

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Оптимальное мультилокусное HLA-типирование у потенциальных доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

An Optimal Multi-Locus HLA-Typing in Potential Donors of Allogeneic Hematopoietic Stem Cells

Е.Г. Хамаганова, С.П. Хижинский, Е.П. Кузьмина, А.Р. Абдрахимова, Е.А. Леонов, Т.В. Гапонова, Е.Н. Паровичникова

EG Khamaganova, SP Khizhinskiy, EP Kuzminova, AR Abdrakhimova, EA Leonov, TV Gaponova, EN Parovichnikova

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность. HLA-типирование и выбор совместимого донора имеют решающее значение при трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (аллоТГСК), как и выявление донор-специфических анти-HLA-антител. По рекомендациям Центра международных исследований в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови и костного мозга (CIBMTR) оптимальное HLA-типирование проводится по 11 HLA-генам (-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1) с адекватным покрытием генов с целью получить результаты на уровне двухполюсных значений.

Background. HLA-typing and matched donor selection as well as the detection of donor-specific anti-HLA antibodies are essential for allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HSCT). In accordance with the guidelines of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) optimal HLA-typing is performed on 11 HLA genes (-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, and -DPB1) with an adequate coverage aiming to obtain the values at the two-field level.

Цель. Оценить результаты мультилокусного HLA-типирования у доноров костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток из базы данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ на их соответствие рекомендациям CIBMTR при аллоТГСК с анализом частоты и распределения HLA-аллелей и мультилокусных HLA-гаплотипов.

Aim. To assess the results of multi-locus HLA-typing in bone marrow/hematopoietic cell donors from the database at the National Research Center for Hematology in terms of their conformance with the CIBMTR guidelines for allo-HSCT and to analyze the frequency and distribution of HLA alleles and multi-locus HLA haplotypes.

Материалы и методы. В исследование включено 3485 доноров с HLA-типированием методом секвенирования следующего поколения.

Materials & Methods. The study enrolled 3485 donors who were HLA-typed by next-generation sequencing.

Результаты. У всех доноров аллели HLA-генов I класса установлены на уровне 4-го поля (нуклеотидной последовательности). При редукции результатов до уровня 2-го поля (аминокислотной последовательности) выявлен 61 аллель HLA-A, 92 — HLA-B, 49 — HLA-C. Аллели генов II класса установлены на уровне или двухполюсных значений, или высокого разрешения. Среди генов локуса HLA-DRB обнаружено 57 аллелей гена DRB1, 11 — гена DRB3, 6 — гена DRB4, 5 — гена DRB5. Выявлено 23 аллеля HLA-DQA1, 30 — HLA-DQB1, 14 — HLA-DPA1, 33 — HLA-DPB1. Установлено 3289 различных HLA-гаплотипов генов A-B-C-DRB1-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1.

Results. In all donors, the alleles of HLA class I genes were identified at the fourth-field level (nucleotide sequence). When the results were reduced to the second-field level (amino acid sequence), 61 HLA-A, 92 HLA-B, and 49 HLA-C alleles were detected. The alleles of class II genes were discovered either at the two-field or high-resolution levels. Among the HLA-DRB locus genes, 57 DRB1, 11 DRB3, 6 DRB4, and 5 DRB5 alleles were identified. Also, 23 HLA-DQA1, 30 HLA-DQB1, 14 HLA-DPA1, and 33 HLA-DPB1 alleles were detected. There were reported 3289 different HLA haplotypes of A-B-C-DRB1-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1 genes.

Заключение. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ создана база данных потенциальных доноров костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток, типированных по 11 классическим полиморфным генам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1,

Conclusion. The database created at the National Research Center for Hematology includes potential bone marrow/hematopoietic stem cell donors typed for 11 classical polymorphic genes HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, and -DPB1, which is in line with the guidelines of CIBMTR. The frequency and distribution of HLA alleles and multi-locus HLA haplotypes in our donors correspond to those in populations of European origin. HLA-typing and

-*DPB1*, что согласуется с рекомендациями CIBMTR. Частота и распределение *HLA*-аллелей и мультилокусных *HLA*-гаплотипов у доноров соответствуют таковым у популяций европейского происхождения. *HLA*-типирование и выбор донора с учетом 11 *HLA*-генов будут способствовать улучшению результатов неродственных и гаплоидентичных ТГСК.

Ключевые слова: аллоТГСК, *HLA*-типирование, *HLA*-аллели, *HLA*-гаплотипы, доноры костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток.

Получено: 14 июня 2023 г.

Принято в печать: 18 сентября 2023 г.

Для переписки: Екатерина Георгиевна Хамаганова, д-р биол. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)613-24-76; e-mail: ekhamag@mail.ru

Для цитирования: Хамаганова Е.Г., Хижинский С.П., Кузьмина Е.П. и др. Оптимальное мультилокусное *HLA*-типирование у потенциальных доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. 2023;16(4):399–406.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-399-406

donor selection with regard to 11 *HLA* genes will contribute to improving the outcomes of both unrelated and haploidentical HSCTs.

Keywords: allo-HSCT, *HLA*-typing, *HLA* alleles, *HLA* haplotypes, bone marrow/hematopoietic stem cell donors.

Received: June 14, 2023

Accepted: September 18, 2023

For correspondence: Ekaterina Georgievna Khamaganova, PhD in Biology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)613-24-76; e-mail: ekhamag@mail.ru

For citation: Khamaganova EG, Khizhinskiy SP, Kuzminova EP, et al. An Optimal Multi-Locus *HLA*-Typing in Potential Donors of Allogeneic Hematopoietic Stem Cells. Clinical oncohematology. 2023;16(4):399–406. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-399-406

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) в настоящее время является неотъемлемой частью программной терапии для пациентов со многими угрожающими жизни заболеваниями системы крови [1]. По стандартам Европейской федерации иммуногенетики (EFI) наиболее строгие требования к *HLA*-типированию предъявляются при аллоТГСК от неродственного донора. Они требуют типирования реципиента и донора методами ДНК-типирования с высоким разрешением минимально по генам *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1* [2]. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации 519-н от 29 июля 2022 г. типирование у доноров для неродственной аллоТГСК должно проводиться по пяти генам (*HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1*) в высоком разрешении [3]. В то же время по методическим рекомендациями ФМБА России (отвечает за создание и ведение Федерального регистра доноров костного мозга (КМ) и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в России) типирование по тем же пяти генам выполняется в высоком разрешении по технологии секвенирования следующего поколения (NGS) и/или *HLA*-типирования методом секвенирования по Сэнгеру (Sequence Based Typing, SBT) [4].

