

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 612.419.014:612.118.221.8]-083

Хамаганова Е.Г., Кузьмина 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

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Исследование, выполненное на репрезентативной выборке (более 1500 доноров) по пяти локусам HLA (A\*/B\*/C\*/DRB1\*/DQB1\*), показало, что распределение групп HLA-аллелей и пятилокусных HLA-гаплотипов у доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток/костного мозга регистра ГНЦ, самоопределившихся как русские, в целом соответствует распределению в других европейских популяциях, однако имеет некоторые особенности. К таким особенностям относятся высокая частота HLA-гаплотипа A\*25-B\*18-C\*12-DR\*15-DQB\*06 (характерная и для других русских популяций, а также поляков); высокие частоты HLA-гаплотипов, вероятно, отражающих вклад в генофонд русских финно-угорских и некоторых тюркоязычных народов Восточной Европы. Наиболее близки по генетической дистанции по вариантам HLA-генов к донорам регистра ГНЦ русские Челябинской области и Новосибирска, а также поляки. Большая генетическая отдаленность татар и популяции Башкирии от доноров ГНЦ, самоопределившихся как русские, указывает на необходимость создания в России регистров доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток/костного мозга в регионах с разным этническим составом. Помимо HLA-гаплотипов, широко распространенных в европейских популяциях, у русских также распространены и HLA-гаплотипы, для носителей которых (при необходимости проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток/костного мозга) вероятность найти совместимого донора в российских регистрах доноров выше, чем в зарубежных.

**Ключевые слова:** HLA-гены; HLA-гаплотипы; генетическая дистанция; регистры доноров гемопоэтических стволовых клеток/костного мозга.

**Для цитирования:** Хамаганова Е.Г., Кузьмина 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; 62(2): 65-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-65-70>

*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)

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

Research was carried out on a representative sample of hematopoietic stem cell/bone marrow donors of the registry of the National Research Center for Hematology. According to self-assessments donors were the ethnic Russians. The distribution of HLA-allele group in HLA-A\*/B\*/C\*/DRB1\*/DQB1\* loci generally was found to correspond to their distribution in other European populations, but has some specific features. These features include: the high frequency of HLA-A\*25-B\*18-C\*12-DR\*15-DQB\*06 haplotype which is also specific for the other Russian populations and Poles; and the high frequency of HLA-haplotypes probably reflecting the contribution of Finno-Ugric and some Turkic components to the gene pool of Russians. The donors of registry of National Research Center for Hematology (Moscow) are the most closely related to the Russians of Chelyabinsk and Novosibirsk regions, and Poles. These donors are also more differ from Tatars and Bashkir donors, that points the need of the establishment of registries of hematopoietic stem cell/bone marrow donors in different ethnic regions of Russia. The probability of finding of a compatible donor (in case of allogeneic hematopoietic stem cells/bone marrow transplantation) for carriers of some HLA-haplotypes which are common in the Russians is higher in Russian registries than in foreign ones.

**Key words:** HLA-genes; HLA-haplotype; genetic distance; hematopoietic stem cells/bone marrow donor registries.

**For citation:** 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-assessed as Russians donors of bone marrow Registry (National Research Center for Hematology). *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2017; 62(2): 65-70. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-65-70>

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 07 April 2017

Accepted 29 May 2017

### Для корреспонденции:

Хамаганова Екатерина Георгиевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России. 125167, г. Москва, Россия. E-mail: [ekhamag@mail.ru](mailto:ekhamag@mail.ru).

### For correspondence:

Khamaganova Ekaterina G., MD, PhD, DSci., leading researcher of the laboratory of molecular hematology, National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

### Information about authors:

Khamaganova E.G., <http://orcid.org/0000-0002-0110-3314>; Kuzminova E.P., <http://orcid.org/0000-0001-9473-4774>; Chapova R.S., <http://orcid.org/0000-0002-6749-8099>; Gaponova T.V., <http://orcid.org/0000-0002-9684-5045>, ID: 6504211991; Savchenko V.G., <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>.

Наиболее эффективным методом терапии гемобластозов является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток/костного мозга (алло-ТГСК/КМ) [1]. Однако не более четверти пациентов, нуждающихся в алло-ТГСК/КМ, имеют HLA-идентичного родственного донора, для остальных необходим поиск HLA-совместимого неродственного донора. Поскольку совместимость больного и донора по HLA-гаплотипам (HLA-гаплотип – совокупность генов HLA, лежащих на одной хромосоме, два родительских HLA-гаплотипа составляют HLA-генотип) повышает шансы на успех алло-ТГСК, информация о частотах HLA-генов и HLA-гаплотипов в разных популяциях необходима для поиска совместимого донора и успешной ТГСК/КМ [2–3].

Исследование вариаций HLA-генов и HLA-гаплотипов в Европе показало, что их частоты варьируют в зависимости от региона [2–3]. Распространенными, высокочастотными HLA-аллелями считаются аллели генов HLA, которые наблюдаются с частотой более 0,001 в популяции, состоящей минимально из 1500 человек [4]. В литературе имеются отдельные сведения о частотах HLA-генов и HLA-гаплотипов у русских и некоторых других популяций из разных регионов России, однако эти данные не являются репрезентативными или из-за недостаточной выборки, или в них отсутствует информация по всем генам HLA (A\*/B\*/C\*/DRB1\*/DQB1\*), которые принимаются во внимание при подборе неродственного донора для ТГСК/КМ [5–12].

