

12. Ermolaev A.A., Plavunov N.F., Spiridonova E.A., Stazhadze L.L., Baratashvili V.L. Acute pulmonary embolism: problems of diagnosis in prehospital setting. *Skifosovsky Journal of Emergency Medical Care. Russian journal (Zhurnal im. N.V. Skifosovskogo. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch)*. 2012; 1: 13–9. (in Russian)
13. Roytman E.V., Andrianova M.Yu., Kolesnikova I.M., Spiridonova E.A., Rumyantsev S.A. Pharmacoprophylaxis VTE today: do laboratory testing? *Clinical pathophysiology. Russian journal (Klinicheskaya patofiziologiya)*. 2013; 4: 28–33. (in Russian)
14. Besselink M.G. Splanchnic vein thrombosis complicating severe acute pancreatitis. *HPB(Oxford)*. 2011; 13(12): 831–2. doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00411.x.
15. Zhang Q., Zhang Q.X., Tan X.P., Wang W.Z., He C.H., Xu L., Huang X.X. Pulmonary embolism with acute pancreatitis: A case report and literature review. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(6): 583–6. doi: 10.3748/wjg.v18.i6.583.
16. Bagnenko S.F., Goltsov V.R., Andreev M.I., Lapshin V.N., Afonchikov V., Paley D.A., Reutskaya I.A. *Multiorgan failure in acute destructive pancreatitis: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, prevention and treatment*. Manual for physicians. St.Petersburg: St. Petersburg Research Institute of Emergency Care prof. I. Dzhanelidze; 2010. (in Russian)
17. Zhou M.T., Chen C.S., Chen B.C., Zhang Q.Y., Andersson R. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: Mechanisms and potential intervention. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16(17): 2094–9. doi:10.3748/wjg.v16.i17.2094.
18. Pezzilli R., Bellacosa L., Felicani C. Lung injury in acute pancreatitis. *J. Pancreas*. 2009; 10(5): 481–4.
19. Zagaria M.E. Acute pancreatitis: risks, causes, and mortality in older adults. *U.S. Pharmacist*. 2011; 36(1): 20–4.
20. Saveliev V.S., Filimonov M.I., Gelfand B.R., Burnevich S.Z. The destructive pancreatitis. Standards for the diagnosis and treatment. *Annals of Surgical Hepatology. Russian journal (Annaly hirurgicheskoy gepatologii)*. 2001; 6(2): 115–22. (in Russian)
21. Melkumyan A.L., Berkovsky A.L., Kishinets R.S., Kozlov A.A. Monitoring of the efficiency of direct anticoagulants. *Hematology and Transfusion. Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2013; 58(1): 32–8. (in Russian)
22. Kylänpää M.L., Repo H., Puolakkainen P.A. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16(23): 2867–72. doi: 10.3748/wjg.v16.i23.2867.
23. Shankar-Hari M., Wyncoll D. Activated protein C in severe acute pancreatitis without sepsis? Not just yet... *Crit. Care*. 2010; 14(4): 188. doi:10.1186/cc9190.
24. Chapin J.C., Hajjar K.A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015; 29(1): 17–24. doi:10.1016/j.blre.2014.09.003.
25. Vasiliev S.A., Vinogradov V.L., Berkovsky A.L., Markova M.L. D-dimer – a diagnostic and prognostic marker of the thrombotic disorders. *Hemorrhagic diathesis, thrombosis, thrombophilia. Russian journal (Gemorrhagicheskie diatezy, trombozy, trombofilii)*. 2014; 1: 15–27. (in Russian)
26. Carpenter S.L., Mathew P. Alpha2-antiplasmin and its deficiency: fibrinolysis out of balance. *Haemophilia*. 2008; 14(6): 1250–4. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01766.x.
27. Badhal S.S., Sharma S., Saraya A., Mukhopadhyay A.K. Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis. *Trop. Gastroenterol.* 2012; 33(3): 193–9. <http://dx.doi.org/10.7869/tg.2012.48>.
28. Kishkun A.A. *Guidance on the laboratory methods of the diagnosis*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian)

Поступила 11.12.15

Принята к печати 20.01.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 612.6.02.017.1:575.11.2.08

Логинова М.А.^{1,2}, Парамонов И.В.², Татаева З.М.³, Кабардиева А.И.⁴

НОВЫЙ АЛЛЕЛЬ ЛОКУСА HLA-A, A*24:314, ВЫЯВЛЕННЫЙ В ПОПУЛЯЦИЯХ СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

¹ФГБУ Российский медицинский научно-производственный центр «Росплазма» ФМБА России, 610002, г. Киров, Россия; ²ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия; ³ГБУ Республиканская станция переливания крови Минздрава Чеченской Республики, 364037, г. Грозный, Россия; ⁴ГБУ Республиканская станция переливания крови Минздрава Республики Дагестан, 367008, г. Махачкала, Россия