Результаты *HLA*-типирования и выбор совместимого донора имеют решающее значение при аллоТГСК, как и выявление донор-специфических анти-*HLA*-антител (при частично совместимых и гаплоидентичных ТГСК) [5, 6]. Минимальные требования для аллоТГСК по рекомендациям Центра международных исследований в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови и костного мозга (Center for International Blood and

Marrow Transplant Research, CIBMTR) [5] заключаются в типировании по *HLA*-генам (*-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DPB1*) с адекватным покрытием генов для получения результатов на уровне Р- или G-групп, исключая нулевые аллели, что соответствует критерию типирования с высоким разрешением. Высокое разрешение при *HLA*-типировании представляет собой идентификацию *HLA*-аллелей, которые кодируют одинаковую аминокислотную последовательность внутри антигенсвязывающего сайта, а также исключение аллелей, которые не экспрессируются на клеточной поверхности — нулевых аллелей [2, 7]. Включение гена *HLA-DPB1* в обязательное минимальное *HLA*-типирование и выбор донора при аллоТГСК обусловлены тем, что недопустимое несоответствие по гену *HLA-DPB1* между реципиентом и донором оказывает влияние на результаты неродственных аллоТГСК [8–10] и гаплоидентичных трансплантаций от родственного донора [11]. Идентификация анти-*HLA*-антител и использование виртуального перекрестного анализа необходимы для минимизации риска, связанного с донор-специфическими антителами, а именно развития несостоятельности трансплантата. Анти-*HLA*-антитела могут образовываться к любой полиморфной *HLA*-специфичности [12]. Известно 11 классических полиморфных *HLA*-генов: *-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DRB3/4/5*, *-DQA1*, *-DQB1*, *-DPA1*, *-DPB1*. Оптимальным по рекомендации CIBMTR считается типирование по всем 11 *HLA*-генам с адекватным покрытием генов для получения результатов на уровне двухпольных значений [5]. В соответствии с современной номенклатурой *HLA*-аллелей (<http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html> [13]) *HLA*-типирование на уровне 2-го поля позволяет выявить *HLA*-аллели, кодирующие одинаковую специфичную аминокислотную последовательность, что превос-

ходит высокое разрешение, т. к. не ограничивается антигенсвязывающим сайтом.

Цель настоящей работы — оценить результаты мультилокусного HLA-типирования у доноров КМ/ГСК из базы данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России на их соответствие рекомендациям CIBMTR для аллоТГСК с анализом частоты и распределения HLA-аллелей и мультилокусных HLA-гаплотипов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 3485 доноров КМ/ГСК из базы данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. 3345 (95,7 %) доноров идентифицировали себя как русских, 134 (3,8 %) — указали иную этническую принадлежность, 16 (0,5 %) доноров не указали своей этнической принадлежности. От всех участников исследования получено информированное согласие.

Геномную ДНК выделяли из крови, заготовленной в пробирках с ЭДТА с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, ФРГ) [14] и автоматизированной системы выделения ДНК QIAcube (Qiagen, ФРГ) в соответствии с рекомендациями производителя. HLA-типирование проводили методом NGS с использованием набора AllType FASTplex NGS Assay (One Lambda, США). Библиотеки готовили согласно рекомендациям производителя. Коротко: в ходе таргетного обогащения HLA-гены амплифицировали методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с использованием специфической смеси праймеров. Все анализируемые гены нарабатывали в одной пробирке. Гены I класса (HLA-A, -B, -C) амплифицировали полностью, гены II класса (HLA-DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1) — от 2-го экзона до 3'UTR (UTR — нетранслируемая область). По завершении амплификации осуществляли очистку ампликонов, измерение их концентрации. Далее проводили фрагментацию ампликонов, бар-кодирование образцов, остановку реакции, пулирование образцов и очистку. Затем следовал этап амплификации полученной библиотеки. Амплифицированную библиотеку подвергали очистке, после которой измеряли ее финальную концентрацию и денатурировали с помощью гидроксида натрия. С использованием набора реагентов для секвенирования MiSeq Reagent Kit v2 (150 + 150 циклов) (Illumina, США) проводили секвенирование на платформе MiSeq (Illumina, США). Анализ полученных в результате секвенирования последовательностей HLA-генов выполняли с помощью компьютерной программы TypeStream Visual Software (TSV) (One Lambda, США), версия V2.0.0.68 и базы данных IPD-IMGT/HLA.

Статистический анализ

При статистической обработке результатов определяли частоту аллелей HLA-генов и HLA-гаплотипов с помощью компьютерной программы Arlequin 3.5 методом максимального правдоподобия с использованием алгоритма максимизации ожидания результатов [15].

