



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.9.1.008>
УДК 616.097:575.17:612.119



Бубнова Л.Н.¹, Глаз Е.В.²✉, Кузьмич Е.В.¹, Павлова И.Е.¹, Искров И.А.²,
Сидоркевич С.В.¹, Старцева И.Ю.², Усс А.Л.²

¹ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь

Генетическое разнообразие потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток российского и белорусского регистров

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов – Кузьмич Е.В., Глаз Е.В., Искров И.А., Бубнова Л.Н., Сидоркевич С.В., Павлова И.Е.; предоставление материалов исследования – Старцева И.Ю., Глаз Е.В., Кузьмич Е.В.; окончательное одобрение рукописи – Бубнова Л.Н., Сидоркевич С.В., Искров И.А., Усс А.Л.

Подана: 28.01.2023

Принята: 23.02.2023

Контакты: zumgluckja@gmail.com

Резюме

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови широко используется для лечения онкогематологических заболеваний и некоторых состояний, связанных с дефицитом кроветворения и иммуногенеза. Эффективный донорский поиск является одной из важнейших составляющих успеха трансплантации. Совпадение пар «донор – реципиент» по 10/10 HLA-аллелям (гены HLA-A, -B, -C, -DRB1 и -DQB1) – «золотой стандарт» успешного поиска совместимого донора для проведения аллогенной неродственной трансплантации стволовых клеток.

Регистры играют ключевую роль в организации взаимодействия между врачами трансплантационного центра и специалистами, контактирующими с донором. Международное сотрудничество регистров доноров костного мозга способствует повышению эффективности поиска доноров для пациентов, нуждающихся в проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

В статье представлены результаты сравнительного анализа иммуногенетических характеристик потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток крови и костного мозга регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и регистра Республики Беларусь. Показаны общие закономерности и характерные особенности профиля групп HLA-аллелей и HLA-гаплотипов в сравниваемых регистрах.

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, потенциальный донор, регистры доноров, HLA-гены, HLA-гаплотипы

Bubnova L.¹, Hlaz A.²✉, Kuzmich E.¹, Pavlova I.¹, Iskrou I.², Sidorkevich S.¹,
Startsava A.², Uss A.²

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

Genetic Diversity of Potential Hematopoietic Stem Cell Donors of Russian and Belarusian Registers

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, design and writing, data collection and processing, analysis and interpretation of results – E. Kuzmich, A. Hlaz, I. Iskrou, L. Bubnova, S. Sidorkevich, I. Pavlova; provision of research materials – A. Startsava, A. Hlaz, E. Kuzmich; final approval of the manuscript – L. Bubnova, S. Sidorkevich, I. Iskrou, A. Uss.

Submitted: 28.01.2023

Accepted: 23.02.2023

Contacts: zumgluckja@gmail.com

Abstract

Hematopoietic blood stem cell transplantation is widely used for the treatment of hematological malignancies and some conditions associated with deficiency of hematopoiesis and immunogenesis. An effective donor search is one of the essential components of the success of transplantation. Matching donor-recipient pairs by 10/10 HLA alleles (HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 genes) is the gold standard for successful search for a compatible donor for allogeneic unrelated stem cell transplantation.

The registries play a key role in organizing the interaction between the doctors of the transplant center and the specialists in contact with the donor. International cooperation of bone marrow donor registries contributes to improving the efficiency of donor search for patients requiring allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The article presents the results of a comparative analysis of the immunogenetic characteristics of potential hematopoietic stem cell donors in the Register of the FSBI RosNIIHT FMBA of Russia and the Register of the Republic of Belarus, demonstrates the general patterns and features of the profile of HLA-alleles groups and HLA-haplotypes in the compared registers.

