

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-4-35-42>

## Стратегия формирования регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток

**М.А. Логинова, И.В. Парамонов**ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови  
Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72**Контактные данные:** Мария Александровна Логинова [loginova@niigpk.ru](mailto:loginova@niigpk.ru)

**Цель исследования** — разработать стратегию формирования регистра потенциальных доноров, обеспечивающую рекрутинг доноров с учетом биологических особенностей российских популяций.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись 35 117 потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) регистра ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, рекрутированных в 22 субъектах РФ.

**Результаты.** На основании сравнения профилей HLA-A-B-C-DRB1 гаплотипов региональных донорских популяций, рассчитанных с помощью EM-алгоритма в программном обеспечении Arlequin v.3.5.2.2, с профилем объединенной донорской популяции регистра сформулированы общие требования к рекрутированию потенциальных доноров ГСК в регистр.

**Ключевые слова:** регистр доноров, частота встречаемости, HLA-гаплотип, стратегия рекрутирования

**Для цитирования:** Логинова М.А., Парамонов И.В. Стратегия формирования регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(4):35–42.

### Development strategy of the registry of donors of hematopoietic stem cells

**M.A. Loginova, I.V. Paramonov**Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov, 610027, Russia

**Aim of the study** — to develop a strategy for the recruiting potential donors to the registry, which is based on the biological characteristics of Russian populations.

**Materials and methods.** The object of the study was 35,117 potential donors of the hematopoietic stem cells of the registry of KRIHBT FMBA of Russia, recruited in 22 subjects of the Russian Federation.

**Results.** Based on a comparison of the HLA-A-B-C-DRB1 haplotype profiles of local donor populations, calculated using the EM-algorithm in the Arlequin v.3.5.2.2 software, with the profile of the pooled donor population of the registry, general requirements for the recruitment of potential hematopoietic stem cells donors to the registry were formulated.

**Key words:** donor's registry, frequency, HLA-haplotype, recruiting strategy

**For citation:** Loginova M.A., Paramonov I.V. Development strategy of the registry of donors of hematopoietic stem cells. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(4):35–42.

#### Информация об авторах

М.А. Логинова: к.б.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией прикладной иммуногенетики ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, e-mail: [loginova@niigpk.ru](mailto:loginova@niigpk.ru); <http://orcid.org/0000-0001-7088-3986>И.В. Парамонов: д.м.н., директор ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, e-mail: [paramonov@niigpk.ru](mailto:paramonov@niigpk.ru); <http://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

#### Information about the authors

M.A. Loginova: Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Research Laboratory of Applied Immunogenetics at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, e-mail: [loginova@niigpk.ru](mailto:loginova@niigpk.ru); <http://orcid.org/0000-0001-7088-3986>I.V. Paramonov: Dr. of Sci. (Med.), Director of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, e-mail: [paramonov@niigpk.ru](mailto:paramonov@niigpk.ru); <http://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

#### Вклад авторов

М.А. Логинова: сбор данных, анализ научного материала, написание текста рукописи, составление резюме

И.В. Парамонов: идея проекта исследования, научное редактирование статьи

#### Authors' contributions

M.A. Loginova: data collection, analysis of scientific material, writing the text of the manuscript, composing a resume

I.V. Paramonov: idea of the research project, scientific edition of the article

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

## Введение

В Российской Федерации (РФ) ежегодно впервые диагностируется около 25 тыс. случаев заболеваний системы кроветворения, к которым относятся острые и хронические лейкозы, злокачественные лимфомы, множественная миелома, миелодисплазии и др. [1].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — один из эффективных методов лечения указанных заболеваний [2, 3]. Важное условие успешной ТГСК — совместимость пациента и донора по системе HLA, которая является одной из самых полиморфных систем в геноме человека [3–7]. Несмотря на то, что в последние годы для трансплантации все чаще используется гаплогидентичный клеточный материал [3, 5], основными источниками аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) по-прежнему являются регистры потенциальных неродственных доноров с определенными HLA-генотипами.

В настоящее время в мире накоплены значительные донорские ресурсы (в базе данных World Marrow Donor Association зарегистрировано более 37 млн доноров костного мозга [8]), однако зачастую для российских пациентов не удается подобрать совместимых доноров в международном регистре. Это обусловлено тем, что в нем представлены доноры, относящиеся преимущественно к европейским и североамериканским популяциям, для которых характерна относительно низкая частота встречаемости гаплотипов, специфичных для населения РФ. Кроме того, поиск донора ГСК за рубежом в 3–4 раза дороже, чем внутри страны.

Проведенный анализ международного опыта свидетельствует о том, что для полноценного обеспечения отечественных трансплантационных центров неродственными ГСК недостаточно только иметь доступ к зарубежным донорским базам данных [9]. В РФ необходимо сформировать собственный эффективный регистр потенциальных доноров ГСК, который должен обеспечивать донорским материалом не менее 50–70 % российских пациентов.

Следует отметить, что при населении 146,5 млн, включающем более 180 народов и национальностей [10], рекрутинг новых потенциальных доноров ГСК осуществляется силами нескольких небольших локальных регистров, имеющих собственные лаборатории, и не ведется целенаправленно с учетом генетического разнообразия населения страны в целом.