Таблица 1. Частота ($\geq 0,1\%$) наиболее распространенных аллелей HLA-генов I класса (HLA-A, -B, -C)

Аллель гена HLA-A	Частота, %	Аллель гена HLA-B	Частота, %	Аллель гена HLA-C	Частота, %
A*02:01	27,3	B*07:02	12,4	C*07:02	13,9
A*03:01	14,7	B*18:01	7,3	C*04:01	13,0
A*01:01	11,9	B*08:01	7,0	C*07:01	11,8
A*24:02	11,0	B*35:01	6,4	C*06:02	11,7
A*11:01	5,8	B*13:02	6,2	C*12:03	9,2
A*26:01	4,6	B*15:01	5,4	C*02:02	6,0
A*25:01	4,4	B*44:02	4,8	C*03:04	5,9
A*68:01	3,2	B*27:05	4,2	C*01:02	4,3
A*32:01	3,1	B*51:01	4,2	C*03:03	4,1
A*23:01	2,2	B*40:01	3,6	C*05:01	3,8
A*30:01	2,2	B*38:01	3,2	C*07:04	2,4
A*31:01	2,0	B*44:03	3,0	C*08:02	2,3
A*33:01	1,2	B*57:01	2,8	C*17:03	2,2
A*33:03	0,9	B*35:03	2,4	C*12:02	2,0
A*66:01	0,8	B*41:02	2,2	C*15:02	1,1
A*29:02	0,7	B*14:02	2,1	C*14:02	1,0
A*02:05	0,5	B*40:02	2,1	C*03:02	0,8
A*02:06	0,3	B*52:01	2,1	C*16:01	0,6
A*68:02	0,3	B*39:01	1,8	C*17:01	0,4
A*29:01	0,2	B*35:02	1,3	C*16:02	0,4
A*03:02	0,2	B*49:01	1,2	C*08:03	0,3
A*02:07	0,1	B*56:01	1,1	C*15:05	0,3
A*02:17	0,1	B*44:27	1,0	C*15:13	0,2
A*30:02	0,1	B*50:01	1,0	C*07:06	0,1
A*30:04	0,1	B*58:01	1,0	C*07:18	0,1
		B*27:02	1,0	C*16:04	0,1
		B*55:01	0,9		
		B*37:01	0,8		
		B*44:05	0,6		
		B*48:01	0,6		
		B*41:01	0,5		
		B*35:08	0,4		
		B*15:17	0,3		
		B*39:06	0,2		
		B*07:04	0,2		
		B*53:01	0,2		
		B*07:05	0,1		
		B*14:01	0,1		
		B*15:08	0,1		
		B*15:18	0,1		
		B*18:03	0,1		
		B*40:06	0,1		
		B*45:01	0,1		
		B*46:01	0,1		
		B*51:08	0,1		
		B*54:01	0,1		
		B*73:01	0,1		

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 3485 доноров (n) выявлено 6970 копий гаплотипов (2n). Варианты HLA-генов I класса были установлены на уровне уникальной нуклеотидной последователь-

Таблица 2. Частота ($\geq 0,1\%$) наиболее распространенных аллелей генов локуса *HLA-DRB*

Аллели гена <i>HLA-DRB1</i>	Частота, %	Аллели генов <i>HLA-DRB3/4/5</i>	Частота, %
<i>DRB1*07:01</i>	14,4	<i>DRB3</i> отсутствует	62,3
<i>DRB1*15:01</i>	12,1	<i>DRB3*02:02P</i>	19,1
<i>DRB1*01:01</i>	11,2	<i>DRB3*01:01P</i>	15,3
<i>DRB1*03:01</i>	8,3	<i>DRB3*03:01</i>	2,6
<i>DRB1*13:01</i>	6,9	<i>DRB3*02:24</i>	0,3
<i>DRB1*11:01</i>	6,0		
<i>DRB1*11:04</i>	5,0	<i>DRB4</i> отсутствует	73,6
<i>DRB1*04:01</i>	4,1	<i>DRB4*01:03</i>	19,1
<i>DRB1*16:01</i>	4,1	<i>DRB4*01:03:01:02N</i>	3,7
<i>DRB1*08:01P</i>	3,6	<i>DRB4*01:01P</i>	3,2
<i>DRB1*13:03</i>	3,2	<i>DRB4*01:02</i>	0,1
<i>DRB1*04:04</i>	2,8		
<i>DRB1*13:02</i>	2,5	<i>DRB5</i> отсутствует	81,8
<i>DRB1*12:01/12:10</i> (= <i>12:01:01G</i> или <i>12:01P</i>)	2,3	<i>DRB5*01:01P</i>	12,2
<i>DRB1*15:02/15:140/15:149</i> (= <i>15:02:01G</i> или <i>15:02P</i>)	1,6	<i>DRB5*02:02</i>	4,2
<i>DRB1*09:01</i>	1,5	<i>DRB5*01:02</i>	1,5
<i>DRB1*01:02</i>	1,3		
<i>DRB1*14:54</i>	1,2		
<i>DRB1*04:02</i>	1,0		
<i>DRB1*10:01</i>	0,9		
<i>DRB1*11:03</i>	0,9		
<i>DRB1*04:08</i>	0,7		
<i>DRB1*04:03</i>	0,6		
<i>DRB1*04:05</i>	0,4		
<i>DRB1*04:07</i>	0,4		
<i>DRB1*08:03</i>	0,3		
<i>DRB1*01:03</i>	0,1		
<i>DRB1*08:04</i>	0,1		
<i>DRB1*12:02</i>	0,1		
<i>DRB1*13:05</i>	0,1		
<i>DRB1*16:02P</i>	0,1		

ности — с разрешением уровня 4-го поля (например, *A*01:01:01:01*). Для выявления аллелей на уровне уникальных аминокислотных последовательностей была проведена редукция результатов типирования до 2-го поля. На уровне 2-го поля среди *HLA*-генов I класса выявлен 61 различный аллель гена *HLA-A*, 92 — гена *HLA-B*, 49 — гена *HLA-C*. Частота наиболее распространенных аллелей *HLA*-генов I класса представлена в табл. 1.

Наиболее распространенные аллели (с частотой $> 10\%$) гена *HLA-A* — *A*02:01* (27,3%), *A*03:01* (14,7%), *A*01:01* (11,9%), *A*24:02* (11,0%). Только один аллель гена *HLA-B* имел частоту более 10% — *B*07:02* (12,4%). Частота 4 аллелей гена *HLA-C* превышала 10%: *C*07:02* (14,0%), *C*04:01* (13,1%), *C*07:01* (11,8%), *C*06:02* (11,7%).