Keywords: donor registry, hematopoietic stem cells, potential donor, HLA-genes, HLA-haplotypes

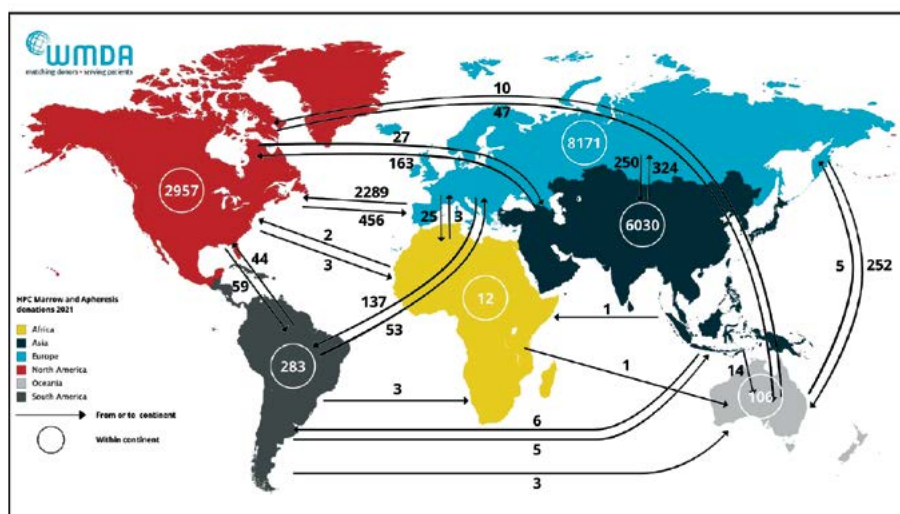
■ ВВЕДЕНИЕ

Родственный HLA-идентичный донор доступен для 10–30% пациентов, нуждающихся в проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), в большинстве случаев необходим поиск альтернативных источников трансплантата [1]. Наиболее широко используемой альтернативой является алло-ТГСК от неродственного донора [2]. Согласно данным Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (EBMT), около 50% ежегодно выполняемых алло-ТГСК осуществляется с использованием гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), полученных от HLA-совместимых неродственных доноров [3].



В поиске неродственных доноров важную роль играет международное сотрудничество регистров доноров ГСК. Полиморфизм генов главного комплекса гистосовместимости является причиной существования значительного количества индивидуальных HLA-генотипов. Для эффективного поиска доноров пациентам с редкими HLA-генотипами необходимо использовать все доступные донорские ресурсы. Различные факторы, в первую очередь экономические, стимулируют процессы миграции населения в глобальном масштабе, и при необходимости терапии с помощью алло-ТГСК высока вероятность отсутствия у мигрантов HLA-совместимых доноров в регистре, локализованном в стране проживания. К этому надо добавить, что в ряде стран отсутствуют или являются малочисленными собственные регистры доноров ГСК. Значимость международного сотрудничества регистров подтверждают данные о глобальном обмене трансплантатами ГСК (см. рисунок) [4].

Факторы, подобные пандемии коронавирусной инфекции, осложняют процесс доставки трансплантатов из международных регистров. Согласно данным Всемирной ассоциации доноров костного мозга (WMDA), количество трансплантатов ГСК периферической крови и костного мозга, заготовленных в течение 2021 г., превысило показатели 2018 г. (21 753 против 18 962 единиц), в то же время произошло перераспределение количества трансплантатов, использованных для выполнения алло-ТГСК пациентам из страны локализации регистра и пациентам других стран (2018 г. – 51% против 49%, 2021 г. – 58% против 42%) [4]. Существование Союзного государства, объединяющего Республику Беларусь и Российскую Федерацию, позволяет исключить логистические проблемы, имеющие место при международной доставке трансплантата. Объединение донорских ресурсов важно для повышения эффективности поиска доноров пациентам, проживающим как в Российской Федерации, так и в Республике Беларусь.



Глобальный обмен трансплантатами ГСК, 2021 г. [4]
Global HSC Transplant Exchange 2021 [4]

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ иммуногенетических характеристик потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и регистра Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В состав обследованной группы потенциальных доноров ГСК регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России включены 2853 человека в возрасте от 18 до 60 лет (медиана – 30 лет), из них 1569 мужчин (55%) и 1284 женщины (45%). Согласно самоидентификации в обследованной группе присутствовали представители 35 национальностей, 75,4% являлись русскими. Первичное иммуногенетическое обследование потенциальных доноров выполнено с помощью методов полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных праймеров – PCR-SSP (Protrans, Германия) и полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб – PCR-SSOP (BAG HEALTH CARE, Германия). Доноры были типированы по генам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1.