Число носителей и частота групп HLA-аллелей у доноров регистра ГНЦ, самоопределившихся как русские (n = 1507, 2n = 3014)

Аллельная группа	Число носителей, n (%)	Частота гена, доли	СО для частоты гена	Аллельная группа	Число носителей, n (%)	Частота гена, доли	СО для частоты гена
A*01	330 (21,9)	0,1151	0,0058	B*54	2 (0,13)	0,0007	0,0005
A*02	771 (51,2)	0,3036	0,0084	B*55	36 (2,4)	0,0119	0,0020
A*03	387 (25,7)	0,1380	0,0063	B*56	34 (2,3)	0,0113	0,0019
A*11	180 (11,9)	0,0614	0,0044	B*57	82 (5,4)	0,0275	0,0030
A*23	80 (5,3)	0,0269	0,0029	B*58	27 (1,8)	0,0090	0,0017
A*24	271 (18,0)	0,0952	0,0053	B*73	5 (0,33)	0,0017	0,0007
A*25	157 (10,4)	0,0541	0,0041	C*01	119 (7,9)	0,0401	0,0036
A*26	177 (11,7)	0,0610	0,0044	C*02	177 (11,7)	0,0607	0,0044
A*29	31 (2,1)	0,0103	0,0018	C*03	272 (18,1)	0,0962	0,0054
A*30	65 (4,3)	0,0216	0,0026	C*04	369 (24,5)	0,1340	0,0062
A*31	66 (4,4)	0,0219	0,0027	C*05	114 (7,6)	0,0388	0,0035
A*32	83 (5,5)	0,0289	0,0031	C*06	315 (20,9)	0,1121	0,0057
A*33	53 (3,5)	0,0176	0,0024	C*07	729 (48,4)	0,2770	0,0082
A*34	2 (0,13)	0,0007	0,0005	C*08	78 (5,2)	0,0259	0,0029
A*66	22 (1,5)	0,0073	0,0016	C*12	392 (26,0)	0,1417	0,0064
A*68	104 (6,9)	0,0352	0,0034	C*14	30 (2,0)	0,0100	0,0018
A*69	4 (0,26)	0,0013	0,0007	C*15	77 (5,1)	0,0262	0,0029
B*07	332 (22,0)	0,1161	0,0058	C*16	31 (2,1)	0,0106	0,0019
B*08	210 (13,9)	0,0727	0,0047	C*17	80 (5,3)	0,0265	0,0029
B*13	171 (11,3)	0,0584	0,0043	C*18	0 (0)	0	0
B*14	70 (4,6)	0,0232	0,0027	DRB1*01	357 (23,4)	0,1294	0,0061
B*15	159 (10,6)	0,0541	0,0041	DRB1*03	237 (15,7)	0,0826	0,0050
B*18	264 (17,5)	0,0922	0,0053	DRB1*04	316 (21,0)	0,1102	0,0057
B*27	145 (9,6)	0,0504	0,0040	DRB1*07	382 (25,3)	0,1367	0,0063
B*35	300 (19,9)	0,1065	0,0056	DRB1*08	116 (7,7)	0,0388	0,0035
B*37	30 (2,0)	0,0100	0,0018	DRB1*09	26 (1,7)	0,0086	0,0017
B*38	146 (9,7)	0,0491	0,0039	DRB1*10	30 (2,0)	0,0100	0,0018
B*39	70 (4,6)	0,0232	0,0027	DRB1*11	375 (24,9)	0,1321	0,0062
B*40	141 (9,4)	0,0478	0,0039	DRB1*12	69 (4,6)	0,0236	0,0028
B*41	84 (5,6)	0,0282	0,0030	DRB1*13	363 (24,1)	0,1301	0,0061
B*44	283 (18,8)	0,0989	0,0054	DRB1*14	61 (4,0)	0,0206	0,0026
B*45	6 (0,4)	0,0020	0,0008	DRB1*15	392 (26,0)	0,1380	0,0063
B*46	2 (0,13)	0,0007	0,0005	DRB1*16	116 (7,7)	0,0395	0,0035
B*47	2 (0,13)	0,0007	0,0005	DQB1*02	510 (33,8)	0,1885	0,0071
B*48	11 (0,7)	0,0036	0,0011	DQB1*03	852 (56,5)	0,3378	0,0086
B*49	45 (3,0)	0,0149	0,0022	DQB1*04	110 (7,3)	0,0375	0,0035
B*50	47 (3,1)	0,0156	0,0023	DQB1*05	533 (35,4)	0,2014	0,0073
B*51	141 (9,4)	0,0481	0,0039	DQB1*06	632 (41,9)	0,2349	0,0077
B*52	64 (4,2)	0,0212	0,0026				
B*53	1 (0,06)	0,0003	0,0003				

Примечание. СО – стандартное отклонение; жирным шрифтом выделены первые три по частоте аллельные группы каждого гена HLA.

Таблица 1

Москва – самый населенный город России и Европы с численностью населения более 12 млн человек (2016 г.), а русские – самый многочисленный этнос Европы. Хотя Москва – многонациональный город, согласно итогам последней переписи 2010 г., более 90% ее жителей относят себя к русским (<http://www.gks.ru>) [13]. Москва – единственный регион России, имеющий положительное миграционное сальдо со всеми другими регионами РФ. Постоянный рост населения Москвы объясняется в основном притоком населения (большая часть русских) из других регионов страны. Таким образом, население Москвы наиболее репрезентативно представляет современную русскую популяцию в целом (эталонная модель, референс).

Цель исследования – установить распределение групп HLA-аллелей генов A\*/B\*/C\*/DRB1\*/DQB1\* и HLA-A\*-B\*-C\*-DRB1\*-DQB1\*-гаплотипов у доноров регистра ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (ГНЦ, Москва), самоопределившихся как русские в репрезентативной выборке, на основании полученных данных определить наиболее близкие по HLA-генам российские и зарубежные популяции.