Нулевые аллели (с отсутствием экспрессии) среди *HLA*-генов I класса были установлены дважды. Один раз выявлен нулевой аллель гена *HLA-A* — *A*01:16N*, его характеризует инсерция в экзоне 3, приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона [16]. Этот аллель имеет статус WD (well-docu-

mented) — хорошо документированного аллеля в последнем каталоге распространенных и хорошо документированных *HLA*-аллелей [17], т. е. он был выявлен не менее 5 раз в разных популяциях. Один раз был определен нулевой аллель гена *HLA-B* — *HLA-B*57:79N*, который характеризуется делецией в экзоне 4, сдвигом рамки считывания и образованием стоп-кодона. Этот аллель относится к редким, т. е. отмечается в единичных наблюдениях.

Мы выявили *HLA*-аллели, которые имели несинонимичные замены (приводящие к замене аминокислоты) по сравнению с консенсусными последовательностями из базы данных *HLA*-аллелей IMGT/HLA [18], что приводило к образованию новых *HLA*-аллелей. Это новый аллель гена *HLA-A*03*, отличающийся от *HLA-A*03:01:01:01* заменой в экзоне 2 (E2-261), CCC>CGC, Pro>Arg, которому 31.03.2022 г. комитетом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по номенклатуре факторов *HLA*-системы было присвоено имя *HLA-A*03:152*. Новый аллель гена *HLA-A*24* отличается от *HLA-A*24:02:01:01* заменой в экзоне 4 (E4-1576), CCC->CTC, Pro->Leu. Этому аллелю 29.01.2021 г. комитетом ВОЗ по номенклатуре присвоено имя *HLA-A*24:521*. Новому аллелю гена *HLA-B*13*, отличающемуся от *HLA-B*13:02:01:01* заменой в экзоне 1 (E1-29), CTC->CGC, Leu->Arg, 29.01.2021 г. присвоено имя *HLA-B*13:152*. Новый аллель гена *HLA-C* отличается от *HLA-C*07:04:01:01* заменой в экзоне 3 (E3-755), CTG->GTG, Leu->Val, ему 31.02.2022 г. присвоено имя *HLA-C*07:1012*.

Таким образом, у всех доноров были установлены специфичные нуклеотидные последовательности *HLA*-генов I класса и кодируемые ими аминокислотные последовательности. Выявлены доноры, являющиеся носителями нулевых аллелей, и доноры с новыми *HLA*-аллелями.

Среди генов локуса *HLA-DRB* выявлено 57 различных аллелей гена *HLA-DRB1*, 11 — гена *HLA-DRB3* (+ вариант отсутствия гена в *HLA*-гаплотипе), 6 — гена *HLA-DRB4* (+ вариант отсутствия гена в *HLA*-гаплотипе), 5 — гена *HLA-DRB5* (+ вариант отсутствия гена в *HLA*-гаплотипе). Наиболее распространенные аллели этого локуса представлены в табл. 2.

Варианты гена *HLA-DRB1* были установлены на уровне 2-го поля, т. е. аллелей с уникальной аминокислотной последовательностью, за исключением *DRB1*12:01/12:10* и *DRB1*15:02/15:140/15:149*. *DRB1*12:01/12:10* включает 2 аллеля, различающихся по последовательностям вне антигенсвязывающего сайта. Поскольку эти аллели имеют одинаковую нуклеотидную последовательность антигенсвязывающего сайта, это соответствует типированию с высоким уровнем разрешения, а его результат может быть представлен как *12:01:01G* (аллели с одинаковой нуклеотидной последовательностью антигенсвязывающего сайта) или *12:01P* (аллели, кодирующие одинаковую аминокислотную последовательность антигенсвязывающего сайта). Кроме того, на уровне высокого разрешения был выявлен вариант *DRB1*15:02/15:140/15:149*, включающий три экспрессирующихся аллеля с одинаковой нуклеотидной последовательностью антигенсвязывающего сайта. Частота 3 аллелей гена *HLA-DRB1* превышала

Таблица 3. Наиболее распространенные аллели генов локусов *HLA-DQ* и *HLA-DP* ($\geq 0,1\%$)

Аллели гена <i>HLA-DQA1</i>	Частота, %	Аллели гена <i>HLA-DQB1</i>	Частота, %	Аллели гена <i>HLA-DPA1</i>	Частота, %	Аллели гена <i>HLA-DPB1</i>	Частота, %
<i>DQA1*01:02</i>	19,2	<i>DQB1*03:01P</i>	20,1	<i>DPA1*01:03P</i>	85,3	<i>DPB1*04:01P</i>	41,4
<i>DQA1*05:05</i>	17,3	<i>DQB1*05:01P</i>	13,6	<i>DPA1*02:01P</i>	11,2	<i>DPB1*04:02P</i>	15,5
<i>DQA1*02:01P</i>	14,4	<i>DQB1*06:02</i>	11,3	<i>DPA1*02:02</i>	1,0	<i>DPB1*02:01P</i>	14,4
<i>DQA1*01:01</i>	12,5	<i>DQB1*02:02</i>	10,7	<i>DPA1*01:04</i>	0,9	<i>DPB1*03:01P</i>	10,9
<i>DQA1*01:03P</i>	8,5	<i>DQB1*02:01:01G</i>	8,3	<i>DPA1*02:07</i>	0,6	<i>DPB1*01:01P</i>	3,0
<i>DQA1*05:01P</i>	8,3	<i>DQB1*03:02P</i>	7,6	<i>DPA1*02:06</i>	0,4	<i>DPB1*13:01P</i>	2,0
<i>DQA1*03:01P</i>	7,3	<i>DQB1*06:03</i>	7,1			<i>DPB1*17:01P</i>	1,9
<i>DQA1*04:01</i>	3,1	<i>DQB1*03:03</i>	5,5			<i>DPB1*06:01P</i>	1,5
<i>DQA1*03:03</i>	3,1	<i>DQB1*05:02P</i>	4,8			<i>DPB1*05:01P</i>	1,4
<i>DQA1*01:04</i>	1,7	<i>DQB1*04:02</i>	3,6			<i>DPB1*23:01P</i>	1,3
<i>DQA1*03:02</i>	1,6	<i>DQB1*06:04</i>	1,9			<i>DPB1*14:01P</i>	1,1
<i>DQA1*05:03</i>	1,6	<i>DQB1*06:01P</i>	1,6			<i>DPB1*10:01P</i>	1,1
<i>DQA1*01:05</i>	0,9	<i>DQB1*05:03</i>	1,6			<i>DPB1*15:01P</i>	1,0
<i>DQA1*06:01</i>	0,4	<i>DQB1*03:04</i>	0,6			<i>DPB1*09:01P</i>	0,8
<i>DQA1*04:02</i>	0,3	<i>DQB1*06:09</i>	0,5			<i>DPB1*11:01P</i>	0,7
<i>DQA1*05:09</i>	0,3	<i>DQB1*05:04</i>	0,2			<i>DPB1*19:01P</i>	0,3
		<i>DQB1*03:05</i>	0,1			<i>DPB1*02:02</i>	0,2
						<i>DPB1*16:01P</i>	0,2
						<i>DPB1*36:01</i>	0,1