Вероятность подбора совместимого неродственного донора для российских пациентов, нуждающихся в выполнении аллогенной ТГСК, определяется репрезентативностью формируемого регистра в отношении HLA-аллелей и гаплотипов, характерных для российских популяций. А основной биологической особенностью, присущей российским популяциям, является их этническое разнообразие и смешение. Это увеличивает частоту встречаемости новых HLA-гаплотипов и тем самым усложняет поиск совместимого донора, соответственно, чем более разнообразна популяция,

тем большее число доноров необходимо рекрутировать для обеспечения эффективности регистра.

В связи с этим представляется актуальным разработать стратегию формирования отечественного регистра потенциальных доноров, обеспечивающую рекрутинг доноров с учетом биологических особенностей российских популяций.

## Материалы и методы

Объектом исследования являлись 35 117 потенциальных доноров ГСК, рекрутированных в 22 субъектах РФ за период с 2009 по 2018 г., подписавших добровольное информированное согласие и вошедших в регистр ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России (далее — Учреждение).

Препараты ДНК для HLA-типирования получены из замороженных образцов цельной крови (антикоагулянт —  $K_2EDTA$  в концентрации 2 мг/мл) методом колоночной фильтрации с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (“QIAGEN GmbH”, Германия).

HLA-типирование по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 проводили по технологии SBT (Sequence Based Typing) с использованием наборов реагентов AlleleSEQR (“GenDx”, Нидерланды). Капиллярный электрофорез осуществляли на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500xl (“Thermo Fisher Scientific”, США). Для анализа полученных данных применяли программное обеспечение SBTengine.

Для определения частот встречаемости HLA-гаплотипов методом максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма для полилокусных данных использовали программное обеспечение Arlequin v.3.5.2.2. Стандартные отклонения рассчитывали при начальном значении итераций, равном 100 [11, 12].

## Результаты и обсуждение

Систематическая работа по рекрутированию потенциальных доноров ГСК и их HLA-типированию ведется Учреждением с 2010 г. На первом этапе этой работы при выборе регионов для рекрутирования потенциальных доноров ГСК мы руководствовались необходимостью максимального охвата регионов РФ, граничащих или расположенных в удобной логистической доступности от места нахождения регистра — города Кирова. К этим регионам относятся Пермский край, Республики Марий Эл, Татарстан, Удмуртия, Костромская, Нижегородская и Свердловская области. Во вторую очередь были выбраны регионы, максимально удаленные от места расположения регистра, — Чеченская Республика, Республика Дагестан, Ставропольский край, Приморский край, Республика Калмыкия, Иркутская область. Кроме этого, доноров рекрутировали в тех регионах, для которых ранее были установлены иммуногенетические особенности населения [13, 14], отличающие их от других российских популяций — Республики Башкортостан и Чувашия. Дальнейший выбор регионов зависел от различных факторов, главными из которых были удобные логи-

**Таблица 1.** Распределение доноров в зависимости от региона рекрутирования (начало)

**Table 1.** Distribution of donors depending on the region of recruitment (beginning)

Регион РФ Region of Russia	Характеристика региона по национальному составу [9] Characteristics of the region by nationality [9]	Число доноров ГСК, рекрутированных в регионе Number of hematopoietic stem cell donors recruited in the region
Кировская область Kirov Region	Русские – 91,9 %, татары – 2,8 %, марийцы – 2,3 %, удмурты – 1,0 %, остальные национальности – 2,00 % Russians – 91.9 %, Tatars – 2.8 %, Mari – 2.3 %, Udmurts – 1.0 %, other nationalities – 2.00 %	12 495
Республика Татарстан Republic of Tatarstan	Татары – 53,2 %, русские – 39,7 %, чувашы – 3,1 %, остальные национальности – 4,0 % Tatars – 53.2 %, Russians – 39.7 %, Chuvash – 3.1 %, other nationalities – 2.00 %	5 456
Нижегородская область Nizhny Novgorod Region	Русские – 96,7 %, татары – 1,4 %, остальные национальности – 1,9 % Russians – 96.7 %, Tatars – 1.4 %, other nationalities – 1.9 %	2 467
Республика Марий Эл Mari El Republic	Русские – 45,1 %, марийцы – 41,8 %, чувашы – 6,0 %, татары – 5,5 %, остальные национальности – 1,6 % Russians – 45.1 %, Mari – 41.8 %, Chuvash – 6.0 %, Tatars – 5.5 %, other nationalities – 1.6 %	1 497
Чеченская Республика Chechen Republic	Чеченцы – 95,3 %, русские – 1,9 %, кумыки – 1,0 %, остальные национальности – 1,8 % Chechens – 95.3 %, Russians – 1.9 %, Kumyks – 1.0 %, other nationalities – 1.8 %	1 448
Удмуртская Республика Udmurtia	Русские – 62,2 %, удмурты – 28,0 %, татары – 6,7 %, остальные национальности – 3,1 % Russians – 62.2 %, Udmurts – 28.0 %, Tatars – 6.7 %, other nationalities – 3.1 %	1 403
Костромская область Kostroma Region	Русские – 96,6 %, остальные национальности – 3,4 % Russians – 96.6 %, other nationalities – 3.4 %	1 398
Республика Башкортостан Republic of Bashkortostan	Русские – 36 %, башкиры – 29,5 %, татары – 25,4 %, чувашы – 2,7 %, марийцы – 2,6 %, остальные национальности – 3,7 % Russians – 36 %, Bashkirs – 29.5 %, Tatars – 25.4 %, Chuvash – 2.7 %, Mari – 2.6 %, other nationalities – 3.7 %	1 105
Республика Чувашия Chuvash Republic	Чувашы – 67,7 %, русские – 26,9 %, татары – 2,8 %, остальные национальности – 2,6 % Chuvash – 67.7 %, Russians – 26.9 %, Tatars – 2.8 %, other nationalities – 2.6 %	1 058
Свердловская область Sverdlovsk Region	Русские – 90,6 %, татары – 3,5 %, остальные национальности – 5,9 % Russians – 90.6 %, Tatars – 3.5 %, other nationalities – 5.9 %	1 018
Республика Дагестан Republic of Dagestan	Аварцы – 29,4 %, даргинцы – 17,0 %, кумыки – 14,9 %, лезгины – 13,3 %, лаксы – 5,6 %, азербайджанцы – 4,5 %, табасараны – 4,1 %, русские – 3,6 %, чеченцы – 3,2 %, ногайцы – 1,4 %, агулы – 1,0 %, рутульцы – 1,0 %, остальные национальности – 1,0 % Avars – 29.4 %, Dargins – 17.0 %, Kumyks – 14.9 %, Legzins – 13.3 %, Laks – 5.6 %, Azerbaijanis – 4.5 %, Tabasaran – 4.1 %, Russians – 3.6 %, Chechens – 3.2 %, Nogais – 1.4 %, Aguls – 1.0 %, Rutuls – 1.0 %, other nationalities – 1.0 %	915