Проведено HLA-типирование 2444 потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих в Чеченской Республике и Республике Дагестан, по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1. В ходе проведенных исследований в изучаемой популяции выявлен новый аллель, который ранее не был зарегистрирован Международным комитетом по номенклатуре факторов HLA-системы ВОЗ. При изучении частот распределения аллелей локуса HLA-A выявлен 51 аллель из 19 аллельных групп. Частотой встречаемости более 10% обладают следующие аллели – HLA-A*02:01 (32,28%), 01:01 (11,54%), 24:02 (10,84%). Вновь выявленный аллель A*24:314 (0,31%) занимает второе место по частоте встречаемости среди аллелей аллельной группы A*24, после аллеля A*24:02.

Ключевые слова: человеческие лейкоцитарные антигены; HLA-типирование; новые аллели; частота встречаемости.

Для цитирования: Логинова М.А., Парамонов И.В., Татаева З.М., Кабардиева А.И. Новый аллель локуса HLA-A, A*24:314, выявленный в популяциях Северного Кавказа. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 96–100. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-96-100

Loginova M.A.^{1,2}, Paramonov I.V.², Tataeva Z.M.³, Kabardieva A.I.⁴

NEW ALLELE A*24:314 FOR THE LOCI HLA-A IDENTIFIED IN POPULATIONS OF THE NORTHERN CAUCASUS

¹Russian Medical Research and Production Center "Rosplazma", Kirov, 610002, Russian Federation; ²Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, 610027, Russian Federation; ³Republican Blood Transfusion Station of the Ministry of Health of the Chechen Republic, Grozny, 364037, Russian Federation; ⁴Republican Blood Transfusion Station of the Ministry of Health of the Republic of Dagestan, Makhachkala, 367008, Russian Federation

Sequence based typing was used to identify human leukocyte antigen HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 alleles from 2444 donors residing in the Chechen Republic and the Republic of Dagestan, Russia, for unrelated hematopoietic stem cell registry. During the performance of the research in the study population there was identified new allele, which was not previously registered on The WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. In this population, 51 HLA-A alleles from 19 groups of alleles were detected. Alleles occurred with the frequency more than 10% included HLA-A*02:01 (32.28%), 01:01 (11.54%), 24:02 (10.84%). New identified allele HLA-A*24:314 (0.31%) ranks second in the frequency of alleles among the allelic group A*24, after allele A*24:02.

Key words: Human Leucocyte Antigens; HLA-typing; new alleles; allele frequency.

For citation: Loginova M.A., Paramonov I.V., Tataeva Z.M., Kabardieva A.I. A new HLA-A allele, A*24:314, identified in the populations of the North Caucasus. *Hematology and Transfusion. Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2016; 61(2): 96–100. (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-96-100

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 11 Feb 2016

Accepted 10 May 2016

Человеческие лейкоцитарные антигены (Human leucocyte antigens – HLA) являются наиболее полиморфными локусами в геноме человека. По данным Комитета по номенклатуре факторов HLA-системы ВОЗ (the WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System), на январь 2016 г. локусы I класса представлены 10 574 аллелями, II класса – 3658 [1]. За последние 5 лет количество известных аллелей HLA-локусов увеличилось почти в 2 раза, что связано не только с расширением числа изученных мировых популяций, но и с развитием методов HLA-типирования, позволяющих выявлять единичные нуклеотидные замены в различных структурных элементах HLA-генов. При этом Российская Федерация (РФ) до 30.09.14 оставалась «зеленой» на карте мира (обозначение председателя Комитета по номенклатуре факторов HLA-системы ВОЗ проф. Стивена Марша), т.е. не имела ни одного зарегистрированного нового HLA-аллеля. Комитет по номенклатуре факторов HLA-системы ВОЗ 30.09.14 зарегистрировал сразу два новых аллеля, выявленных в российских популяциях [2, 3].

Такая ситуация объясняется не только относительно небольшим количеством потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в российском регистре (по состоянию на 22.01.16 зарегистрировано 44 180 доноров [4]), но и тем, что большая часть лабораторий HLA-типирования использует в своей работе технологии SSP (Sequence-Specific Primers) и SSO (Sequence-Specific Oligonucleotides). Указанные технологии позволяют идентифицировать новый аллель только в случае, если нуклеотидная замена произошла в месте связывания праймера, но позволяют быстро наполнить регистр. Однако в отличие от секвенирования в малоизученных популяциях, к которым относятся большую часть российских популяций, методы SSP и SSO могут привести к неправильной интерпретации аллелей [2].