10 %: *DRB1*07:01* — 14,4 %, *DRB1*15:01* — 12,2 %, *DRB1*01:01* — 11,26 %.

Аллели генов *HLA-DRB3/4/5* установлены на уровне или двухпольных значений, или высокого разрешения. Гены *DRB3/4/5* чаще отсутствовали в *HLA*-гаплотипах, чем присутствовали. Наиболее распространенными с частотой более 10 % были аллели *DRB3*02:02P* (19,2 %), *DRB3*01:01P* (15,4 %), *DRB4*01:03* (19,1 %) и *DRB5*01:01P* (12,2 %).

Следует отметить высокую распространенность нулевого аллеля *DRB4*01:03:01:02N*, который присутствовал в 3,8 % *HLA*-гаплотипов. Его появление связано с мутацией в месте сплайсинга перед экзон 2, приводящей к делеции 17 пар нуклеотидов, сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона [16]. Этот аллель относится к С (common) — распространенным [19]. Три раза (0,04 %) был установлен нулевой аллель *DRB5*01:10N*. Он характеризуется делецией в экзоне 2, приводящей к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона [16]. Этот аллель относится к WD [17].

Аллели локусов *HLA-DQ* и *HLA-DP* были раскрыты на уровне или двухпольных значений, или высокого разрешения. Аллели гена *HLA-DPB1* представлены на уровне Р-группы. Установлено 23 аллеля гена *HLA-DQA1*, 30 — гена *HLA-DQB1*, 14 — гена *HLA-DPA1* и 33 — гена *HLA-DPB1*. Наиболее распространенные аллели представлены в табл. 3. Частота 4 аллелей *HLA-DQA1* (*DQA1*01:02*, *DQA1*05:05*, *DQA1*02:01P*, *DQA1*01:01*), 4 аллелей *HLA-DQB1* (*DQB1*03:01P*, *DQB1*05:01P*, *DQB1*06:02*, *DQB1*02:02*), 2 аллелей *HLA-DPA1* (*DPA1*01:03P*, *DPA1*02:01P*) и 4 аллелей *HLA-DPB1* (*DPB1*04:01P*, *DPB1*04:02P*, *DPB1*02:01P*, *DPB1*03:01P*) превышала 10 %.

Выявлен новый аллель гена *HLA-DQA1*, отличающийся от *HLA-DQA1*05:05:01:18* заменой в экзоне 2 (E2-3941), GAG->AAG, приводящей к замене аминокис-

лоты Glu->Lys, которому 31.03.2022 г. присвоено имя *DQA1*05:51*.

Таким образом, уровень разрешения при типировании *HLA*-генов II класса у исследованных нами доноров варьировал от высокого (специфичной аминокислотной последовательности антигенсвязывающего сайта) до двухпольного (специфичной аминокислотной последовательности соответствующей полипептидной цепи *HLA*-молекул). Были установлены нулевые аллели *HLA*-генов II класса, у 1 донора определен новый аллель гена *HLA-DQA1*.

HLA-гаплотипы *A-B-C-DRB1-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1* были определены с помощью программы Arlequin 3.5 методом максимального правдоподобия с использованием алгоритма максимизации ожидания результатов при неизвестной гаметной фазе, что не позволило включить в исследование непостоянно присутствующие в *HLA*-гаплотипах гены *DRB3/4/5*. Установлено 3289 различных *HLA*-гаплотипов *A-B-C-DRB1-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1*. Первые по распространенности 20 *HLA*-гаплотипов представлены в табл. 4. Частота 6 *HLA*-гаплотипов превышала 1 %. Наиболее распространенным *HLA*-гаплотипом был *A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02P-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P* (2,3 %). Однако совокупная частота *HLA*-гаплотипов *A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQA1*05:01P-DQB1*02:01-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P* и *A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQA1*05:01P-DQB1*02:01-DPA1*02:01P-DPB1*01:01P* была выше (3,5 %), т. к. шестигенный *HLA*-гаплотип *A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQA1*05:01P-DQB1*02:01* встречался с двумя распространенными вариантами локуса генов *HLA-DP*: *DPA1*01:03P-DPB1*04:01P* и *DPA1*02:01P-DPB1*01:01P*.

Наиболее распространенный *DPB1*-аллель входит в состав большинства установленных гаплотипов *DPB1*04:01P*. К *HLA*-гаплотипам, имеющим иной

Таблица 4. Наиболее распространенные HLA-гаплотипы генов *A-B-C-DRB1-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1*