**Таблица 1.** Распределение доноров в зависимости от региона рекрутирования (окончание)

**Table 1.** Distribution of donors depending on the region of recruitment (end)

Регион РФ Region of Russia	Характеристика региона по национальному составу [9] Characteristics of the region by nationality [9]	Число доноров ГСК, рекрутированных в регионе Number of hematopoietic stem cell donors recruited in the region
Саратовская область Saratov Region	Русские – 87,5 %, казахи – 3,1 %, татары – 2,1 %, украинцы – 1,7 %, остальные национальности – 5,6 % Russians – 87.5 %, Kazakhs – 3.1 %, Tatars – 2.1 %, Ukrainians – 1.7 %, other nationalities – 5.6 %	825
Пермский край Perm Region	Русские – 87,1 %, татары – 4,6 %, коми-пермяки – 3,2 %, башкиры – 1,3 %, остальные национальности – 3,8 % Russians – 87.1 %, Tatars – 4.6 %, Komi-perm – 3.2 %, Bashkirs – 1.3 %, other nationalities – 3.8 %	801
Иркутская область* Irkutsk Region*	Русские – 88,0 %, буряты – 3,2 %, украинцы – 1,3 %, остальные национальности – 7,5 % Russians – 88.0 %, Buryats – 3.2 %, Ukrainians – 1.3 %, other nationalities – 7.5 %	753
Новосибирская область Novosibirsk Region	Русские – 84,7 %, немцы – 1,1 %, остальные национальности – 14,2 % Russians – 84.7 %, Germans – 1.1 %, other nationalities – 14.2 %	682
Ярославская область Yaroslavl Region	Русские – 96,0 %, остальные национальности – 4,0 % Russians – 96.0 %, other nationalities – 4.0 %	604
Ставропольский край Stavropol Region	Русские – 79,9 %, армяне – 5,8 %, даргинцы – 1,8 %, греки – 1,2 %, цыгане – 1,1 %, украинцы – 1,1 %, остальные национальности – 9,1 % Russians – 79.9 %, Armenians – 5.8 %, Dargins – 1.8 %, Greeks – 1.2 %, Roma – 1.1 %, Ukrainians – 1.1 %, other nationalities – 9.1 %	302
Владимирская область Vladimir Region	Русские – 95,6 %, остальные национальности – 4,4 % Russians – 95.6 %, other nationalities – 4.4 %	236
Ульяновская область Ulyanovsk Region	Русские – 73,6 %, татары – 12,2 %, чувашы – 7,7 %, мордва – 3,2 %, остальные национальности – 3,3 % Russians – 73.6 %, Tatars – 12.2 %, Chuvash – 7.7 %, Mordovians – 3.2 %, other nationalities – 3.3 %	200
Город Москва Moscow	Русские – 91,6 %, украинцы – 1,4 %, татары – 1,4 %, остальные национальности – 5,6 % Russians – 91.6 %, Ukrainians – 1.4 %, Tatars – 1.4 %, other nationalities – 5.6 %	190
Республика Калмыкия** Republic of Kalmykia**	Калмыки – 57,4 %, русские – 30,2 %, даргинцы – 2,7 %, казахи – 1,7 %, турки – 1,3 %, чеченцы – 1,2 %, аварцы – 1,0 %, остальные национальности – 4,5 % Kalmyks – 57.4 %, Russians – 30.2 %, Dargins – 2.7 %, Kazakhs – 1.7 %, Turks – 1.3 %, Chechens – 1.2 %, Avars – 1.0 %, other nationalities – 4.5 %	150
Приморский край Primorsky Krai	Русские – 85,7 %, украинцы – 2,5 %, остальные национальности – 11,8 % Russians – 85.7 %, Ukrainians – 2.5 %, other nationalities – 11.8 %	114

**Примечание.** \* – в исследование включены только буряты;

\*\* – в исследование включены только калмыки.

**Note.** \* – only Buryats were included in the study;

\*\* – only Kalmyks were included in the study.

стические схемы транспортировки биологических образцов и отсутствие данных по HLA-аллелям жителей этих регионов.