## Материал и методы

В исследование включены 1507 доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра ГНЦ (Москва), самоопределившихся как русские. ДНК выделяли из 200 мкл крови с антикоагулянтом ЭДТА с помощью станции для выделения ДНК NorDiag Atgow (Норвегия) в соответствии с рекомендациями производителя. HLA-типирование проводили методом гибридизации с олигонуклеотидными зондами (SSO, “Immucor Transplant Diagnostic, Inc.”, США) на платформе мультиплексного флуоресцентного анализатора Luminex 200 в соответствии с рекомендациями производителя по 5 локусам HLA-A\*/B\*/C\*/DRB1\*/DQB1\* с разрешением на уровне групп HLA-аллелей, что соответствует серологически выявляемым антигенам HLA.

Статистическая обработка результатов: число носителей групп аллелей HLA определяли прямым подсчетом; частоты групп аллелей HLA-генов, HLA-гаплотипов и соответствия наблюдаемого распределения равновесию Харди–Вайнберга определяли с помощью компьютерной программы Arlequin 3.5 методом максимального правдоподобия с использованием алгоритма максимизации ожидания [14]. Расчет гене-

тических расстояний между изученной популяцией и некоторыми российскими и мировыми популяциями, представленными в базе данных Allele Frequency Net (<http://www.allelefrequency.net>) [15], выполняли по методу Нея [16] с помощью программы Phylip 3.695 [17]. Для визуализации генетических расстояний использовали программу MEGA5 [18].

## Результаты

Анализ равновесия Харди–Вайнберга показал, что исследуемая популяция находится в равновесии по всем пяти HLA-локусам. Число носителей и частота групп аллелей HLA-генов представлены в табл. 1.

Из 21 известной группы аллелей HLA-A у доноров, самоопределившихся как русские, найдено 17. Не найдены HLA-A\*36, A\*43, A\*74, A\*80. Одна аллельная группа (A\*34) определена с частотой менее 0,001. Как и в большинстве других европейских популяциях, наиболее высокочастотными оказались группы A\*02, A\*03 и A\*01. Около 50% доноров являлись носителями HLA-A\*02. Среди 36 групп аллелей HLA-B в исследуемой популяции выявлено 29. B\*46, B\*47, B\*53, B\*54, не характерные для европейских популяций, выявлены с частотой менее 0,001. B\*73, носительство которого установлено у «денисовского» человека и который, вероятно, является у монголоидов интрогрессией от неандертальцев [19], имел частоту 0,0017 и формально не относился к редким. Две группы аллелей в локусе HLA-B имели частоту более 0,1 – B\*07, B\*35. В локусе C из 14 групп аллелей выявлено 13, отсутствовала группа C\*18. Наиболее высокочастотной была группа аллелей C\*07, второй по частоте – C\*12, что подтверждает наши предыдущие данные о высоком носительстве аллелей группы HLA-C\*12 в русской популяции [20]. Среди групп аллелей класса 2 выявлены все известные группы. Наиболее распространенными группами в локусе HLA-DRB1 были DRB1\*15, DRB1\*07 и DRB1\*11 с примерно одинаковой частотой, превышающей 0,13. Самой частотной группой в локусе HLA-DQB1 являлась группа DQB1\*03.

На основании полученных данных был проведен подсчет генетических расстояний [16] между донорами ГНЦ (Москва), самоопределившимися как русские, и некоторыми российскими и мировыми популяциями, представленными в базе данных Allele Frequency Net [15]. Значения генетического расстояния варьируют от 0 (частоты вариантов генов в популяциях одинаковы) до 1 (между популяциями нет общих генов). На рис. 1 представлено филогенетическое дерево, построенное на основании частот групп аллелей четырех генов HLA-A\*/B\*/C\*/DRB1\* (частоты групп аллелей гена *DQB1* не принимали во внимание из-за его малой полиморфности). Наименьшее генетическое расстояние отделяет доноров регистра ГНЦ (Москва) от русских Челябинской области и доноров из Новосибирска, а также популяции поляков, более генетически удалены от доноров ГНЦ чехи, далее генетически удалены от доноров ГНЦ чехи, далее чехов картируются доноры северо-запада России (из регистра Российского НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург) [15], что может быть связано как с их малой выборкой (всего 100 человек), так и с вероятным финно-угорским влиянием у населения этого региона. Доноры из Башкирии, представленные смешанной популяцией, картируются ближе к донорам ГНЦ, чем татары, вероятно, вследствие того, что русские составляют более 36% населения данного региона России [10]. Представители южных славян сербы [21] удалены от доноров ГНЦ значи-