HLA-гаплотип	Частота, %
<i>A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02P-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P</i>	2,3
<i>A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQA1*05:01P-DQB1*02:01-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P</i>	2,1
<i>A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQA1*02:01P-DQB1*02:02-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P</i>	1,4
<i>A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQA1*05:01P-DQB1*02:01-DPA1*02:01P-DPB1*01:01P</i>	1,3
<i>A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01P-DPA1*01:03P-DPB1*04:02P</i>	1,3
<i>A*02:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02P-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P</i>	1,2
<i>A*01:01-B*57:01-C*06:02-DRB1*07:01-DQA1*02:01P-DQB1*03:03-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P</i>	0,7
<i>A*33:01-B*14:02-C*08:02-DRB1*01:02-DQA1*01:01-DQB1*05:01P-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P</i>	0,7
<i>A*02:01-B*15:01-C*03:04-DRB1*04:01-DQA1*03:01P-DQB1*03:02P-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P</i>	0,6
<i>A*24:02-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02P-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P</i>	0,6
<i>A*30:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQA1*02:01P-DQB1*02:02-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P</i>	0,5
<i>A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01P-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P</i>	0,5
<i>A*25:01-B*18:01-C*12:03-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02P-DPA1*01:03P-DPB1*23:01P</i>	0,5
<i>A*02:01-B*44:27-C*07:04-DRB1*16:01-DQA1*01:02-DQB1*05:02P-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P</i>	0,4
<i>A*25:01-B*18:01-C*12:03-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02P-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P</i>	0,4
<i>A*11:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01P-DPA1*01:03P-DPB1*04:02P</i>	0,4
<i>A*02:01-B*18:01-C*07:01-DRB1*11:04-DQA1*05:05-DQB1*03:01P-DPA1*01:03P-DPB1*04:02P</i>	0,4
<i>A*02:01-B*57:01-C*06:02-DRB1*07:01-DQA1*02:01P-DQB1*03:03-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P</i>	0,4
<i>A*02:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02P-DPA1*01:03P-DPB1*02:01P</i>	0,3
<i>A*24:02-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQA1*02:01P-DQB1*02:02-DPA1*02:01-DPB1*17:01P</i>	0,3

аллель гена *DPB1*, нежели *DPB1*04:01P*, помимо вышеупомянутого *A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQA1*05:01P-DQB1*02:01-DPA1*02:01P-DPB1*01:01P* относилось еще 6 гаплотипов из перечисленных в табл. 4. Среди них HLA-гаплотип *A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01P-DPA1*01:03P-DPB1*04:02P* — пятый по распространенности у исследованных нами доноров. HLA-гаплотип *A*11:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01P-DPA1*01:03P-DPB1*04:02P* (шестнадцатый по распространенности) отличался от предыдущего иным аллелем гена *HLA-A*. В состав этого HLA-гаплотипа также входит аллель *DPB1*04:02P*, что свидетельствует о возможном неравновесном сцеплении блока *B*35:01-C*04:01* (β-блок генов HLA-гаплотипов) с аллелем *DPB1*04:02P* (ε-блок генов HLA-гаплотипов) [19]. Для локуса *HLA-DP* характерно отсутствие или слабое сцепление с другими *HLA*-генами из-за горячей точки рекомбинации между ним и остальным комплексом *HLA*-генов [20].

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, впервые в России в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России создана база данных потенциальных доноров КМ/ГСК, типированных по 11 классическим полиморфным *HLA*-генам, что соответствует рекомендациям *SIBMTR* по оптимальному HLA-типированию при аллотГСК [5]. Рекомендуемая *SIBMTR* степень разрешения для оптимального HLA-типирования — на уровне двухпольных значений, т. е. выявления специфичной аминокислотной последовательности соответствующей полипептидной цепи HLA-молекулы. В настоящем исследовании уровень разрешения типирования *HLA*-генов I класса превышал эти требования и соответствовал 4-му полю. По номенклатуре *HLA*-аллелей типирование на уровне 3-го поля свидетельствует о присутствии синонимичных замен (не приводящих к замене аминокислоты в синтезируемом белке), а типирование на уровне 4-го поля — о нуклеотидной замене в некодирующей области (интроне или UTR) [13]. Следовательно, функциональное значение имеет именно типирование на уровне 2-го поля. При этом результаты типирования на уровне 3-го и 4-го полей могут быть легко редуцированы до 2-го поля. Для аллелей *HLA*-генов II класса степень разрешения варьировала от P- и G-групп до 4-го поля. Однако даже типирование на уровне P- и G-групп соответствует критерию типирования с высоким уровнем разрешения (идентификация *HLA*-аллелей, которые кодируют одинаковую аминокислотную последовательность внутри антигенсвязывающего сайта, а также исключение аллелей, которые не экспрессируются на клеточной поверхности — нулевых аллелей). Результат на уровне P- или G-групп с исключением нулевых аллелей по *HLA*-генам *-A, -B, -C, -DRB1, -DPB1* соответствует минимальным требованиям при аллотГСК по рекомендациям *SIBMTR* [5].

Хотя гены *HLA-DRB3/4/5* характеризуются низкой экспрессией [21], они определяются серологическими методами как соответственно антигены *HLA-DR52, -DR53* и *-DR51* [13]. Продукты этих генов могут служить мишенями для донор-специфических анти-*HLA*-антител [22]. Несовместимость по генам *HLA-DRB3/4/5* встречается у 12,5–17,8 % пар донор-реципиент при неродственной аллотГСК [23]. Несовместимость по *HLA-DRB3/4/5* коррелирует с увеличением риска развития острой реакции «трансплантат против хозяина» при совместимой по генам *HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1* аллотГСК от неродственного донора [24] и ухудшением общей выживаемости реципиентов [21, 24]. Отрицательное влияние на результаты аллотГСК при неродственных аллотГСК недопустимого несоответствия по гену *HLA-DPB1* между реципиентом и донором отмечается во многих исследованиях [8–10]. Напротив, при гаплоидентичных ТГСК недопустимое несоответствие по *HLA-DPB1* по направлению «трансплантат против хозяина» сопровождается улучшением показателей общей выживаемости [11]. Следовательно, оптимальное типирование при аллотГСК должно проводиться по всем 11 классическим полиморфным генам *HLA*.

В проведенном нами исследовании были выявлены нулевые *HLA*-аллели. Некоторые из них были опреде-

лены несколько раз и относились к распространенным и хорошо документированным аллелям. Это свидетельствует о том, что присутствие в популяции нулевых *HLA*-аллелей — явление нередкое. Невыявление нулевых аллелей при аллотГСК чревато развитием аллоиммунных реакций и угрожающих жизни осложнений, поэтому их определение является обязательным.