Распределение потенциальных доноров ГСК в регистре в зависимости от региона их рекрутирования представлено в табл. 1.

В 2019 г. для определения дальнейшей стратегии рекрутирования потенциальных доноров в регистр Учреждения были рассчитаны профили распределения четырехлокусных гаплотипов HLA-A-B-C-DRB1 каждой региональной и объединенной донорских популяций. В табл. 2 представлены гаплотипы, частота встречаемости которых в объединенной донорской популяции составила более 0,5 %.

**Таблица 2.** Гаплотипы HLA-A-B-C-DRB1 объединенной донорской популяции регистра в порядке уменьшения частоты встречаемости

**Table 2.** HLA-A-B-C-DRB1 haplotypes of the pooled donor population of the registry in order of decreasing frequency

Гаплотип Haplotype	Частота встречаемости Frequency	Стандартное отклонение Standard deviation
<i>Объединенная донорская популяция (n = 35 117): в общей сложности было определено 4662 гаплотипа из 33 271 потенциально возможного</i>		
<i>Pooled donor population (n = 35 117): a total of 4662 haplotypes of 33 271 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,032244	0,000629
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,030600	0,000693
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,026135	0,000641
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,020647	0,000469
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,017083	0,000609
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,012192	0,000468
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,011544	0,000415
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,010327	0,000369
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,009227	0,000361
A*02-B*15-C*03-DRB1*04	0,007511	0,000340
A*11-B*35-C*04-DRB1*01	0,007456	0,000362
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,007403	0,000360
A*33-B*14-C*08-DRB1*01	0,007108	0,000309
A*02-B*50-C*06-DRB1*07	0,006750	0,000345
A*02-B*18-C*07-DRB1*11	0,006550	0,000349
A*23-B*44-C*04-DRB1*07	0,005979	0,000262
A*02-B*44-C*05-DRB1*04	0,005361	0,000318
A*26-B*38-C*12-DRB1*13	0,005035	0,000285

Из данных табл. 2 следует, что в ходе проведенного анализа в объединенной донорской популяции выявлено 18 четырехлокусных гаплотипов с частотой встречаемости более 0,5 %, из которых 8 гаплотипов характеризуются частотой встречаемости более 1 %.

Для сравнения профилей распределения гаплотипов HLA-A-B-C-DRB1 региональных популяций с профилем объединенной донорской популяции регистра требовалось определить, для каких популяций доноров данное сравнение не будет информативным из-за незначительной выборки исследованных образцов.

С этой целью на примере 2 наиболее изученных нами популяций рассчитаны гаплотипы HLA-A-B-

C-DRB1 для различного размера выборок. Для популяции доноров Кировской области, которая может рассматриваться в качестве мононационального региона с преобладанием русских, расчет выполнен для выборок  $n = 250/500/1000/2000/4000/8000$  доноров (табл. 3). Для популяции доноров Республики Татарстан, характеризующейся значительным смещением национальностей, расчет выполнен для выборок  $n = 250/500/1000/2000/4000$  доноров (табл. 4).

Из данных, представленных в табл. 3 и 4, следует, что при одинаковом объеме выборки донорская популяция Республики Татарстан характеризуется большей гетерогенностью по сравнению с популяцией доноров Кировской области. Об этом свидетельствуют как большее количество рассчитанных гаплотипов, так и меньшее количество гаплотипов с частотой встречаемости более 1 %.

Популяция доноров Кировской области характеризуется «выходом на плато» по наиболее распространенным четырехлокусным гаплотипам с незначительным колебанием профиля распределения в десятых и сотых долях процентов уже на выборке из 500 доноров, тогда как для популяции доноров Республики Татарстан это достигается лишь на выборке в 1000 доноров и более.

На основании полученных данных из сравнения профилей распределения гаплотипов HLA-A-B-C-DRB1, изученных региональных донорских популяций с профилем объединенной донорской популяции, нами исключены относительно мононациональные популяции с объемом исследованной выборки менее 500 доноров. Это Владимирская и Ульяновская области, популяции города Москвы, Приморского края, Республики Калмыкия и смешанные популяции с объемом изученной выборки менее 1000 доноров – Республика Дагестан. Для корректного сравнения указанных популяций с объединенной популяцией доноров сформированного регистра следует увеличить число доноров, рекрутированных в данных регионах.

Сравнение профилей распределения гаплотипов в различных регионах по сравнению с профилем объединенной популяцией доноров сформированного регистра представлено на диаграммах (рис. 1–3).

Из данных, представленных на рис. 1–3, следует, что наибольшие отличия в профиле распределения гаплотипов доноров по сравнению с профилем объединенной популяции доноров регистра обнаружены для донорской популяции Чеченской Республики и бурят Иркутской области.