Цель настоящего исследования – идентификация нового аллеля локуса HLA-A, изучение генетического разнообразия аллелей локуса HLA-A в популяциях Северного Кавказа.

Материал и методы

В исследование были включены 2444 образца цельной крови, полученные от потенциальных доноров ГСК, проживающих на

территории Чеченской Республики и Республики Дагестан. Все доноры были привлечены из числа кадровых доноров крови и ее компонентов Республиканскими станциями переливания крови в 2014–2015 гг.

Препараты ДНК для проведения HLA-типирования были получены из замороженных образцов цельной крови (антикоагулянт ЭДТА) методом сепарации на магнитных частицах с помощью прибора MagNA Pure Compact с использованием наборов реагентов MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I (“Roche”, Швейцария). Концентрация препаратов ДНК составляла в среднем 25–40 нг/мкл при соотношении A₂₆₀/A₂₈₀ 1,75–1,95.

HLA-типирование по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 проводили по технологии SBT (Sequencing Based Typing) с использованием базовых наборов реагентов AlleleSEQR HLA Sequencing (“Abbott”, США). Для разрешения неоднозначностей типирования использовали реагенты для уточнения гетерозиготных неоднозначностей с использованием амплификатов, полученных на стадии амплификации при постановке HLA-типирования с базовыми наборами реагентов.

Капиллярный электрофорез осуществляли с использованием генетического анализатора 3500 × I (“Applied Biosystems”, США), полученные сиквенсы просматривали в программном обеспечении Sequencing Analysis v.5.2, анализировали в программном обеспечении SBT Engine с использованием библиотек HLA-аллелей – IMGT/HLA 3.18.0–3.21.0.

Реагенты для уточнения гетерозиготных неоднозначностей выбирали с использованием программного обеспечения HARP’s Finder, доступного в режиме on-line в глобальной сети Интернет [5].

Для подтверждения и описания новых аллелей использовали набор реагентов PROTRANS HLA-A S4 (“Protrans”, Германия), основанный на технологии моноаллельного секвенирования. Анализ полученных сиквенсов проводили с помощью программного обеспечения SeqPilot.

Частоты аллелей локуса HLA-A были определены методом максимального правдоподобия с помощью алгоритма максимизации ожидания для данных с неизвестной гаметической фазой [6, 7], реализованным в программном обеспечении Arlequin v.3.1. Стандартные отклонения рассчитывали при начальном значении итераций равном 100. В случае определения одного аллеля индивидуума считали гомозиготным по данному аллелю.