Анализ распределения аллелей *HLA*-генов показал, что частота и распределение аллелей *HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1* соответствовали полученным ранее данным у популяций с преобладанием этнических русских [25, 26], а также европейского происхождения в целом [27]. Частота и распределение аллелей локуса *HLA-DP*, ранее не исследованные у российских популяций, соответствуют таковым у североамериканских популяций [28] и американцев европейского происхождения [27, 29].

Среди мультилокусных *HLA*-гаплотипов *A-B-C-DRB1-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1* у исследованных нами доноров наиболее распространенным был *A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02P-DPA1*01:03P-DPB1*04:01P*. В этот *HLA*-гаплотип, как и большинство других, входит аллель *DPB1*04:01P*. Однако были выявлены распространенные мультилокусные *HLA*-гаплотипы, для которых характерны иные аллели локуса *HLA-DP*. Это *A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQA1*05:01P-DQB1*02:01-DPA1*02:01P-DPB1*01:01P*; его распространенность отмечена и в других европейских популяциях [30, 31]. В отсутствие аллелей локуса *HLA-DP* гаплотип *A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQA1*05:01P-DQB1*02:01* был наиболее распространенным у исследованных доноров, как и у большинства популяций европейского происхождения [27]. Пятый по распространенности у наших доноров *HLA*-гаплотип *A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01P-DPA1*01:03P-DPB1*04:02P* является первым по распространенности у финнов [32]. Для этого гаплотипа характерно присутствие *HLA-DPB1*04:02P*. Аллели *HLA-DPA1*01:03P-DPB1*23:01P* присущи гаплотипу *A*25:01-B*18:01-C*12:03-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02P-DPA1*01:03P-DPB1*23:01P*, их связь с *DRB1*15:01* выявлена у американцев европейского происхождения [31]. В целом частота и распределение мультилокусных *HLA*-гаплотипов у доноров из базы данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России соответствуют популяциям европейского происхождения [27, 33].

Итак, *HLA*-типирование и выбор донора с учетом всех 11 классических полиморфных *HLA*-генов будут способствовать улучшению результатов неродственных и гаплоидентичных аллотГСК. Полученные в результате проведенного исследования знания о частоте и распределении аллелей 11 классических *HLA*-генов и мультилокусных *HLA*-гаплотипов имеют важное значение для прогнозирования соответствия реципиента и донора при аллотГСК и облегчают выбор подходящих доноров [34, 35].

альных доноров КМ/ГСК, типированных по 11 классическим полиморфным генам *HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1* с уровнем разрешения, превышающим или соответствующим высокому разрешению. Это отвечает рекомендациям СIBMTR по *HLA*-типированию при трансплантации аллогенного КМ/ГСК.

2. Частота и распределение аллелей *HLA*-генов *-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1* у доноров из базы данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России соответствуют таковым в популяциях с преобладанием этнических русских, а также в популяциях европейского происхождения в целом. Частота и распределение аллелей ранее не исследованных в России генов *HLA-DPA1, -DPB1* и мультилокусных *HLA*-гаплотипов *A-B-C-DRB1-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1* соответствуют таковым у европейцев и американцев европейского происхождения.
3. *HLA*-типирование и выбор донора с учетом всех 11 классических полиморфных *HLA*-генов (*-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1*) будут способствовать улучшению результатов неродственных и гаплоидентичных аллотГСК.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.Г. Хамаганова.

Сбор и обработка данных: С.П. Хижинский, А.Р. Абдрахимова, Е.П. Кузьмина, Е.А. Леонов.

Предоставление материалов исследования: Т.В. Гапонова.

Анализ и интерпретация данных: Е.Г. Хамаганова.

Подготовка рукописи: Е.Г. Хамаганова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам группы рекрутинга доноров Управления развития донорства крови и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2020. 320 с.
[Savchenko VG, ed. Protokoly transplantatsii allogennykh gemopoeticheskikh stvolovykh kletok. (Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation protocols.) Moscow: Praktika Publ.; 2020. 320 p. (In Russ)]

ВЫВОДЫ

1. Впервые в России в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ создана база данных потенци-