Значительные отличия выявлены для донорских популяций Удмуртской Республики, Республик Марий Эл и Чувашия; для данных регионов характерны гаплотипы, имеющие частоту встречаемости более 1,00 %, но не попавшие в число гаплотипов с частотой встречаемости более 0,5 %, характерных для объединенной популяции доноров сформированного регистра. Это гаплотипы HLA-A\*02-B\*40-C\*03-DRB1\*09, HLA-A\*26-B\*27-C\*01-DRB1\*01 для доноров

**Таблица 3.** Гаплотипы HLA-A-B-C-DRB1, рассчитанные для различных выборок популяции доноров Кировской области, в порядке уменьшения частоты встречаемости (начало)

**Table 3.** HLA-A-B-C-DRB1 haplotypes for different sample sizes of the donor from the Kirov Region, in order of decreasing frequency (beginning)

Гаплотип Haplotype	Частота встречаемости Frequency	Стандартное отклонение Standard deviation
<b>Кировская область (n = 250): в общей сложности было определено 272 гаплотипа из 2157 потенциально возможных</b>		
<i>Kirov Region (n = 250): a total of 272 haplotypes of 2157 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,051146	0,012744
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,037426	0,008360
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,037402	0,009853
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,020000	0,007626
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,019883	0,006655
A*02-B*15-C*03-DRB1*13	0,017677	0,006239
A*25-B*18-C*12-DRB1*04	0,014000	0,006136
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,013949	0,006163
A*02-B*27-C*02-DRB1*01	0,013455	0,006200
A*11-B*35-C*04-DRB1*01	0,012055	0,005097
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,012000	0,005019
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,011765	0,005301
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,010578	0,005540
A*02-B*44-C*05-DRB1*11	0,010000	0,004754
A*02-B*50-C*06-DRB1*07	0,010000	0,005712
A*24-B*07-C*07-DRB1*07	0,010000	0,005259
A*29-B*44-C*16-DRB1*07	0,010000	0,004374
<b>Кировская область (n = 500): в общей сложности было определено 435 гаплотипов из 3633 потенциально возможных</b>		
<i>Kirov Region (n = 500): a total of 435 haplotypes of 3633 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,052458	0,007386
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,036628	0,006434
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,027643	0,006097
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,020785	0,005894
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,018748	0,004643
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,016511	0,004488
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,015306	0,003675
A*24-B*15-C*03-DRB1*13	0,013804	0,004626
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,011906	0,003731
A*02-B*15-C*03-DRB1*13	0,011212	0,004117
A*24-B*39-C*07-DRB1*04	0,010886	0,003297
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,010832	0,003499
A*11-B*35-C*04-DRB1*01	0,010056	0,003949
A*26-B*38-C*12-DRB1*13	0,010000	0,003473
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,010000	0,003482
<b>Кировская область (n = 1000): в общей сложности было определено 700 гаплотипов из 5850 потенциально возможных</b>		
<i>Kirov Region (n = 1000): a total of 700 haplotypes of 5850 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,049616	0,004729
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,037837	0,004417
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,037303	0,005354
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,025417	0,003495
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,022250	0,003333
A*24-B*39-C*07-DRB1*04	0,014429	0,002511
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,014407	0,003167
A*02-B*15-C*03-DRB1*13	0,012880	0,003326
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,011901	0,002528
A*02-B*50-C*06-DRB1*07	0,011557	0,002290
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,010464	0,002461
A*02-B*15-C*03-DRB1*04	0,010329	0,002837

**Таблица 3.** Гаплотипы HLA-A-B-C-DRB1, рассчитанные для различных выборок популяции доноров Кировской области, в порядке уменьшения частоты встречаемости (окончание)

**Table 3.** HLA-A-B-C-DRB1 haplotypes for different sample sizes of the donor from the Kirov Region, in order of decreasing frequency (end)

Гаплотип Haplotype	Частота встречаемости Frequency	Стандартное отклонение Standard deviation
<b>Кировская область (n = 2000): в общей сложности было определено 1151 гаплотип из 9366 потенциально возможных</b>		
<i>Kirov Region (n = 2000): a total of 1151 haplotypes of 9366 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,045778	0,003168
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,035439	0,002872
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,033714	0,002784
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,027334	0,002847
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,016555	0,002160
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,015315	0,002047
A*24-B*39-C*07-DRB1*04	0,012371	0,001665
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,011947	0,001848
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,011308	0,001707
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,010149	0,001645
<b>Кировская область (n = 4000): в общей сложности было определено 1583 гаплотипа из 12 835 потенциально возможных</b>		
<i>Kirov Region (n = 4000): a total of 1583 haplotypes of 12 835 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,041723	0,002246
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,033541	0,002174
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,032597	0,002174
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,026516	0,001921
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,019277	0,001781
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,016592	0,001494
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,012076	0,001285
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,011142	0,001379
A*24-B*39-C*07-DRB1*04	0,010436	0,001089
<b>Кировская область (n = 8000): в общей сложности было определено 2262 гаплотипа из 17 939 потенциально возможных</b>		
<i>Kirov Region (n = 8000): a total of 2262 haplotypes of 17 939 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,042769	0,001666
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,033001	0,001359
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,030415	0,001660
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,024463	0,001530
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,019514	0,001179
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,014470	0,001027
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,012847	0,000981
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,012229	0,000780
A*24-B*39-C*07-DRB1*04	0,011408	0,000878

Республики Марий Эл; HLA-A\*24-B\*57-C\*06-DRB1\*07, HLA-A\*11-B\*07-C\*07-DRB1\*15, HLA-A\*24-B\*35-C\*04-DRB1\*13, HLA-A\*24-B\*44-C\*02-DRB1\*01 для доноров Удмуртской Республики, A\*24-B\*35-C\*04-DRB1\*11, HLA-A\*68-B\*07-C\*07-DRB1\*15, HLA-A\*02-B\*18-C\*07-DRB1\*03, HLA-A\*26-B\*27-C\*01-DRB1\*01, HLA-A\*01-B\*50-C\*06-DRB1\*07, HLA-A\*02-B\*48-C\*08-DRB1\*12 для доноров Республики Чувашия.