Обследованная группа потенциальных доноров ГСК регистра Республики Беларусь насчитывала 2420 человек в возрасте от 18 до 50 лет (медиана – 25,2 года), из них 1762 (72,8%) мужчины и 658 (27,2%) женщин. Согласно самоидентификации национальность доноров – белорусы. Первичное HLA-типирование доноров проведено с помощью методов PCR-SSOP (Immucor, США) и PCR-SSP (One Lambda, Olerup, США). Доноры были типированы по генам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1.

Статистическая обработка данных: частоты HLA-гаплотипов и групп HLA-аллелей методом максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма рассчитаны с применением компьютерной программы Arlequin 3.5 [5]. Оценка различий частот групп аллелей HLA-генов и HLA-гаплотипов выполнена с помощью непараметрических статистических методов с использованием программы Epi Info 7.2 [6]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У потенциальных доноров ГСК регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России выявлены 19, у доноров регистра Республики Беларусь – 18 групп аллелей гена HLA-A из 21, известной к настоящему времени (табл. 1). Группа A*36, встречающаяся у доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, не обнаружена у доноров регистра Республики Беларусь. Наиболее распространенные группы аллелей у доноров обоих регистров совпадали: A*02, A*03, A*01 и A*24. В то же время группа A*02 определялась с более высокой частотой у доноров регистра Республики Беларусь ($p=0,0121$), группа A*24 чаще встречалась у доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России ($p=0,0266$). Группа A*33 также чаще встречалась у доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России ($p=0,0092$).

В когорте доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России установлены 34, в регистре Республики Беларусь – 30 групп аллелей гена HLA-B из 36 известных (табл. 2). Группы B*54, B*59, B*78, B*81, выявленные у доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, не были определены у доноров регистра Республики Беларусь. Наиболее часто встречающиеся группы аллелей у доноров сравниваемых регистров



Таблица 1

Частота групп аллелей гена HLA-A у доноров ГСК регистров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и Республики Беларусь

Table 1

Frequency of allele groups of the HLA-A gene in HSC donors of the registers of the Federal State Budgetary Institution RosNIIGT FMBA of Russia and the Republic of Belarus

Группа аллелей	Регистр РосНИИГТ		Регистр Беларуси		p**
	Частота	SD*	Частота	SD	
01	0,1155	0,0028	0,1171	0,0041	0,8971
02	0,2957	0,0035	0,3281	0,0077	0,0121
03	0,1432	0,0029	0,1461	0,0049	0,7834
11	0,0612	0,0021	0,0647	0,0036	0,6090
23	0,0228	0,0012	0,0221	0,0017	0,8523
24	0,1128	0,0023	0,0938	0,0042	0,0266
25	0,0423	0,0016	0,0479	0,0033	0,3507
26	0,0475	0,0016	0,0492	0,0028	0,7971
29	0,0117	0,0008	0,0126	0,0016	0,8003
30	0,0222	0,0010	0,0194	0,0019	0,5621
31	0,0249	0,0012	0,0221	0,0022	0,5235
32	0,0298	0,0013	0,0223	0,0022	0,1012
33	0,0226	0,0012	0,0130	0,0018	0,0092
34	0,0003	0,0001	0,0004	0,0003	1,0000
36	0,0004	0,0002	0,0000	0,0000	–
66	0,0069	0,0006	0,0070	0,0012	1,0000
68	0,0386	0,0015	0,0335	0,0025	0,3371
69	0,0006	0,0002	0,0004	0,0003	1,0000
74	0,0004	0,0001	0,0002	0,0002	1,0000

Примечания: * стандартное отклонение, SD; ** уровень значимости, p.

совпадали: В*07, В*35, В*44 и В*18. Отмечалась более высокая частота групп В*14, В*42, В*48 и В*58 у доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России ($p=0,0152$; 0,000001; 0,0158 и 0,0314 соответственно), группа В*57 более распространена у доноров регистра Республики Беларусь ($p=0,0402$).

У доноров регистров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и Республики Беларусь выявлены все 14 групп аллелей гена HLA-C, открытые к настоящему моменту (табл. 3). Наиболее высокочастотными группами в обоих регистрах являлись: С*07, С*04, С*12, С*03. В то же время группа С*07 определялась с более высокой частотой у доноров регистра Республики Беларусь ($p=0,0467$), группа С*03 чаще встречалась у доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России ($p=0,0097$). Группы С*08 и С*17 также чаще определялись у доноров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России ($p=0,0012$ и 0,0278 соответственно).