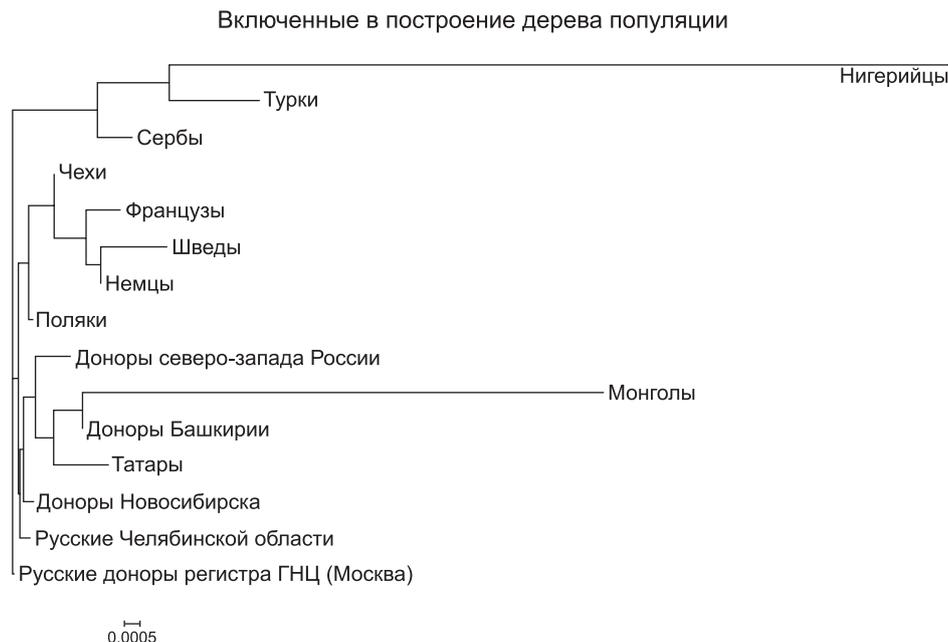


Рис. 1. Филогенетическое дерево, построенное на основании частот групп аллелей генов HLA-A\*/B\*/C\*/DRB1\* доноров ГНЦ, самоопределившихся как русские, и некоторых российских и зарубежных популяций.

Здесь и на рис. 2: по оси абсцисс – генетическая дистанция, по оси ординат – включенные в построение дерева популяции.

тельно дальше, чем поляки [22] и чехи [15]. Достаточно удалены от доноров ГНЦ и представители западно-европейских популяций – немцы [23] и французы [15], а также шведы [15]. Из включенных в сравнение популяций наиболее удаленными от доноров ГНЦ по частотам генов *HLA* являются турки [24], еще более удалены монголы [25], дальше всех от доноров ГНЦ картируются нигерийцы [15].

К сожалению, в доступных источниках нет сведений о частотах гена *HLA-C* в финской популяции. Однако предпо-



Рис. 2. Филогенетическое дерево, построенное на основании частот групп аллелей генов HLA-A\*/B\*/DRB1\* доноров ГНЦ, самоопределившихся как русские, и некоторых российских и зарубежных популяций.

Таблица 2

**Частоты пятилокусных HLA-гаплотипов у доноров регистра ГНЦ, самоопределившихся как русские (n = 1507)**

Ранг гаплотипа (h) у доноров регистра ГНЦ	HLA-гаплотип	Частота HLA-гаплотипа			
		доноры регистра ГНЦ, 2n = 3014	доноры челябинского регистра, 2n = 1182 [12]	польские доноры, 2n = 41 306 [22]	немецкие доноры, 2n = 17 808 [23]
h1	<b>A*01 B*08 C*07 DRB1*03 DQB1*02</b>	0,0415	0,043	0,0602	0,0583
h2	<b>A*03 B*07 C*07 DRB1*15 DQB1*06</b>	0,0265	0,039	0,0259	0,0384
h3	<b>A*03 B*35 C*04 DRB1*01 DQB1*05</b>	0,0262	0,030	0,0110	0,0154
h4	A*25 B*18 C*12 DRB1*15 DQB1*06	0,0176	0,015	0,0130	0,0047
h5	A*02 B*13 C*06 DRB1*07 DQB1*02	0,0163	0,018	0,0161	0,0082
h6	A*02 B*18 C*07 DRB1*11 DQB1*03	0,0153	0,006	0,0063	0,0035
h7	<b>A*02 B*07 C*07 DRB1*15 DQB1*06</b>	0,0139	0,015	0,0142	0,0218
h8	A*23 B*44 C*04 DRB1*07 DQB1*02	0,0096	0,008	0,0094	0,0083
h9	<b>A*30 B*13 C*06 DRB1*07 DQB1*02</b>	0,0096	0,009	0,0089	0,0065
h10	A*25 B*18 C*12 DRB1*04 DQB1*03	0,0086	0,008	0,0068	н. д.
h11	A*24 B*13 C*06 DRB1*07 DQB1*02	0,0083	н. д.	0,0089	0,0028
h12	<b>A*02 B*15 C*03 DRB1*04 DQB1*03</b>	0,0080	0,009	0,0082	0,0129
h13	A*11 B*35 C*04 DRB1*01 DQB1*05	0,0073	0,006	0,0078	0,0042
h14	A*26 B*38 C*12 DRB1*13 DQB1*06	0,0066	0,008	0,0043	0,0026
h15	<b>A*01 B*57 C*06 DRB1*07 DQB1*03</b>	0,0063	0,005	0,0072	0,0090
h16	A*26 B*38 C*12 DRB1*04 DQB1*03	0,0063	0,005	0,0026	н. д.
h17	<b>A*02 B*08 C*07 DRB1*03 DQB1*02</b>	0,0060	н. д.	0,0051	0,0058
h18	A*02 B*41 C*17 DRB1*13 DQB1*03	0,0060	0,013	0,0042	0,0001
h19	A*02 B*38 C*12 DRB1*13 DQB1*06	0,0056	0,007	0,0062	0,0025
h20	A*02 B*15 C*03 DRB1*13 DQB1*06	0,0053	0,007	0,0046	0,0089
h21	A*02 B*57 C*06 DRB1*07 DQB1*03	0,0053	0,005	0,0084	0,0083
h22	A*24 B*07 C*07 DRB1*15 DQB1*06	0,0053	н. д.	0,0067	0,0074
h23	A*33 B*14 C*08 DRB1*01 DQB1*05	0,0050	0,007	0,0036	0,0043
h24	A*02 B*50 C*06 DRB1*07 DQB1*02	0,0050	0,005	0,0027	0,0027
h25	A*24 B*35 C*04 DRB1*11 DQB1*03	0,0046	н. д.	н. д.	н. д.
h26	A*01 B*13 C*06 DRB1*07 DQB1*02	0,0043	н. д.	0,0026	н. д.
h27	A*02 B*27 C*02 DRB1*01 DQB1*05	0,0043	0,006	н. д.	н. д.
h28	<b>A*02 B*44 C*05 DRB1*04 DQB1*03</b>	0,0043	0,011	0,0073	0,0121
h29	A*02 B*40 C*02 DRB1*11 DQB1*03	0,0040	н. д.	н. д.	н. д.
h30	A*66 B*41 C*17 DRB1*13 DQB1*03	0,0040	н. д.	0,0046	0,0001