Полученные данные позволяют предположить, что и в других регионах РФ, которые характеризуются смешанным популяционным составом и где русская национальность составляет менее 70 % общего числа

**Таблица 4.** Гаплотипы HLA-A-B-C-DRB1, рассчитанные для различных выборок популяции доноров Республики Татарстан, в порядке уменьшения частоты встречаемости

**Table 4.** HLA-A-B-C-DRB1 haplotypes for different sample sizes of the donor from the Republic of Tatarstan in order of decreasing frequency

Гаплотип Haplotype	Частота встречаемости Frequency	Стандартное отклонение Standard deviation
<b>Республика Татарстан (n = 250): в общей сложности было определено 296 гаплотипов из 2279 потенциально возможных</b> <i>Republic of Tatarstan (n = 250): a total of 296 haplotypes of 2279 potential</i>		
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,042261	0,009489
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,041259	0,010464
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,035826	0,008124
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,014000	0,004999
A*02-B*07-C*07-DRB1*03	0,012174	0,004783
A*02-B*15-C*03-DRB1*04	0,010000	0,004677
A*02-B*40-C*03-DRB1*11	0,010000	0,004450
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,010000	0,004457
A*02-B*50-C*06-DRB1*07	0,010000	0,004959
A*29-B*44-C*16-DRB1*07	0,010000	0,004404
<b>Республика Татарстан (n = 500): в общей сложности было определено 487 гаплотипов из 3931 потенциально возможных</b> <i>Republic of Tatarstan (n = 500): a total of 487 haplotypes of 3931 potential</i>		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,044931	0,007801
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,037496	0,007113
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,029716	0,005693
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,024297	0,005924
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,013759	0,004454
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,012536	0,003672
A*02-B*40-C*03-DRB1*11	0,010000	0,003041
<b>Республика Татарстан (n = 1000): в общей сложности было определено 744 гаплотипа из 6320 потенциально возможных</b> <i>Republic of Tatarstan (n = 1000): a total of 744 haplotypes of 6320 potential</i>		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,035158	0,004093
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,034664	0,004428
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,031564	0,003736
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,018373	0,003331
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,015325	0,003024
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,015012	0,002862
A*02-B*50-C*06-DRB1*07	0,011501	0,002449
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,010371	0,002338
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,010188	0,002545
<b>Республика Татарстан (n = 2000): в общей сложности было определено 1133 гаплотипа из 9837 потенциально возможных</b> <i>Republic of Tatarstan (n = 2000): a total of 1133 haplotypes of 9837 potential</i>		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,038131	0,003054
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,029893	0,002955
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,029360	0,002979
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,021167	0,002810
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,013603	0,001724
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,013119	0,001964
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,010162	0,001972
<b>Республика Татарстан (n = 4000): в общей сложности было определено 1639 гаплотипов из 14 368 потенциально возможных</b> <i>Republic of Tatarstan (n = 4000): a total of 1639 haplotypes of 14 368 potential</i>		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,036509	0,002193
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,029492	0,002000
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,029251	0,001896
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,021003	0,001740
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,012788	0,001619
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,012492	0,001424
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,010749	0,001322
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,010308	0,001237

жителей, следует ожидать выявления новых гаплотипов, частота встречаемости которых в объединенной донорской популяции сформированного регистра невелика. С точки зрения обеспечения максимального разнообразия формируемого регистра доноров ГСК, указанные регионы представляют наибольший интерес и именно за счет них целесообразно дальнейшее расширение ареала рекрутирования новых доноров.

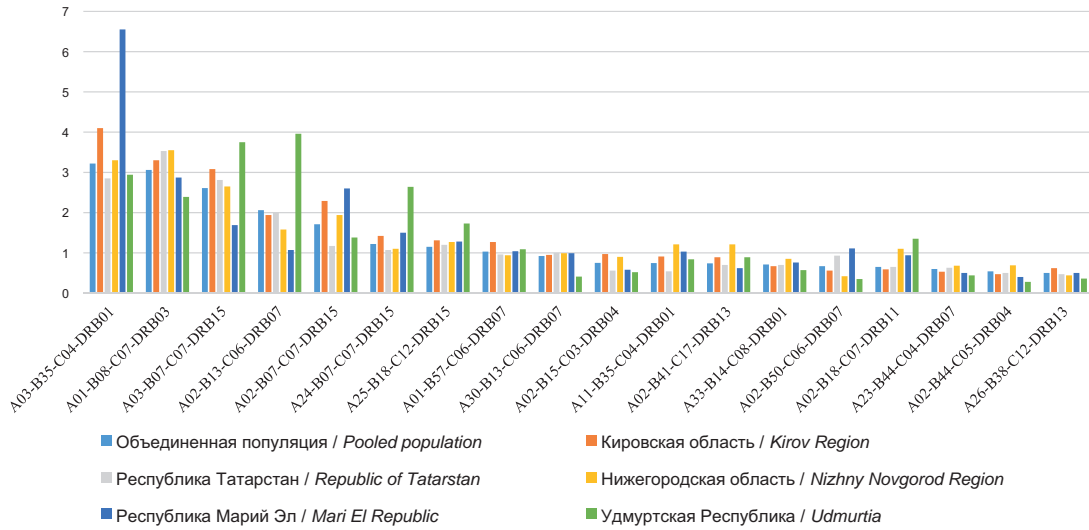
### Заключение

Таким образом, можно сформулировать следующие общие требования к рекрутированию потенциальных доноров ГСК в регистр Учреждения:

1. При рекрутировании доноров в новом ранее не исследованном регионе необходимо изучить иммуногенетические особенности жителей на выборке из не менее 500 образцов для относительно мононациональных регионов и не менее 1000 образцов для регионов со смешанным популяционным составом.