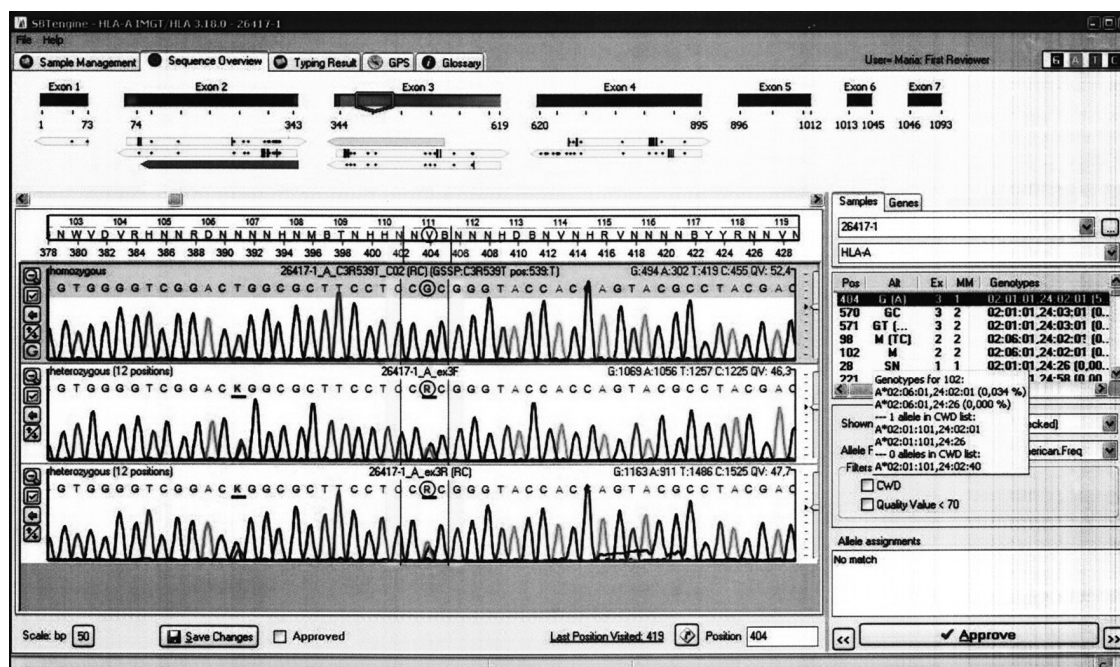


Рис. 1. Результат анализа образца №26 417 по локусу A в программном обеспечении SBT Engine v.3.6.1.

Для корреспонденции:

Логинава Мария Александровна, кандидат биол. наук, начальник отдела донорства гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ РМНПЦ «Росплазма» ФМБА России, 610002, г. Киров, Россия. E-mail: loginova-ma@rosplasma.ru.

For correspondence:

Loginova Mariya A., BD, PhD, head of the Department of donor of hematopoietic stem cells “Rosplasma”, 610002, Kirov, Russia. E-mail: loginova-ma@rosplasma.ru.

Information about authors:

Loginova M.A., <http://orcid.org/0000-0001-7088-3986>; Paramonov I.V., <http://orcid.org/0000-0002-7205-912X>; Tataeva Z.M. <http://orcid.org/0000-0002-7330-6145>; Kabardieva A.I., <http://orcid.org/0000-0002-7025-4554>.

cDNA	350	360	370	380	390	400	410	420	430	440
A*02:01:01:01	GTTCCTCA	CACCGTCCAG	AGGATGTATG	GCTGCGACGT	GGGGTCGGAC	TGGCGCTTCC	TCCGCGGGTA	CCACCAGTAC	GCCTACGACG	GCAAGGATTA
A*24:02:01:01	-----	---C---	-T---	T---	-----	G-----	-----	-----	-----	-----
cDNA	450	460	470	480	490	500	510	520	530	540
A*02:01:01:01	CATCGCCCTG	AAAGAGGACC	TGCGCTCTTG	GACCGCGCGG	GACATGGCAG	CTCAGACCCAC	CAAGCACAAG	TGGGAGGCGG	CCCATGTGGC	GGAGCAGTTG
A*24:02:01:01	-----	-----	-----	-----	---G-	---T---	---G---	-----	-----	---CA-
cDNA	550	560	570	580	590	600	610			
A*02:01:01:01	AGAGCCTACC	TGGAGGGCAC	GTGCGTGAG	TGGCTCCGCA	GATACCTGGA	GAACGGGAAG	GAGACGCTGC	AGCGCACGG		
A*24:02:01:01	-----	-----	-----	---C	G-----	-----	-----	-----		

Рис. 2. Сравнение последовательностей 3-го экзона аллелей A*02:01:01:01 и A*24:02:01:01 (в нуклеотидах).

Результаты

В октябре 2014 г. в ходе проведения исследования 192 образцов ДНК, полученных от доноров, проживающих на территории Северного Кавказа, для одного образца не было найдено полного соответствия с библиотекой HLA-аллелей IMGT/HLA 3.18.0 по локусу HLA-A – №26417.

В ходе проведения высокоразрешающего HLA-типирования образца № 26417 был определен следующий генотип B*18:01/18:17N, 44:AMUT, C*05:01, 12:03, DRB1*04:03, 11:04, DQB1*03:01, 03:02, A*02, 24 с одним несоответствием базе данных HLA-аллелей – в позиции 404 3-го экзона вместо G стоит R, четкий двойной пик выявлен в прямом и обратном направлении (рис. 1).

Для определения того, какой из пары аллельных вариантов является уже известным, а какой новым, провели сравнение последовательностей с помощью инструмента Sequence Alignment, доступного в режиме on-line в глобальной сети Интернет [8]. Результаты сравнения последовательностей представлены на рис. 2, из которых видно, что использование постановки одной дополнительной сиквенсовой реакции с применением реагента для уточнения гетерозиготных неоднозначностей – C3R539T, позволит определить, какой из аллельных вариантов является новым. Результат постановки сиквенсовой реакции с указанным реагентом для уточнения гетерозиготных неоднозначностей (см. рис. 1) показывает, что реагент для уточнения гетерозиготных неоднозначностей C3R539T, отжигающийся только на последовательность аллеля A*02:01:01:01, дает в позиции 404 3-го экзона G. На основании этого сделан вывод о том, что образец №26 417 содержит новый аллель в локусе A и его генотип может быть обозначен как A*02, 24:новый. При этом 111-й кодон аллеля A*24:новый меняется с CGC на CAC, что приводит к изменению аминокислоты с аргинина на гистидин. Необходимо отметить, что в декабре 2014 г., когда пул образцов был расширен до 672, описанный выше аллель был выявлен еще у 2 доноров изучаемой популяции – № 29201 и № 29247.