У доноров сравниваемых регистров выявлены все известные в настоящее время группы аллелей гена HLA-DRB1 (табл. 4). В когорте доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России наиболее часто определялись группы: DRB1*15, DRB1*07, DRB1*13, DRB1*01. У доноров регистра Республики Беларусь наиболее высокочастотными были группы: DRB1*15, DRB1*07, DRB1*11, DRB1*13. Группа DRB1*11 была более распространена у доноров регистра Республики Беларусь ($p=0,0014$), группы

Таблица 2
Частота групп аллелей гена HLA-B у доноров ГСК регистров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и Республики Беларусь
Table 2
The frequency of allele groups of the HLA-B gene in HSC donors of the registers of the Federal State Budgetary Institution RosNIIGT FMBA of Russia and the Republic of Belarus

Группа аллелей	Регистр РосНИИГТ		Регистр Беларуси		p
	Частота	SD	Частота	SD	
07	0,1282	0,0027	0,1372	0,0058	0,3485
08	0,0621	0,0022	0,0754	0,0041	0,0621
13	0,0618	0,0020	0,0616	0,0037	1,0000
14	0,0234	0,0011	0,0141	0,0017	0,0152
15	0,0647	0,0019	0,0529	0,0031	0,0699
18	0,0745	0,0021	0,0855	0,0037	0,1531
27	0,0526	0,0018	0,0519	0,0030	0,9506
35	0,1084	0,0023	0,1198	0,0047	0,1917
37	0,0121	0,0008	0,0089	0,0014	0,2873
38	0,0367	0,0016	0,0341	0,0027	0,6551
39	0,0251	0,0011	0,0180	0,0017	0,0899
40	0,0608	0,0021	0,0523	0,0029	0,2106
41	0,0252	0,0013	0,0196	0,0020	0,1637
42	0,0080	0,0002	0,0002	0,0002	0,000001
44	0,0921	0,0022	0,1081	0,0045	0,0527
45	0,0024	0,0004	0,0025	0,0008	1,0000
46	0,0013	0,0003	0,0008	0,0004	0,6936
47	0,0023	0,0004	0,0037	0,0009	0,4575
48	0,0054	0,0006	0,0012	0,0005	0,0158
49	0,0140	0,0010	0,0101	0,0015	0,2069
50	0,0116	0,0010	0,0097	0,0013	0,5024
51	0,0465	0,0017	0,0467	0,0034	1,0000
52	0,0211	0,0010	0,0182	0,0018	0,4876
53	0,0018	0,0003	0,0012	0,0005	0,7337
54	0,0021	0,0003	0,0000	0,0000	–
55	0,0096	0,0008	0,0066	0,0010	0,2839
56	0,0110	0,0008	0,0128	0,0018	0,5243
57	0,0294	0,0013	0,0401	0,0029	0,0402
58	0,0121	0,0009	0,0062	0,0011	0,0314
59	0,0001	0,0001	0,0000	0,0000	–
67	0,0003	0,0001	0,0002	0,0002	1,0000
73	0,0006	0,0002	0,0004	0,0003	1,0000
78	0,0001	0,0001	0,0000	0,0000	–
81	0,0001	0,0001	0,0000	0,0000	–



Таблица 3

Частота групп аллелей гена HLA-C у доноров ГСК регистров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и Республики Беларусь

Table 3

The frequency of allele groups of the HLA-C gene in HSC donors of the registers of the Federal State Budgetary Institution RosNIIGT FMBA of Russia and the Republic of Belarus

Группа аллелей	Регистр РосНИИГТ		Регистр Беларуси		p
	Частота	SD	Частота	SD	
01	0,0408	0,0026	0,0376	0,0025	0,6185
02	0,0623	0,0027	0,0690	0,0035	0,3424
03	0,1134	0,0036	0,0919	0,0045	0,0097
04	0,1361	0,0043	0,1467	0,0043	0,2664
05	0,0408	0,0026	0,0409	0,0029	1,0000
06	0,1127	0,0042	0,1298	0,0050	0,0620
07	0,2738	0,0052	0,2986	0,0081	0,0467
08	0,0291	0,0021	0,0155	0,0018	0,0012
12	0,1202	0,0038	0,1122	0,0048	0,3894
14	0,0089	0,0011	0,0083	0,0012	0,8816
15	0,0233	0,0021	0,0196	0,0022	0,3908
16	0,0123	0,0015	0,0130	0,0016	0,9014
17	0,0256	0,0020	0,0165	0,0018	0,0278
18	0,0008	0,0003	0,0004	0,0003	1,0000

