.
20. Petersdorf E.W., O’Hugin C. The MHC in the era of next-generation sequencing: Implications for bridging structure with function. *Hum Immunol*. 2019; 80(1): 67–78. DOI: 10.1016/j.humimm.2018.10.002.
21. Monos D. Perspective: HLA functional elements outside the antigen recognition domains. *Hum Immunol*. 2019; 80(1): 1–4. DOI: 10.1016/j.humimm.2018.11.005.
22. Osoegawa K., Mallempati K.C., Gangavarapu S., et al. HLA alleles and haplotypes observed in 263 US families. *Hum Immunol*. 2019; 80(9): 644–60. DOI: 10.1016/j.humimm.2019.05.018.
23. Creary L.E., Gangavarapu S., Mallempati K.C. Next-generation sequencing reveals new information about HLA allele and haplotype diversity in a large European American population. *Hum Immunol*. 2019; 80(10): 807–22. DOI: 10.1016/j.humimm.2019.07.275.

## Information about the authors

**Ekaterina G. Khamaganova**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Tissue Typing, National Research Center for Hematology,  
e-mail: ekhamag@mail.ru;  
ORCID: 0000-0002-0110-3314

**Alena R. Abdrakhimova**, Researcher, Laboratory of Tissue Typing, National Research Center for Hematology,  
e-mail: Alena0693@yandex.ru  
ORCID: 0000-0002-2840-0888

**Evgeniy A. Leonov**, Physician (clinical laboratory diagnostics), Laboratory of Tissue Typing, National Research Center for Hematology,  
e-mail: leonov.evgeny.kld@mail.ru  
ORCID: 0000-0003-1955-4997

**Хижинский Станислав Павлович**, врач клинко-лабораторной диагностики лаборатории тканевого типирования, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: khizhinsky.s@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0967-379X>

**Гапонова Татьяна Владимировна**, кандидат медицинских наук, первый заместитель генерального директора, заведующая отделом процессинга клеток крови и криоконсервирования, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: gaponova.tatj@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

**Савченко Валерий Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: director@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 15.05.2020

Принята в печать: 15.06.2021

**Stanislav P. Khizhinskiy**, Physician (clinical laboratory diagnostics), Laboratory of Tissue Typing, National Research Center for Hematology;  
e-mail: khizhinsky.s@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0967-379X>

**Tatiana V. Gaponova**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director General, Head of the Department of Blood Cell Processing and Cryoconservation, National Research Center for Hematology,  
e-mail: gaponova.tatj@yandex.ru  
ORCID: 0000-0002-9684-5045

**Valery G. Savchenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director General, National Research Center for Hematology,  
e-mail: director@blood.ru  
ORCID: 0000-0001-8188-5557

**\* Corresponding author**

Received 15.05.2020

Accepted 15.06.2021