Таблица 1

HLA-генотипы образцов, содержащих аллель HLA-A*24:314, половая и национальная принадлежность доноров

№ п/п	№ образца	Генотип по локусу					Пол	Национальная принадлежность
		A	B	C	DRB1	DQB1		
1	26 417	02:01/02:01L, 24:314	18:01/18:17N, 44:AMUT	05:01, 12:03	04:03, 11:04	03:01, 03:02	м	Чеченец
2	29 201	03:01, 24:314	18:01/18:17N, 51:01	03:03, 12:03	13:01, 16:02	05:02/05:05, 06:03/06:28	м	Кумык
3	29 248	02:06, 24:314	18:01/18:17N	07:AAGAJ, 12:03	04:04, 11:04	03:01, 03:02	м	Даргинец
4	2049	02:01/02:01L, 24:314	18:01/18:17N, 51:01	12:03, 16:02	10:01, 11:04	03:01, 05:01	м	Аварец
5	25 682	02:01/02:01L, 24:314	18:01/18:17N, 52:01	12:02, 12:03	11:04, 15:02	03:01/03:10, 06:01/06:53	м	Чеченец
6	29 243	02:01/02:01L, 24:314	07:TDVB, 49:01	07:ABXZJ, 07:WCP	15:01	05:02/05:05, 06:02/06:79	м	Лезгин
7	29 455	02:01/02:01L, 24:314	18:01/18:17N, 44:AMUT	05:01, 12:03	03:01, 04:05	02:01, 04:01	м	Балкарец
8	29 136	02:01/02:01L, 24:314	13:02, 18:01/18:17N	06:02, 12:03	11:01/11:97, 11:04	03:01	м	Лакец
9	2057	24:314, 68:01	07:02, 44:02/44:19N	05:01, 07:ABSED	13:ADPGE, 15:01	05:03, 06:03	м	Аварец
10	29 117	23:AFCTD, 24:314	18:01/18:17N, 55:01	03:03, 12:03	04:03, 11:04	03:01, 03:02	ж	Аварка
11	31 650	24:02, 24:314	08:01, 18:01/18:17N	07:ABSED, 12:03/12:143	03, 11	02:01, 03:01	м	Чеченец
12	32 959	02:01/02:01L, 24:314	14:02, 18:01/18:17N	08:02, 12:03/12:143	01, 11	03:01, 05:01	м	Чеченец
13	32 606	24:314, 25:01	18:01/18:17N, 56:01	01:02/01:85, 12:03/12:143	01:AETTD, 11:04	03:01, 05:01	ж	Лезгинка
14	32 897	02:01/02:01L, 24:314	13:02, 18:01/18:17N	06:02, 12:03/12:143	07:01/07:34, 11:04	02:02, 03:01	м	Лакец
15	26 101	24:314, 68:01	18:01/18:17N, 44:AMUT	07:ET, 12:03	11:04, 13:03	03:01	ж	Аварка
16	25 557	03:02, 24:314	08:NWWC, 18:NWYH	07:HKGV, 12:NNNN	03, 11		ж	Лезгинка

Примечание. HLA – гаплотипы, в которые, вероятно, входит HLA-A*24:314, выделены жирным шрифтом здесь и в табл. 2.

Для подтверждения нового аллеля и его описания для последующей регистрации в международной базе данных HLA-аллелей использовали технологию моноаллельного секвенирования с применением наборов реагентов PROTRANS HLA-A S4. Полученные данные подтвердили наличие нового аллеля во всех трех образцах и позволили представить данный аллель на регистрацию (номер последовательности в базе данных EMBL LN830751). Указанному аллелю 23.06.15 был присвоен номер A*24:314 и выдано свидетельство о регистрации нового аллеля.

При проведении дальнейших исследований аллель HLA-A*24:314, был выявлен еще у 12 человек. А в сентябре 2015 г. данный аллель был обнаружен у потенциального донора ГСК, проживающего на территории Костромской области. Генотипы образцов, содержащих аллель HLA-A*24:314, а также половая и национальная принадлежность доноров, представлены в табл. 1, из данных которой видно, что в 14 случаях выявленный аллель, вероятно, ассоциирован с гаплотипом A*24:314-B*18:01/18:17N-C*12:03, и только в двух случаях – с гаплотипом A*24:314-B*07:02-C*07:02.