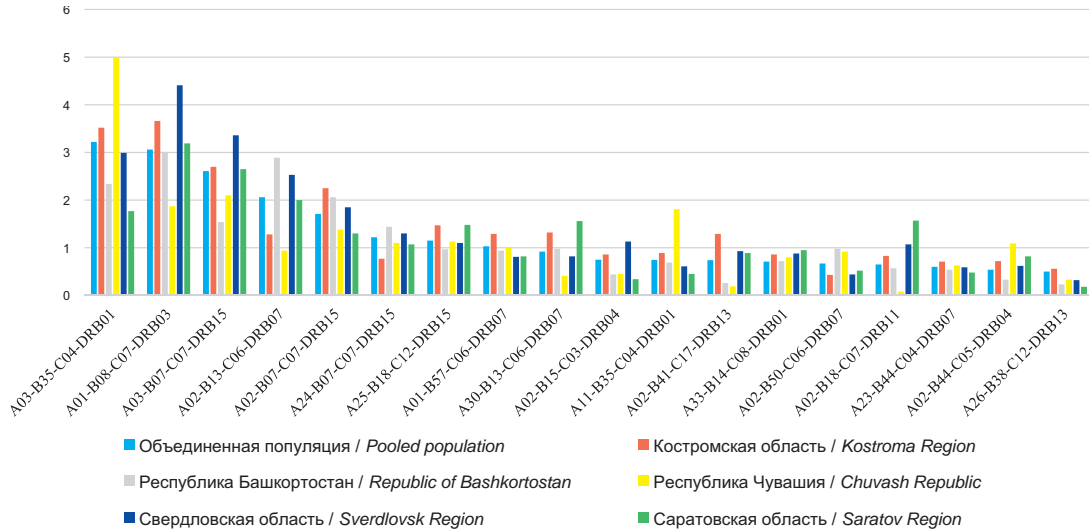
2. В случае выявления регионов, имеющих профиль распределения гаплотипов, схожий с объединенной донорской популяцией регистра, рекрутирование целесообразно проводить в тех из них, которые наиболее удобны с логистической точки зрения и с учетом вклада численности населения данных регионов в общероссийскую численность населения (так как нет данных об ассоциированности заболеваемости онкогематологическими заболеваниями с определенными популяциями).

3. В регионах, имеющих значительные отличия профиля распределения гаплотипов в популяции доноров по сравнению с объединенной донорской популяцией регистра, целесообразно вести расширенный рекрутинг доноров, что обеспечит присутствие в регистре максимального числа доноров с различными гаплотипами. Дальнейшего исследования заслуживает изучение вопроса о целесообразности привязки объемов рекрутирования доноров в указанных регионах к вкладу численности их населения в население РФ.



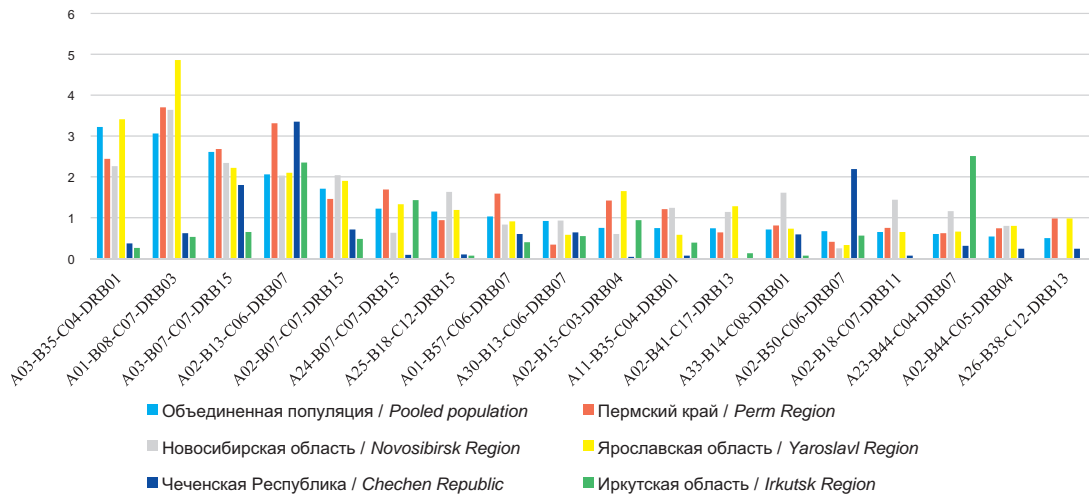
**Рис. 1.** Диаграмма сравнения профилей гаплотипов донорских популяций Кировской, Нижегородской областей, Республик Татарстан, Марий Эл, Удмуртской Республики с профилем объединенной донорской популяции сформированного регистра

**Fig. 1.** Comparison of haplotype profiles of local donor populations from the Kirov Region, Nizhny Novgorod Region, Republics of Tatarstan, Mari El Republic, Udmurtia and pooled donor population of the registry



**Рис. 2.** Диаграмма сравнения профилей гаплотипов донорских популяций Костромской, Свердловской, Саратовской областей, Республик Башкортостан и Чувашия с профилем объединенной донорской популяции сформированного регистра