Примечание. Жирным шрифтом выделены первые по частоте в наибольшем в мире регистре [27] HLA-гаплотипы; н.д. – нет данных.

лагаются, что финно-угорский компонент внес значительный вклад в формирование генофонда русских. Поэтому мы рассчитали генетическую дистанцию между донорами регистра ГНЦ и финнами [26], а также донорами тех же популяций, которые представлены на **рис. 1**, по трем генам HLA-A\*/B\*/DRB1\* (**рис. 2**). Подтвердились результаты, полученные по частотам четырех HLA-генов. Наименьшие дистанции отделяют доноров ГНЦ от русских Челябинской области и доноров Новосибирска, а также поляков. Более удалены доноры из северо-западного региона и смешанная популяция доноров из Башкирии. Наиболее удалены от доноров ГНЦ из включенных в построение филогенетического дерева российских популяций татары. Из европейских популяций, включенных в построение филогенетического дерева, наиболее удаленной популяцией оказались финны. Значительно удалены от доноров ГНЦ монголы, нигерийцы.

У 1507 (2n = 3014) доноров регистра ГНЦ, самоопределившихся как русские, было выявлено 1284 HLA-пятилокусных гаплотипа. В **табл. 2** представлены первые по частоте 30 HLA-гаплотипов (с частотой 0,004 и более). Для сравнения в **табл. 2** представлены частоты тех же HLA-гаплотипов у русских доноров из челябинского регистра [12], поляков (наиболее близкая к русским европейская популяция) [22] и немцев (представители наибольшего европейского регистра) [23].

Семь HLA-гаплотипов у доноров ГНЦ имели частоту более 0,01, т.е. являлись наиболее высокочастотными. Наи-

более распространен гаплотип **A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03-DQB1\*02**, самый высокочастотный из HLA-гаплотипов у большинства европейских популяций, выявляющийся с максимальной частотой у жителей Британских островов [15]. Однако частота этого гаплотипа у русских понижена по сравнению с немцами и поляками. Второй по частоте у большинства европейских популяций гаплотип **A\*03-B\*07-C\*07-DR\*15-DQB\*06** являлся вторым и у доноров регистра ГНЦ; третьим оказался гаплотип **A\*03-B\*35-C\*04-DRB1\*01-DQB1\*05**, наиболее распространенный в финно-угорских популяциях [15]. Четвертый гаплотип – **A\*25-B\*18-C\*12-DRB1\*15-DQB1\*06**, носительство которого у русских было наиболее высоким по сравнению со всеми европейскими и неевропейскими популяциями (**рис. 3**), представленными в базе данных Allele Frequency Net [15]. Пятый по частоте гаплотип доноров ГНЦ – **A\*02-B\*13-C\*06-DRB1\*07-DQB1\*02**, наиболее распространенный у татар – 0,0221 [15] и в популяции Башкирии – 0,0290 [10, 12]. Четвертый и пятый HLA-гаплотипы с высокой частотой встречаются также у поляков и немцев, их частоты ниже в 2–3 раза.

Шестой HLA-гаплотип **A\*02-B\*18-C\*07-DRB1\*11-DQB1\*03** наиболее распространен у жителей Юго-Восточной Европы [14]. Седьмым HLA-гаплотипом, частота которого превышала 0,01, был гаплотип **A\*02-B\*07-C\*07-DRB1\*15-DQB1\*06**, широко распространенный в европейских популяциях [15] и входящий в число 10 самых распространенных

европейских гаплотипов по данным американского регистра (наибольшего в мире) [27].

Итак, у доноров ГНЦ преобладали HLA-гаплотипы, типичные для европейских популяций, также встречались HLA-гаплотипы, отражающие влияние финно-угорских и некоторых тюркоязычных народов Восточной Европы. Не характерными для доноров ГНЦ были гаплотипы, распространенные в азиатских популяциях. Так, частоты распространенных у монголов гаплотипов A\*01-B\*37-C\*06-DRB1\*10 и A\*33-B\*58-C\*03-DRB1\*03 у доноров ГНЦ составили соответственно 0,0017 и 0,0020, что на порядок ниже, чем у монголов (0,0200 и 0,0240 соответственно) [25].