Аллели локусов HLA-A, частоты их встречаемости с соответствующими стандартными отклонениями представлены в табл. 2. Был выявлен 51 аллель по локусу HLA-A из 19 аллельных групп: по одному – из аллельных групп A*01, A*25, A*32, A*34, A*36, A*66, A*69, A*74, по два – из аллельных групп A*03, A*11, A*23, A*31, A*33, по три – из аллельных групп A*26, A*29, A*30,

Таблица 2

Аллели локуса HLA-A и частоты их встречаемости

№ п/п	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	№ п/п	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
1	01:01	0,115385	0,004273	27	24:26	0,001841	0,000614
2	02:01	0,322831	0,007156	28	24:314	0,003069	0,000770
3	02:02	0,000614	0,000359	29	25:01	0,010229	0,001422
4	02:05	0,013912	0,001660	30	26:01	0,052373	0,003059
5	02:06	0,007979	0,001111	31	26:106 [9]	0,000409	0,000268
6	02:07	0,001637	0,000581	32	26:14	0,000205	0,000190
7	02:09	0,003478	0,000813	33	29:01	0,010229	0,001327
8	02:101	0,000205	0,000223	34	29:02	0,006342	0,001047
9	02:110	0,000205	0,000208	35	29:10	0,000614	0,000352
10	02:12	0,000205	0,000200	36	30:01	0,008388	0,001422
11	02:17	0,000614	0,000328	37	30:02	0,001841	0,000602
12	02:20	0,000409	0,000298	38	30:04	0,004705	0,000962
13	02:228	0,000614	0,000327	39	31:01	0,016571	0,001768
14	02:85	0,000205	0,000193	40	31:02	0,000205	0,000216
15	02:93	0,000205	0,000203	41	32:01	0,038052	0,002656
16	03:01	0,097177	0,003824	42	33:01	0,006751	0,001189
17	03:02	0,025573	0,002202	43	33:03	0,005524	0,001057
18	11:01	0,057488	0,003531	44	34:03	0,000205	0,000192
19	11:72	0,000614	0,000338	45	36:04	0,000205	0,000195
20	23:01	0,021686	0,002055	46	66:01	0,002250	0,000633
21	23:29	0,000205	0,000212	47	68:01	0,043985	0,003085
22	24:01	0,000205	0,000217	48	68:02	0,001023	0,000425
23	24:02	0,108429	0,004459	49	68:24	0,000409	0,000281
24	24:03	0,002046	0,000703	50	69:01	0,000614	0,000338
25	24:11N	0,000409	0,000276	51	74:03	0,000205	0,000184
26	24:23	0,001432	0,000595				

A*68. Наибольшим числом выявленных аллелей характеризовались аллельные группы A*02 (13) и A*24 (7). В ходе проведения исследований не выявлены только аллели из аллельных групп A*43 и A*80, впервые выявленные и обнаруживающиеся у представителей Африки [9, 10].

Наибольшей частотой встречаемости обладает аллель A*02:01 – 32,28%, далее следуют аллели A*01:01, A*24:02 и A*03:01 с частотами встречаемости 11,54, 10,84 и 9,72% соответственно (см. табл. 2). При этом аллель A*24:314 (0,31%) занимает второе место по частоте встречаемости среди аллелей аллельной группы A*24 после аллеля A*24:02.

Обсуждение

Число потенциальных доноров ГСК, зарегистрированных в международном регистре доноров костного мозга (BMDW), превышает 25 млн человек [11]. В международный регистр включены данные 72 регистров из 52 стран мира [11]. Крупнейшими из них являются NMDP в США, DKMS в Германии, Фонд Энтони Нолана в Великобритании и др. Такое число безвозмездных доноров позволяет трансплантационным центрам, в том числе российским, осуществлять эффективный поиск совместимых доноров ГСК для больных, нуждающихся в трансплантации аллогенных ГСК (алло-ТГСК).

Зачастую для российского больного не удается подобрать совместимого донора в международном регистре. С одной стороны, это обусловлено тем, что в этом регистре наиболее широко представлены доноры, относящиеся к европейским и североамериканским популяциям, для которых характерна относительно низкая частота встречаемости HLA-аллелей и гаплотипов, специфичных для населения РФ [10]. С другой стороны, многонациональное (более 180 народов) государство Российская Федерация с населением более чем 143 млн человек, представлено

в международной базе данных только тремя небольшими региональными регистрами потенциальных доноров ГСК, не обеспечивающими репрезентативность HLA-гаплотипов, достаточную для эффективного подбора доноров [11].