**Fig. 2.** Comparison of haplotype profiles of local donor populations from Kostroma Region, Sverdlovsk Region, Saratov Region, Republics of Bashkortostan, Chuvash Republic and pooled donor population of the registry



**Рис. 3.** Диаграмма сравнения профилей гаплотипов донорских популяций Пермского края, Новосибирской, Ярославской, Иркутской областей, Чеченской Республики с профилем объединенной донорской популяции сформированного регистра

**Fig. 3.** Comparison of haplotype profiles of local donor populations from Perm Region, Novosibirsk Region, Yaroslavl Region, Irkutsk Region, Chechen Republic and pooled donor population of the registry

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: MNIIOI im. P.A. Herzen – branch of the FSBI “NMIRRC” of the Ministry of Health of Russia, 2017. 250 p. (In Russ.).]
2. Старцева А.Ю., Янушевская Е.А., Усс А.Л., Кривенко С.И. Практические аспекты подбора донора для неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Проблемы здоровья и экологии 2011;S:83–5. [Startseva A.Yu., Yanushevskaya E.A., Uss A.L., Krivenko S.I. Practical aspects of donor selection for unrelated transplantation of hematopoietic stem cells. Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Ecology Problems 2011;S:83–5. (In Russ.).]
3. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. A Handbook for Clinicians. Edit by Wingard J.R., Gastineau D.A., Leather H.L. BPharm, Snyder E., FACP MD, FCAP. 2nd edition. Maryland: AABB, 2015. 970 p.
4. Грицаев С.В., Павлова И.Е., Семенова Н.Ю. Отдельные аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток онкогематологическим больным (лекция). Вестник гематологии 2015;XI(3):1–20. [Gritsaev S.V., Pavlova I.E., Semenova N.Yu. Selected aspects of hematopoietic stem cell transplantation in oncohematological patients (lecture). Vestnik gematologii = Hematology Bulletin 2015;XI(3):1–20. (In Russ.).]
5. Поп В.П., Рукавицын О.А. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: перспективы и альтернативы, собственный опыт. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017; 4:46–69. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-46-69. [Pop V.P., Rukavitsyn O.A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: perspectives and alternatives, own experience. Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4:46–69. (In Russ.).]
6. Скворцова Ю.В., Шелихова Л.Н., Мякова Н.В., Биячурев Э.Р., Коновалов Д.М., Абрамов Д.С., Масчан М.А., Скоробогатова Е.В., Румянцев А.Г., Масчан А.А. Лимфоидные неоплазии после аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Случай развития вторичной лимфомы Ходжкина, дифференциальная диагностика с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием. Онкогематология 2017;12(2):54–61. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-54-61. [Skvortsova Yu.V., Shelikhova L.N., Myakova N.V., Biyachuev E.R., Kononov D.M., Abramov D.S., Maschan M.A., Skorobogatova E.V., Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Lymphoid neoplasia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A case of secondary Hodgkin's lymphoma, differential diagnosis with post-transplant lymphoproliferative disease. Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(2):54–61. (In Russ.).]
7. HLA Alleles Numbers [Electronic resource]: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> (appeal date 05.11.2020).
8. WMDA Database. [Electronic resource]: <https://share.wmda.info/display/WMDAREG/Database#/> (appeal date 04.11.2020).
9. Evseeva I., Foeken L., Madrigal A. The Role of Unrelated Donor Registries in HSCT. In: The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Eds. E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, N. Kroger. Switzerland: Springer Nature, 2019. P. 19–25.
10. Население России: численность, динамика, статистика [Электронный ресурс]: <http://www.statdata.ru/russia> (дата обращения 05.11.2020). [Population of Russia: number, dynamics, statistics [Electronic resource]: <http://www.statdata.ru/russia> (appeal date 04.11.2020). (In Russ.).]
11. Excoffier L., Slatkin M. Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. Mol Biol Evol 1995;12(5):921–7. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040269.
12. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis. Evolutionary Bioinformatics Online 2005;1:47–50.
13. Болдырева М.Н., Гуськова И.А., Богатова О.В., Янкевич Т.Э., Хромова Н.А., Тегак О.В., Ашраментова Л.А., Ишук М.В., Дубова Н.А., Ганичева Л.Л., Поздеева О.С., Балановская Е.В., Алексеев Л.П. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. II. Народы Европейской части. Иммунология 2006;4:198–202. [Boldyreva M.N., Guskova I.A., Bogatova O.V., Yankevich T.E., Khromova N.A., Tegako O.V., Ashramentova L.A., Ischuk M.V., Dubova N.A.A., Ganicheva L.L., Pozdeeva O.S., Balanovskaya E.V., Alekseev L.P. HLA-genetic diversity of the population of Russia and the CIS. II. Peoples of the European part. Immunologiya = Immunology 2006;4:198–202. (In Russ.).]
14. Поздеева О.С., Болдырева М.Н., Янкевич Т.Э., Алексеев Л.П. Гены гистосовместимости II класса в популяции удмуртов. Иммунология 2014;2:60–3. [Pozdeeva O.S., Boldyreva M.N., Yankevich T.E., Alekseev L.P. Class II histocompatibility genes in the Udmurt population. Immunologiya = Immunology 2014;2:60–3. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 01.11.2020. Принята в печать: 12.11.2020.

Article was received by the editorial staff: 01.11.2020. Accepted for publication: 12.11.2020.