### Обсуждение

Исследование, выполненное на репрезентативной выборке (более 1500 человек) по пяти локусам HLA (A\*/B\*/C\*/DRB1\*/DQB1\*), показало близость распределения групп HLA-аллелей и HLA-гаплотипов у доноров регистра ГНЦ (Москва), самоопределившихся как русские, к донорам челябинского и новосибирского регистров. Доноры всех трех регистров имели минимальную генетическую дистанцию между собой, очень близко от них картировались поляки. По данным, полученным по маркерам Y-хромосомы и митохондриальной ДНК, из группы западных славян именно поляки наиболее близки к восточным славянам и фактически формируют с ними общий кластер [28]. Доноры северо-запада России более удалены от этих четырех популяций, что может быть связано с влиянием финно-угорского компонента у северных русских популяций [28]. Значительная удаленность по генетической дистанции от доноров ГНЦ сербов согласуется с данными о том, что южные славяне существенно отличаются и от восточных, и от западных славян [28].

По сравнению с другими европейскими и неевропейскими популяциями русские Москвы, Челябинска и Новосибирска, а также поляки выделялись высоким носительством HLA-гаплотипа A\*25-B\*18-C\*12-DRB1\*15-DQB1\*06. В русских популяциях частота этого гаплотипа колебалась от 1,5 до 2%, у поляков она равнялась 1,3%. К сожалению, в доступных источниках нет данных о частотах пятилокусных HLA-гаплотипов у белорусов, украинцев и представителей балтийской языковой семьи (латышей и литовцев). Поэтому в настоящее время сложно судить, характерен ли этот гаплотип только для русских и поляков, или восточных славян и поляков либо достался тем и другим в наследство от ассимилированных в процессе «славянизации» Восточной Европы дославянских народов, возможно, балтоязычных [28], так как для финно-угорских и тюркоязычных популяций Восточно-Европейской равнины этот HLA-гаплотип не характерен [8, 15, 26]. На вклад финно-угорского компонента в генофонд русских указывает высокая частота гаплотипа A\*03-B\*35-C\*04-DR\*01-DQB\*05, хотя в целом по генам HLA финны значительно удалены как от русских (см. рис. 2), так и от других европейских популяций [2, 3]. Гаплотип A\*03-B\*35-C\*04-DRB1\*01-DQB1\*05 гораздо менее распространен у поляков, чем у русских, в отличие от гаплотипа A\*02-B\*13-C\*06-DRB1\*07-DQB1\*02, который, вероятно, достался и русским и полякам от тюркоязычных народов Восточной Европы, так как с максимальной частотой этот гаплотип встречается у татар и башкир [8, 10, 15].

Полученные данные говорят о том, что для большого с распространенными европейскими HLA-гаплотипами, например с генотипом h1/h2, высока вероятность подобрать донора как в российских, так и в европейских регистрах, где частота такого генотипа выше, чем в России. Однако у русских также широко распространены HLA-гаплотипы, не столь высокочастотные в зарубежных регистрах, и для большого, например с HLA-генотипами h4/h27 или h18/h26, вероятность найти совместимого донора выше в российских регистрах.

Таким образом, распределение групп HLA-аллелей и HLA-гаплотипов у доноров регистра ГНЦ, самоопределившихся как русские, соответствует в целом распределению в европейских популяциях, однако имеет некоторые особенно-

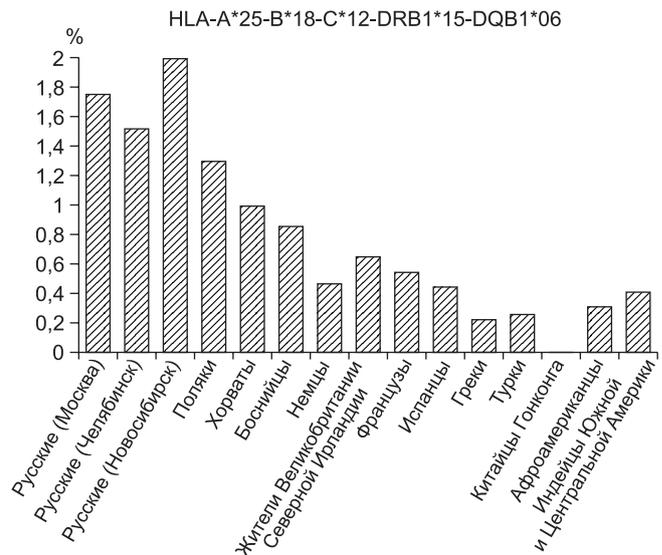


Рис. 3. Частота гаплотипа HLA-A\*25-B\*18-C\*12-DRB1\*15-DQB1\*06 у доноров ГНЦ, самоопределившихся как русские, русских Челябинской области [12], Новосибирска [11] и у популяций, представленных в <http://www.allelefrequencies.net> [15].