В настоящее время имеется мало данных о распространенности HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-DRB1 аллелей и HLA-гаплотипов в различных российских популяциях [12–18]. Большинство исследований по распространенности аллелей класса I в российских популяциях были проведены серологическим методом [14], а имеющиеся данные молекулярно-биологических исследований содержат информацию преимущественно о частотах встречаемости аллелей локусов класса II [12, 13, 18]. Это не позволяет оценить, насколько существенно доноры, относящиеся к той или иной российской популяции, должны быть представлены в российском регистре потенциальных доноров ГСК для обеспечения его генетической репрезентативности и обеспечения высокой вероятности успешного подбора неродственного донора для российских больных.

Данное исследование позволило выявить и зарегистрировать новый аллель, выявленный в популяциях Северного Кавказа. Данный аллель, возникший в результате случайной мутации гена, «закрепился» в изученных популяциях и циркулирует в них. А существующие в РФ активные миграционные процессы населения способствуют распространению аллеля HLA-A*24:314 по территории страны (случай выявления указанного аллеля в Костромской области).

Данные по изучению частоты встречаемости аллелей локуса HLA-A в исследованных популяциях показали, что вновь выявленный аллель характеризуется довольно высокой частотой встречаемости – 0,31%, гораздо более высокой по сравнению с частотами встречаемости «редких» аллелей в других аллельных группах.

Проведенные исследования показывают актуальность дальнейшего изучения разнообразия HLA-аллелей у представителей различных российских популяций и расширения географии рекрутирования потенциальных доноров ГСК, что позволит увеличить эффективность подбора доноров ГСК для больных российских клиник, нуждающихся в алло-ТГСК.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Бидерман Б.В., Якутик И.А., Хамаганова Е.Г., Судариков А.Б., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. и др. Новый аллель HLA-C812:138, выявленный у больной хроническим миелолейкозом в процессе поиска неродственного донора для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60(2): 4–5.
- Счетчик регистра (2016). Доступен: <http://www.rusfond.ru/registr/009#counter> (обновление 22.01.2016).
- Болдырева М.Н., Гуськова И.А., Богатова О.В., Янкевич Т.Э., Хромова Н.А., Тегак О.В. и др. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. II. Народы европейской части. *Иммунология*. 2006; 4: 198–202.
- Болдырева М.Н., Гуськова И.А., Богатова О.В., Янкевич Т.Э., Хромова Н.А., Кабдулова Д.Д. и др. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. III. Народы Евразии. *Иммунология*. 2006; 6: 324–29.
- Логинава М.А., Трофимова Н.П., Парамонов И.В. Генетические особенности популяции, проживающей на территории Кировской области. *Вестник службы крови России*. 2012; 1: 24–8.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

- Nomenclature for Factors of the HLA System. HLA alleles number. 2016. Available at: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>.
- Biderman B.V., Jakutik I.A., Hamaganova E.G., Sudarikov A.B., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N., et al. New allele HLA-C812: 138, identified in patients with chronic myeloid leukemia in the search for an unrelated donor allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2015; 60(2): 4–5. (in Russian)
- Loginova M., Paramonov I. Identification of a new HLA-B*27 allele, B*27:133, in a Russian individual. *Tissue Antigens*. 2015; 86(3): 211–2. doi: 10.1111/tan.12611.
- The counter register (2016). Available at: <http://www.rusfond.ru/registr/009#counter> (update 22.01.2016). (in Russian).
- HARPs Finder (2016). Available at: <http://www.harpsfinder.conexio-genomics.com/index.html>.

6. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis. *Evol. Bioinform. Online*. 2007; 1: 47–50.
7. Excoffier L., Slatkin M. Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. *Mol. Biol. Evol.* 1995; 12(5): 921–7.
8. Sequence Alignment Tool. Available at: <http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/align.html>.
9. IMGT/HLA Allele Query Form. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/allele.html>.
10. Allele frequency in World population (2016). Available at: <http://www.allelefrequencies.net>.
11. Bone Marrow Donor Worldwide (2015). Available at: <http://www.bmdw.org/index.php?id=home>.
12. Boldyreva M.N., Guskova I.A., Bogatova O.V., Jankevich T.E., Hromova N.A., Tegako O.V., et al. HLA-genetic diversity of the population of Russia and the CIS. II. The peoples of the European part. *Immunology. Russian journal (Immunologiya)*. 2006; 4: 198–202. (in Russian).
13. Boldyreva M.N., Gus'kova I.A., Bogatova O.V., Jankevich T.E., Hromova N.A., Kabdulova D.D., et al. HLA-genetic diversity of the population of Russia and the CIS. III. The peoples of Eurasia. *Immunology. Russian journal (Immunologiya)*. 2006; 6: 324–29. (in Russian)
14. Bubnova L.N., Zaitseva G.A., Erokhina L.V., Berkos A.S., Reutova N.V., Belyaeva E.V., et al. A comparative study of HLA-A and HLA-B antigens and haplotype distribution among donors of hematopoietic stem cells from Russia and German regions. *Cell. Ther. Transplant.* 2008; 1(1): 28–34.
15. Loginova M.A., Trofimova N.P., Paramonov I.V. The genetic characteristics of the population living on the territory of the Kirov region. *Journal of the blood service of Russia. Russian journal (Vestnik sluzhby krovi Rossii)*. 2012; 1: 24–8. (in Russian).
16. Toropovskiy A., Tyumina O., Trusova L. Estimation of HLA alleles and haplotypes frequencies distribution in population of the Samara Region. 36th Annual Meeting Abstracts. *Human Immunol.* 2010; 71 (Suppl. 1): S84.
17. Russian Ministry of Health (2002). HLA in Russian Northwest. In: The Allele Frequency Database Net. Available at: <http://www.allelefrequencies.net>.
18. Boldyreva M., Alexeev P., Khaitov R. (2005). HLA-genetic diversity among populations of Russia and FSU. I. Russians. In: The Allele Frequency Database Net. Available at: <http://www.allelefrequencies.net>.

Поступила 11.02.16

Принята к печати 10.05.16

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 612.6.02.017.1:575.174.015.3

Зайцева Г.А., Киселева А.Н., Парамонов И.В.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *MICA* И *MICB* В КОМПЛЕКСЕ МНС

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России,
610027, г. Киров, Россия

Представлены данные литературы, отражающие структуру и функцию открытых в конце XX века генов локуса *MIC*, характеризующихся высоким полиморфизмом. Показано, что они играют важную роль в процессах межклеточного взаимодействия, участвуют в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета в качестве лигандов для рецепторов NKG2D, экспрессированных на различных субпопуляциях Т-лимфоцитов. Изложены известные на сегодняшний день сведения об ассоциативной связи генов локуса *MIC* с заболеваниями, их влияние на исход трансплантаций. Один из разделов статьи посвящен анализу популяционных особенностей распределения аллелей *MICA* и *MICB*. Использованы 62 источника литературы, из них 3 отечественных, 47 зарубежных, представленных в следующих информационных системах: PubMed, Google Scholar, Scopus, Springer, The Cochrane Library, Wiley Online Library, РИНЦ.

Ключевые слова: генетика; гены *MICA* и *MICB*; система HLA.

Для цитирования: Зайцева Г.А., Киселева А.Н., Парамонов И.В. Полиморфизм генов *MICA* и *MICB* в комплексе МНС. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 100-104. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-100-104

Zaitseva G.A., Kiseleva A.N., Paramonov I.V.

MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX CLASS I CHAIN-RELATED GENE A (*MICA*) AND B (*MICB*) POLYMORPHISM

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, 610027, Russian Federation

There are presented data of the literature about the structure and function of the opened at the end of XX century the genes of the *MIC* locus, characterized by high polymorphism. They play an important role in cell-cell interactions involved in the implementation of responses of the innate and adaptive immunity as ligands for the NKG2D receptors expressed on different subpopulations of T-lymphocytes. There is relationship between *MIC* locus genes with diseases and their impact on the outcome of transplants. Population characteristics and distribution of *MICA* and *MICB* alleles are described.

Key words: genetics; *MICA* and *MICB* genes; HLA system.

For citation: Zaitseva G.A., Kiseleva A.N., Paramonov I.V. Major histocompatibility complex class I chain-related gene A (*MICA*) and B (*MICB*) polymorphism. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2016; 61(2): 100-104. (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-100-104

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 14 Jan 2016

Accepted 10 May 2016

Для корреспонденции:

Зайцева Галина Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, руководитель научного направления ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия. E-mail: immunlab@yandex.ru.

For correspondence:

Zaitseva Galina A., MD, PhD, professor, head of the scientific direction of the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, 610027, Russia. E-mail: immunlab@yandex.ru.

Information about authors:

Zaitseva G.A., <http://orcid.org/0000-0002-5759-0553>; Kiseleva A.N., <http://orcid.org/0000-0003-1846-8237>; Paramonov I.V., <http://orcid.org/0000-0003-3431-5273>.