2. Standards for Histocompatibility and Immunogenetics Testing. Version 8.0. [Internet] Available from: <https://efi-web.org/committees/standards-committee> (accessed 08.06.2023).
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 519-н от 29.07.2022 г. «Об утверждении Порядка проведения медицинского обследования донора, давшего письменное информированное добровольное согласие на изъятие своих органов и (или) тканей для трансплантации». М., 2022. [Decree No. 519-n of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 29, 2022, On the approval of the Procedure of conducting a medical examination of a donor who has given written informed voluntary consent to the removal of his organs and/or tissues for transplantation. Moscow; 2022. (In Russ)]
4. Организация работы «типирующей лаборатории» в Федеральном регистре доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, донорского костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, реципиентов костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток: методические рекомендации ФМБА России. М., 2022. 6 с. [“Typing laboratory” management in the Federal Registry of Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Donors, Donor Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cells, Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Recipients: methodological guidelines of the FMBA of Russia. Moscow; 2022. 6 p. (In Russ)]
5. Yu N, Askar M, Wadsworth K, et al. Current donor selection strategies for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hum Immunol.* 2022;83(10):665–73. doi: 10.1016/j.humimm.2022.04.008.
6. Timofeeva OA, Philogene MC, Zhang QJ. Current donor selection strategies for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hum Immunol.* 2022;83(10):674–86. doi: 10.1016/j.humimm.2022.08.007.
7. Хамаганова Е.Г., Дроков М.Ю., Хижинский С.П. и др. Антитела к антигенам лейкоцитов (HLA) у больных с запланированной трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Трансфузиология.* 2022;23(2):156–69. [Khamaganova EG, Drovkov MYu, Khizhinskiy SP, et al. Antibodies to human leukocyte antigens (HLA) in patients with planned transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Transfuziologiya.* 2022;23(2):156–69. (In Russ)]
8. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, et al. International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):366–74. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70004-9.
9. Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2014;124(16):2596–606. doi: 10.1182/blood-2014-05-576041.
10. Fleischhauer K, Shaw BE. HLA-DP in unrelated hematopoietic cell transplantation revisited: challenges and opportunities. *Blood.* 2017;130(9):1089–96. doi: 10.1182/blood-2017-03-742346.
11. Fuchs EJ, McCurdy SR, Solomon SR, et al. HLA informs risk predictions after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *Blood.* 2022;139(10):1452–68. doi: 10.1182/blood.2021013443.
12. Nunes E, Heslop H, Fernandez-Vina M, et al. Definitions of histocompatibility typing terms: Harmonization of Histocompatibility Typing Terms Working Group. *Hum Immunol.* 2011;72(12):1014–16. doi: 10.1016/j.humimm.2011.06.002.
13. Nomenclature for Factors of the HLA System. [Internet] Available from: <http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html> (accessed 08.06.2023).
14. QIAamp DNA Mini and Blood Mini Handbook. 5th edition. [Internet] Available from: <https://www.qiagen.com/cn/resources/download.aspx?id=62a200d6-faf4-469b-b50f-2b59cf738962&lang=en> (accessed 08.06.2023).
15. Excoffier L, Lischer H. 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.
16. Null and Alternatively Expressed Alleles. [Internet] Available from: <https://hla.alleles.org/alleles/nulls.html> (accessed 08.06.2023).
17. Hurley CK, Kempenich J, Wadsworth K, et al. Common, intermediate and well-documented HLA alleles in world populations: CIWD version 3.0.0. *HLA.* 2020;95(6):1–16. doi: 10.1111/tan.13811.
18. IMGT/HLA. Release Documentation. [Internet] Available from: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/release/> (accessed 08.06.2023).
19. Dawkins RL, Lloyd SS. MHC Genomics and Disease: Looking Back to Go Forward. *Cells.* 2019;8(9):1–10. doi: 10.3390/cells8090944.
20. Kauppi L, Stumpf MP, Jeffreys AJ. Localized breakdown in linkage disequilibrium does not always predict sperm crossover hot spots in the human MHC class II region. *Genomics.* 2005;86(1):13–24. doi: 10.1016/j.ygeno.2005.03.011.
21. Fernandez-Vina MA, Klein JP, Haagenson M, et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2013;121(22):4603–10. doi: 10.1182/blood-2013-02-481945.
22. Yamamoto H, Uchida N, Naofumi MN, et al. Anti-HLA Antibodies Other than Against HLA-A, -B, -DRB1 Adversely Affect Engraftment and Nonrelapse Mortality in HLA-Mismatched Single Cord Blood Transplantation: Possible Implications of Unrecognized Donor-specific Antibodies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(10):1634–40. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.024.
23. Tsamadou C, Engelhardt D, Platzbecker U, et al. HLA-DRB3/4/5 Matching Improves Outcome of Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2021;12:771449. doi: 10.3389/fimmu.2021.771449.
24. Ducreux S, Dubois V, Amokrane K, et al. HLA-DRB3/4/5 mismatches are associated with increased risk of acute GVHD in 10/10 matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol.* 2018;93(8):994–1001. doi: 10.1002/ajh.25133.
25. Хамаганова Е.Г., Леонов Е.А., Абдрахимова А.Р. и др. HLA-генетическое разнообразие русской популяции, выявленное методом секвенирования следующего поколения. *Медицинская иммунология.* 2021;23(3):509–22. doi: 10.15789/1563-0625-HDI-2182. [Khamaganova EG, Leonov EA, Abdrakhimova AR, et al. HLA diversity in the Russian population assessed by next generation sequencing. *Medical Immunology.* 2021;23(3):509–22. doi: 10.15789/1563-0625-HDI-2182. (In Russ)]
26. Smirnova D, Loginova M, Druzhinina S, et al. Distributions of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles typed by next generation sequencing in Russian volunteer donors. *HLA.* 2023;101(6):623–33. doi: 10.1111/tan.15007.
27. Creary LE, Gangavarapu S, Mallempati KC, et al. Next-generation sequencing reveals new information about HLA allele and haplotype diversity in a large European American population. *Hum Immunol.* 2019;80(10):807–22. doi: 10.1016/j.humimm.2019.07.27.
28. Begovich AB, Moonsamy PV, Mack SJ, et al. Genetic variability and linkage disequilibrium within the HLA-DP region: analysis of 15 different populations. *Tissue Antigens.* 2001;57(5):424–39. doi: 10.1034/j.1399-0039.2001.057005424.x.
29. Hollenbach JA, Madbouly A, Gragert L, et al. A combined DPA1*DPB1 amino acid epitope is the primary unit of selection on the HLA-DP heterodimer. *Immunogenetics.* 2012;64(8):559–69. doi: 10.1007/s00251-012-0615-3.
30. Grundschober C, Sanchez-Mazas A, Excoffier L, et al. HLA-DPB1 DNA polymorphism in the Swiss population: linkage disequilibrium with other HLA loci and population genetic affinities. *Eur J Immunogenet.* 1994;21(3):143–57. doi: 10.1111/j.1744-313x.1994.tb00186.x.
31. Scibola CF, Akers NK, Conde L, et al. Multi-locus HLA class I and II allele and haplotype associations with follicular lymphoma. *Tissue Antigens.* 2012;79(4):279–86. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01845.
32. Linjama T, Rather C, Ritari J, et al. Extended HLA Haplotypes and Their Impact on DPB1 Matching of Unrelated Hematologic Stem Cell Transplant Donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(10):1956–64. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.008.
33. Allele Frequency Net Database. [Internet] Available from: <http://www.allelefrequencies.net/>. (accessed 08.06.2023).
34. Gragert L, Eapen M, Williams E, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med.* 2014;371(4):339–48. doi: 10.1056/NEJMs1311707.
35. Dehn J, Setterholm M, Buck K, et al. HapLogic: A Predictive Human Leukocyte Antigen-Matching Algorithm to Enhance Rapid Identification of the Optimal Unrelated Hematopoietic Stem Cell Sources for Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(11):2038–46. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.07.022.