сти. К ним относятся высокая частота HLA-гаплотипа A\*25-B\*18-C\*12-DRB1\*15-DQB1\*06, характерная и для других русских популяций, а также поляков; высокие частоты HLA-гаплотипов, вероятно, отражающих вклад в генофонд русских финно-угорских и некоторых тюркоязычных народов Восточной Европы. Наиболее близки к донорам регистра ГНЦ русские доноры челябинского и новосибирского регистров, а также польские доноры. Большая генетическая удаленность от русских татар и популяции Башкирии указывает на необходимость создания в России регистров в регионах с разным этническим составом. У русских распространены HLA-гаплотипы, для носителей которых вероятность найти совместимого донора в российских регистрах выше, чем в зарубежных.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Савченко В.Г., ред. Программное лечение заболеваний крови. М.: Практика; 2012.
- Болдырева М.Н., Алексеев Л.П. HLA и естественный отбор. Гипотеза «преимущества функциональной гетерозиготности». *Иммунология*. 2006; 27(3): 172–6.
- Бубнова Л.Н., Зайцева Г.А., Ерохина Л.В., Беркос А.С., Реутова Н.В., Беляева Е.В. и др. Сравнение частоты распределения антигенов и гаплотипов локусов у доноров гемопоэтических стволовых клеток Российских регионов и Германии. *Клеточная терапия и трансплантация*. 2008; 1(1): 28–34. doi:10.3205/ctt2008-05-28-001-ru
- Евсеева И.В., Бодмер Д., Тонкс С., Уэлл С. Генетический полиморфизм генов иммунного ответа класса I в коренных популяциях европейского Севера России. *Иммунология*. 2001; 22(5): 27–30.
- Лебедева Л.Л., Пухликова Т.В., Чумак А.А., Павленко С.В., Зинкин В.Ю., Майорова О.А. Особенности генетического полиморфизма антигенов гистосовместимости банка образцов пуповинной крови ГБУЗ «Станция переливания крови департамента здравоохранения города Москвы». *Вестник гематологии*. 2015; 11(2): 20–1.
- Логина М.А., Парамонов И.В., Павлов В.Н., Сафуанова Г.Ш. Генетические особенности популяции, проживающей на территории республики Башкортостан. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18(1): 58–66. doi:10.15825/1995-1191-2016-1-58-66.
- Логина М.А., Парамонов И.В., Хальзов К.В., Моор Ю.В. Генетические особенности доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих в Новосибирске. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(7): 422–8. doi:10.18821/0869-2084-2016-61-7-422-428.
- Суллова Т.А., Вавилов М.Н., Сташкевич Д.С., Беляева С.В., Хромова Е.Б., Евдокимов А.В. и др. Иммуногенетический профиль (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) популяции русских Челябинской области. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60(3): 28–35.
- Всероссийская перепись населения 2010 г.* Available at: <http://www.gks.ru>.
- Кузьминова Е.П., Чапова Р.С., Хамаганова Е.Г. Распределение частот аллелей гена HLA-C и HLA-C1, HLA-C2 групп лигандов для KIR среди потенциальных доноров костного мозга. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 12-2: 291–4.

28. Балановский О.П. *Генофонд Европы*. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2015.

Остальные источники литературы см. в References.