Таблица 4

Частота групп аллелей гена HLA-DRB1 у доноров ГСК регистров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и Республики Беларусь

Table 4

The frequency of allele groups of the HLA-DRB1 gene in HSC donors of the registers of the Federal State Budgetary Institution RosNIIGT FMBA of Russia and the Republic of Belarus

Группа аллелей	Регистр РосНИИГТ		Регистр Беларуси		p
	Частота	SD	Частота	SD	
01	0,1269	0,0028	0,1037	0,0043	0,0097
03	0,0798	0,0022	0,0818	0,0043	0,8001
04	0,1115	0,0022	0,0957	0,0046	0,0705
07	0,1420	0,0030	0,1531	0,0049	0,2780
08	0,0364	0,0016	0,0378	0,0025	0,8266
09	0,0143	0,0009	0,0066	0,0011	0,0072
10	0,0089	0,0007	0,0076	0,0013	0,6468
11	0,1216	0,0028	0,1519	0,0053	0,0014
12	0,0248	0,0011	0,0262	0,0022	0,7930
13	0,1271	0,0029	0,1116	0,0050	0,0815
14	0,0201	0,0011	0,0171	0,0018	0,4741
15	0,1445	0,0025	0,1554	0,0053	0,2778
16	0,0421	0,0019	0,0514	0,0034	0,1150

DRB1*01 и DRB1*09 чаще определялись у доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России ($p=0,0097$ и $0,0072$ соответственно).

У доноров регистров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и Республики Беларусь выявлены все известные группы аллелей гена HLA-DQB1, с максимальной частотой определялись группы DQB1*03 и DQB1*06. Достоверные различия частот групп HLA-DQB1 аллелей у доноров сравниваемых регистров не выявлены.

Таблица 5
Частота групп аллелей гена HLA-DQB1 у доноров ГСК регистров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и Республики Беларусь
Table 5
The frequency of allele groups of the HLA-DQB1 gene in HSC donors of the registers of the Federal State Budgetary Institution RosNIIGT FMBA of Russia and the Republic of Belarus

Группа аллелей	Регистр РосНИИГТ		Регистр Беларуси		p
	Частота	SD	Частота	SD	
02	0,1784	0,0046	0,1948	0,0059	0,1357
03	0,3517	0,0062	0,3486	0,0071	0,8394
04	0,0340	0,0021	0,0351	0,0027	0,8209
05	0,2089	0,0056	0,1882	0,0057	0,0618
06	0,2269	0,0052	0,2333	0,0061	0,5767

Таблица 6
Частота HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-гаплотипов у потенциальных доноров ГСК регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России
Table 6
The frequency of HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-haplotypes in potential HSC donors of the register of the Federal State Budgetary Institution RosNIIGT FMBA of Russia

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



В когорте доноров ГСК регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России определены 1702 HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-гаплотипа, 20 наиболее распространенных из них представлены в табл. 6. Частота первых девяти HLA-гаплотипов превышала 0,01 (диапазон 0,0109–0,0366).

У потенциальных доноров регистра Республики Беларусь установлены 1365 HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-гаплотипов, 20 наиболее высокочастотных из них перечислены в табл. 7. Частота одиннадцати HLA-гаплотипов превышала 0,01 (диапазон 0,0105–0,0445).

Выполненное исследование позволило выявить как общие закономерности, так и характерные особенности иммуногенетического профиля потенциальных доноров регистров Республики Беларусь и ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Количество групп аллелей генов HLA-A и HLA-B, выявленных у доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, несколько превышало их число у доноров регистра Республики Беларусь (19 против 18, 34 против 30 соответственно), что может объясняться более разнообразным национальным составом регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Группа A*36, не выявленная у доноров регистра Республики Беларусь, определялась у доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, проживающих в Северо-Западном регионе и Нижнем Новгороде [7, 8]. К группам аллелей гена HLA-B, не выявленным у доноров белорусского регистра, относились B*54, B*59, B*78 и B*81.

Таблица 7
Частота HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-гаплотипов у потенциальных доноров ГСК регистра Республики Беларусь
Table 7
The frequency of HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-haplotypes in potential HSC donors of the register of the Republic of Belarus

№	HLA-гаплотип	Частота	SD
1	A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	0,0445	0,0030
2	A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	0,0330	0,0026
3	A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,0294	0,0025
4	A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	0,0194	0,0023
5	A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	0,0179	0,0020
6	A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03	0,0159	0,0020
7	A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06	0,0141	0,0019
8	A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03	0,0118	0,0020
9	A*11-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	0,0112	0,0016
10	A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02	0,0109	0,0016
11	A*02-B*27-C*02-DRB1*16-DQB1*05	0,0105	0,0016
12	A*24-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	0,0088	0,0015
13	A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03	0,0082	0,0014
14	A*24-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,0081	0,0015
15	A*25-B*18-C*12-DRB1*04-DQB1*03	0,0078	0,0014
16	A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,0074	0,0012
17	A*02-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	0,0073	0,0015
18	A*02-B*44-C*05-DRB1*04-DQB1*03	0,0072	0,0015
19	A*01-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03	0,0069	0,0013
20	A*02-B*44-C*07-DRB1*16-DQB1*05	0,0066	0,0013

Группа В*54 определена у доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, проживающих в Республике Бурятия, Северо-Западном регионе и Нижнем Новгороде. Группы В*59 и В*81 встречались у доноров – жителей Северо-Западного региона. Группа В*78 выявлена у доноров из Нижнего Новгорода [7–9]. У доноров обоих регистров были выявлены все установленные к настоящему времени группы аллелей генов HLA-C, -DRB1, -DQB1. Наиболее распространенные группы аллелей генов HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 у доноров регистров Республики Беларусь и ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России совпадали. В то же время наблюдались достоверные различия частот ряда аллельных групп: А*02, А*24, А*33; В*14, В*42, В*48, В*57, В*58; С*03, С*07, С*08, С*17; DRB1*01, DRB1*09, DRB1*11. Значимые различия частот групп аллелей гена HLA-DQB1 не были установлены.

Так как эффективность поиска совместимого неродственного донора для конкретного пациента повышается, если пациент является носителем хотя бы одного распространенного HLA-гаплотипа, представлялось интересным выполнить более детальный анализ распределения HLA-гаплотипов у потенциальных доноров ГСК [10].

Результаты исследования показали, что у доноров регистров Республики Беларусь и ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России первые семь наиболее высокочастотных HLA-гаплотипов совпадали; с максимальной частотой определялись общеевропейские гаплотипы А*01-В*08-С*07-DRB1*03-DQB1*02 и А*03-В*07-С*07-DRB1*15-DQB1*06 [11]. Из семи наиболее высокочастотных гаплотипов статистически значимые различия выявлены только в случае А*02-В*13-С*06-DRB1*07-DQB1*02. Этот гаплотип с более высокой частотой определялся у доноров регистра Республики Беларусь (2,94% против 2,04%, $p=0,0394$).

HLA-гаплотип А*02-В*41-С*17-DRB1*13-DQB1*03, девятый по частоте у доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, не принадлежал к 20 наиболее высокочастотным в регистре Беларуси (частота 1,09% против 0,52%, $p=0,0329$). Данные популяционных исследований свидетельствуют о наличии этого гаплотипа у русских Нижнего Новгорода и Челябинской области [11, 12]. Гаплотип А*02-В*57-С*06-DRB1*07-DQB1*03, являвшийся восьмым по частоте в регистре Республики Беларусь, не принадлежал к 20 наиболее распространенным в регистре ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (частота 1,18% против 0,51%, $p=0,0092$). Согласно опубликованным данным, аналогичная частота этого гаплотипа наблюдается у потенциальных доноров ГСК регистра Южной Ирландии [11]. Гаплотип А*02-В*27-С*02-DRB1*16-DQB1*05, одиннадцатый по частоте в регистре Республики Беларусь, не входил в число 20 наиболее распространенных гаплотипов в регистре ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (частота 1,05% против 0,47%, $p=0,0144$). Согласно популяционным исследованиям, гаплотип А*02-В*27-С*02-DRB1*16-DQB1*05 определяется с подобной частотой у потенциальных доноров ГСК регистра Польши [11].