## REFERENCES

- Savchenko V.G., ed. *Programm treatment of blood malignancies*. Moscow: Praktika; 2012. (in Russian)
- Sanchez-Mazas A., Buhler S., Nunes J.M. A new HLA map of Europe: Regional genetic variation and its implication for peopling history, disease-association studies and tissue transplantation. *Hum. Hered.* 2013; 76(3–4): 162–77. doi:10.1159/000360855.
- Nunes J.M., Buhler S., Roessli D., Sanchez-Mazas A.; HLA-net 2013 collaboration. The HLA-net GENE[RATE] pipeline for effective HLA data analysis and its application to 145 population samples from Europe and neighbouring areas. *Tissue Antigens*. 2014; 83(5): 307–23. doi: 10.1111/tan.12356.
- Mack S.J., Cano P., Hollenbach J.A., He J., Hurley C.K., Middleton D., et al. Common and well-documented HLA alleles: 2012 update to the CWD catalogue. *Tissue Antigens*. 2013; 81(4): 194–203. doi:10.1111/tan.12093.
- Boldyreva M.N., Alekseev L.P. HLA and natural selection. Hypothesis of “functional heterozygosity preference”. *Immunology. Russian Journal (Immunologiya)*. 2006; 27(3): 172–6. (in Russian)
- 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 Russian and German regions. *Cell. Ther. Transplant.* 2008; 1(1): e.2008-05-28-001-en. doi:10.3205/ctt2008-05-28-001-en. <http://ctt-journal.com/1-1-bubnova-et-al-2008may28.html?&L=0>
- Evseeva I.V., Bodmer J., Tonks S., Wells R.S. Polymorphism of immune response genes in aboriginals of Russian European North. *Immunology. Russian Journal (Immunologiya)*. 2001; 5: 27–30. (in Russian)
- Suslova T.A., Burmistrova A.L., Chernova M.S., Khromova E.B., Lupar E.I., Timofeeva S.V., et al. HLA gene and haplotype frequencies in Russians, Bashkirs and Tatars, living in the Chelyabinsk Region (Russian South Urals). *Int. J. Immunogenet.* 2012; 39(5): 394–408. doi: 10.1111/j.1744-313X.2012.01117.x.
- Lebedeva L.L., Pukhlikova T.V., Chumak A.A., Pavlenko S.V., Zinkin V.Yu., Mayorova O.A. The peculiarities of histocompatibility antigen polymorphism in cord blood bank of “Blood transfusion station of Moscow Healthcare department”. *Russian Journal of Haematology (Vestnik gematologii)*. 2015; 11(2): 20–1. (in Russian)
- Loginova M.A., Paramonov I.V., Pavlov V.N., Safuanova G.Sh. Genetic characteristics of the population living in the territory of the Republic of Bashkortostan. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs (Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov)*. 2016; 18(1): 58–66. doi:10.15825/1995-1191-2016-1-58-66. (in Russian)
- Loginova M.A., Paramonov I.V., Khalzov K.V., Moor Yu.V. The genetic characteristics of Novosibirsk donors of hematopoietic stem cells. *Clinical laboratory diagnostics. Russian Journal (Klinicheskaya laboratornaya diagnostika)*. 2016; 61(7): 422–8. doi:10.18821/0869-2084-2016-61-7-422-428. (in Russian)
- Suslova T.A., Vavilov M.N., Stashkevich D.S., Belyaeva S.V., Khromova E.B., Evdokimov A.V., et al. Immunogenetic profile (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) of the Russian population in Chelyabinsk region. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2015; 60(3): 28–35. (in Russian)
- National population census 2010*. (in Russian) Available at: <http://www.gks.ru>.
- 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
- Gonzalez-Galarza F.F., Takeshita L.Y., Santos E.J., Kempson F., Maia M.H., da Silva A.L., et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43(Database issue): D784–8. doi: 10.1093/nar/gku1166.
- Nei M. The genetic distance between populations. *Am. Naturalist.* 1972; 106(949): 283–92. Available at: <http://www.ccpo.edu/~klinck/Reprints/PDF/neiAmNat72.pdf>
- Felsenstein J. PHYLIP (Phylogeny Inference Package). Version 3.57. Seattle: University of Washington; 1995. Available at: <http://www0.nih.gov/jp/~jun/research/phylip/main.html?ref=herseybedava.info>.
- Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol. Biol. Evol.* 2011; 28(10): 2731–9. doi: 10.1093/molbev/msr121.
- Abi-Rached L., Jobin M.J., Kulkarni S., McWhinnie A., Dalva K., Gragert L., et al. The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans. *Science*. 2011; 334(6052): 89–94. doi: 10.1126/science.1209202.
- Kuzminova E.P., Chapova R.S., Khamaganova E.G. Distribution of the HLA-C alleles and HLA-C1, HLA-C2 ligand groups for KIR in potential bone marrow donors. *International journal of applied and fundamental research (Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy)*. 2016; 12-2: 291–4. (in Russian)
- Andric Z., Popadic B., Jovanovic B., Jaglicic I., Bojic S., Simonovic R. HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 allele and haplotype frequencies in the Serbian population. *Hum. Immunol.* 2014; 75(3): 218–26. doi: 10.1016/j.humimm.2013.12.009.
- Schmidt A.H., Solloch U.V., Pingel J., Baiera D., Bohme I., Dubicka K., et al. High-resolution human leukocyte antigen allele and haplotype frequencies of the Polish population based on 20,653 stem cell donors. *Hum. Immunol.* 2011; 72(7): 558–65. doi: 10.1016/j.humimm.2011.03.010.
- Schmidt A.H., Baiera D., Solloch U.V., Stahr A., Cereb N., Wassmuth R., et al. Estimation of high-resolution HLA-A, -B, -C, -DRB1 allele and haplotype frequencies based on 8862 German stem cell donors and implications for strategic donor registry planning. *Hum. Immunol.* 2009; 70(11): 895–902. doi: 10.1016/j.humimm.2009.08.006.
- Pingel J., Solloch U.V., Hofmann J.A., Lange V., Ehninger G., Schmidt A.H. High-resolution HLA haplotype frequencies of stem cell donors in Germany with foreign parentage: how can they be used to improve unrelated donor searches? *Hum. Immunol.* 2013; 74(3): 330–40. doi: 10.1016/j.humimm.2012.10.029.
- Machulla H.K.G., Batnasan D., Steinborn F., Uyar F.A., Saruhan-Direskeneli G., Oguz F.S., et al. Genetic affinities among Mongol ethnic groups and their relationship to Turks. *Tissue Antigens*. 2003; 61(4): 292–9.
- Wennerstrom A., Vlachopoulou E., Lahtela L.E., Paakkanen R., Eronen K.T., Seppanen M., et al. Diversity of extended HLA-DRB1 haplotypes in the Finnish population. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79690. doi: 10.1371/journal.pone.0079690.
- Gragert L., Madbouly A., Freeman J., Maier M. Six-locus high resolution HLA haplotype frequencies derived from mixed-resolution DNA typing for the entire US donor registry. *Hum. Immunol.* 2013; 74(10):1313–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2013.06.025>.
- Balanovsky O.P. *Genofond of Europe*. Moscow: Association of Scientific Publications KMK; 2015.

Поступила 07.04.17

Принята к печати 29.05.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.72-02:616.151.514]-089.28

Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Садыкова Н.В., Васильев Д.В., Мишин Г.В., Сампиев М.С., Голобоков А.В., Петровский Д.Ю.

## ОПЫТ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Представлен опыт 675 эндопротезирований (616 первичных, 59 ревизионных) у 425 больных (у 383 гемофилия А, у 42 гемофилия В) в возрасте от 18 до 76 лет. У 18 больных течение гемофилии было осложнено наличием ингибитора. У 90% больных имелись положительные антитела к гепатиту С, 3 больных были ВИЧ-инфицированными. Выполнено 552 эндопротезирования коленных суставов, 115 – тазобедренных суставов, 5 – плечевых, 3 – локтевых суставов. У больных ингибиторной формой гемофилии проведено 23 эндопротезирования коленных суставов, 3 – тазобедренных суставов. Средняя продолжительность «выживаемости» эндопротезов составила 6 лет (от 4 мес до 20 лет). У 8,8% больных потребовалось ревизионное эндопротезирование, из них у 5,5% установлена асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, у 3% – глубокая инфекция. Среди больных ингибиторной формой гемофилии частота развития инфекционных осложнений была значительно выше – 11%. Несмотря на повышенные риски развития осложнений у больных гемофилией, эндопротезирование является единственным эффективным методом в лечении терминальной стадии артропатии. У больных гемофилией необходим индивидуализированный подход в обеспечении гемостаза и профилактической антибактериальной терапии.

К л ю ч е в ы е с л о в а: гемофилия; артропатия; эндопротезирование; ингибитор.

Для цитирования: Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Садыкова Н.В., Васильев Д.В., Мишин Г.В., Сампиев М.С., Голобоков А.В., Петровский Д.Ю. Опыт эндопротезирования в лечении гемофилической артропатии. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 70-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-2-70-74>