HLA-гаплотипы А*02-В*27-С*02-DRB1*01-DQB1*05, А*33-В*14-С*08-DRB1*01-DQB1*05, А*02-В*15-С*03-DRB1*13-DQB1*06 принадлежали к 20 наиболее высокочастотным в регистре ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, но не являлись таковыми в регистре Республики Беларусь. Однако различия частоты этих гаплотипов у доноров белорусского и российского регистров не являлись статистически достоверными. Данные опубликованных исследований демонстрируют, что гаплотип А*02-В*27-С*02-DRB1*01-DQB1*05 определяется у потенциальных доноров ГСК,



проживающих в Белгородской области и Республике Карелия [11]. Гаплотип A*33-B*14-C*08-DRB1*01-DQB1*05 встречается у татар – жителей Республики Башкортостан и у потенциальных доноров ГСК, проживающих в Белгородской области и Нижнем Новгороде [11]. Гаплотип A*02-B*15-C*03-DRB1*13-DQB1*06 установлен у потенциальных доноров ГСК Белгородской области и Нижнего Новгорода [11].

HLA-гаплотипы A*25-B*18-C*12-DRB1*04-DQB1*03 и A*02-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 принадлежали к 20 наиболее распространенным в регистре Республики Беларусь, но не являлись таковыми в регистре ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Различия частот этих гаплотипов у доноров белорусского и российского регистров не были статистически достоверными. Согласно данным популяционных исследований, гаплотип A*25-B*18-C*12-DRB1*04-DQB1*03 определяется у потенциальных доноров ГСК регистра Польши, но с меньшей частотой по сравнению с донорами регистра Республики Беларусь [11]. Гаплотип A*02-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 с близкой частотой определяется у потенциальных доноров ГСК, проживающих в северо-западном регионе Испании [11].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты сравнительного анализа показывают, что профиль HLA-гаплотипов у потенциальных доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и регистра Республики Беларусь имеет как сходство, так и характерные особенности.

Объединение донорских ресурсов регистров Республики Беларусь и Российской Федерации будет способствовать повышению иммуногенетического разнообразия пула доноров, что увеличивает шансы пациентов, нуждающихся в проведении аллотГСК, на подбор наиболее оптимального неродственного донора.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Afanasiev B. Selection of alternative donors for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *The Bulletin of Hematology*. 2016;12(2):6. (In Russian)
2. Iskrou I., Uss A. Population genetics of the register of bone marrow donors of the Republic of Belarus. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2018;4(3):287–297. (In Russian)
3. Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C. et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57:742–752.
4. World Marrow Donor Association [Electronic resource]: <https://statistics.wmda.info/> – Date of access: 07.11.2022.
5. Excoffier L., Lischer H. E. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Molecular Ecology Resources*. 2010;10(3):564–567.
6. Epi Info [Electronic resource]: <https://www.cdc.gov/epiinfo/pc.html>. – Date of access: 07.11.2022.
7. Pavlova I., Glazanova T., Ryzhevina Y. et al. Immunogenetic characteristics of blood donors in St. Petersburg who expressed their consent to become donors of hematopoietic stem cells. *Transfusiology*. 2017;18(2):31–40. (In Russian)
8. Pavlova I., Glazanova T., Ryzhevina Y. et al. Immunogenetic characteristics of potential donors of hematopoietic stem cells in the Volga region. *Transfusiology*. 2018;19(3):25–38. (In Russian)
9. Pavlova I., Kuzmich E., Terentyeva M., Bubnova L. The contribution of a separate ethnic group from among the indigenous peoples of Siberia to the genetic diversity of the pool of donors of hematopoietic stem cells of the register of the Federal State Budgetary Institution RosNIHT FMBА of Russia. *Transfusiology*. 2022;23(3):260–269. (In Russian)
10. Khamaganova E.G., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A. et al. Selection of an unrelated donor for transplantation of hematopoietic stem cells. HLA haplotypes of patients with diseases of the blood system. *Therapeutic archive*. 2014;86(7):31–35. (In Russian)
11. The Allele Frequency Net Database [Electronic resource]: <http://www.allelefrequencies.net>. – Date of access: 07.11.2022.
12. Suslova T.A., Vavilov M.N., Stashkevich D.S. et al. Immunogenetic profile (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-QB1) of the Russian population of the Chelyabinsk region. *Hematology and transfusiology*. 2015;60(3):28–35. (In Russian)