

ЧАСТОТА И ПАРАМЕТРЫ НЕРАВНОВЕСНОГО СЦЕПЛЕНИЯ ДВУХЛОКУСНЫХ ГАПЛОТИПОВ *HLA-B~MICA* У РУССКИХ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Вавилов М.Н.^{1,2}, Сулова Т.А.^{1,2}, Бурмистрова А.Л.¹

¹ ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

² ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», г. Челябинск, Россия

Резюме. Ген *MICA* расположен в области МНС на хромосоме 6p21.33, приблизительно 46,4 т.п.н. центромерно по отношению к гену *HLA-B* и находятся в строгом неравновесном сцеплении со всем регионом МНС I класса. Существенный полиморфизм человеческого гена *MICA* и его расположение в регионе HLA делает его наиболее вероятным кандидатом на роль дополнительного локуса гистосовместимости из двух функциональных генов семейства MHC. Данные об особенностях распределения двухлокусных гаплотипов *HLA-B~MICA* дают возможность получать информацию об уровне вероятных расхождений в локусе *MICA* при потенциальном подборе пары «донор — реципиент» по классическим локусам HLA для неродственной трансплантации ГСТ. В ходе исследования было проведено иммуногенетическое типирование 100 доноров, состоящих в Регистре доноров стволовой клетки ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», русских по национальности. Типирование локуса *MICA*, проводили методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами на базовом разрешении. Типирование классического локуса *HLA-B* проводили методом NGS с использованием системы праймеров и программного обеспечения «HLA-Эксперт». Секвенирование проводили на приборе MiSeq с использованием набора реагентов MiSeq v2 (Illumina). Показатели неравновесного сцепления D, D', r и частоты двухлокусных гаплотипов *HLA-B~MICA* были рассчитаны с помощью специализированной программы для иммуногенетических исследований Arlequin 3.5. В результате исследования были установлены основные параметры неравновесного сцепления и частоты двухлокусных гаплотипов *HLA-B~MICA* у русских Челябинской области. Выявлены аллельные группы *HLA-B* образующие устойчивые пары с конкретными аллельными вариантами *MICA* (*HLA-B*07, B*08, B*13, B*14, B*27, B*37, B*38, B*47, B*48, B*49, B*50, B*52, B*55, B*56, B*57*). При подборе пары «донор — реципиент» для неродственной трансплантации у лиц с этими аллельными группами можно ожидать отсутствие несовпадений по локусу *MICA* при условии полного совпадения по локусу *HLA-B*. А также аллельные группы *HLA-B*, образующие высоко варьируемые гаплотипы *HLA-B~MICA* (*HLA-B*15, B*18, B*35, B*39, B*40, B*41, B*44 и B*51*) с повышенным риском несоответствия по генам *MICA*. Полученные закономерности могут быть использованы в практической работе для оценки вероятности несовпадения пары «донор — реципиент» по неклассическому локусу *MICA* при подборе потенциального донора стволовых клеток гематологическим больным на основании классических локусов HLA. Кроме того, данные могут быть востребованы специалистами в популяционных исследованиях.

Ключевые слова: популяционная иммуногенетика, HLA, MICA, русская популяция, гаплотипы, Региональный регистр доноров костного мозга

Адрес для переписки:

Вавилов Михаил Николаевич
ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»
454085, Россия, г. Челябинск, ул. Марченко, 7а, кв. 48.
Тел.: 8 (952) 508-90-84.
E-mail: vavlakhim@mail.ru

Address for correspondence:

Vavilov Mikhail N.
Chelyabinsk State University
454085, Russian Federation, Chelyabinsk, Marchenko str.,
7a, apt 48.
Phone: 7 (952) 508-90-84.
E-mail: vavlakhim@mail.ru

Образец цитирования:

М.Н. Вавилов, Т.А. Сулова, А.Л. Бурмистрова
«Частота и параметры неравновесного сцепления
двухлокусных гаплотипов *HLA-B~MICA* у русских
Челябинской области» // Российский иммунологический
журнал, 2022. Т. 25, № 2. С. 139-146.
doi: 10.46235/1028-7221-1134-FAP

© Вавилов М.Н. и соавт., 2022

For citation:

M.N. Vavilov, T.A. Suslova, A.L. Burmistrova “Frequency
and parameters of linkage disequilibrium of the two-locus
HLA-B~MICA haplotypes in Russians from Chelyabinsk
Region”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 2, pp. 139-146.
doi: 10.46235/1028-7221-1134-FAP

DOI: 10.46235/1028-7221-1134-FAP

FREQUENCY AND PARAMETERS OF LINKAGE DISEQUILIBRIUM OF THE TWO-LOCUS *HLA-B~MICA* HAPLOTYPES IN RUSSIANS FROM CHELYABINSK REGION

Vavilov M.N.^{a, b}, Suslova T.A.^{a, b}, Burmistrova A.L.^a

^a Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Station, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. *MICA* gene is located in the MHC region on chromosome 6p21.33, mapped ca. 46.4 kb centromeric to the *HLA-B* gene, being in strict linkage disequilibrium with MHC class I region. The sufficient polymorphism of human *MICA* gene and its location at the HLA region makes it a likely candidate locus for additional histocompatibility testing. The data on distribution of two-locus *HLA-B~MICA* haplotypes enable us to obtain information about the level of mismatches in the *MICA* locus when selecting suitable donor-recipient pair by conventional HLA loci for unrelated hematopoietic stem cell transplantation. We have performed immunogenetic typing of 100 donors of Russian Nationality from the Register of Stem Cell Donors at Chelyabinsk Regional Blood Bank. *MICA* genotyping was carried out by PCR tests with sequence-specific primers at basic resolution. Typing of the classical *HLA-B* locus was carried out by the NGS method using MiSeq instrument using a MiSeq v2 reagent kit (Illumina). Linkage disequilibrium indices D , D' , ρ , and the frequency of two-locus *HLA-B~MICA* haplotypes were calculated using Arlequin 3.5 software. As a result of this study, the main parameters of linkage disequilibrium and the frequency of two-locus *HLA-B~MICA* haplotypes were established for Russians from the Chelyabinsk region. *HLA-B* allelic groups have been identified that form stable pairs with specific *MICA* allelic variants (*HLA-B*07*, *B*08*, *B*13*, *B*14*, *B*27*, *B*37*, *B*38*, *B*47*, *B*48*, *B*49*, *B*50*, *B*52*, *B*55*, *B*56*, *B*57*). Moreover, we have revealed *HLA-B* allelic groups forming highly variable *HLA-B~MICA* haplotypes (*HLA-B*15*, *B*18*, *B*35*, *B*39*, *B*40*, *B*41*, *B*44* and *B*51*) with increased risk of mismatch for *MICA* genes. These results could be used in clinical practice in order to assess probability of the donor/recipient mismatch for non-classic *MICA* locus when selecting potential stem cell donors for hematological patients by HLA testing of classical loci. Moreover, these data could be demanded in population genetics.

Keywords: population immunogenetics, *HLA*, *MICA*, Russian population, haplotypes, Regional Bone Marrow Donor Registry

Введение

Одной из самых важных прикладных областей применения знаний о структуре и функциях генов главного комплекса гистосовместимости является аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (ГСК). Так, повышение степени соответствия HLA между донором и реципиентом является одним из наиболее важных путей снижения риска посттрансплантационных осложнений. Для снижения рисков осложнений в посттрансплантационных период необходимо совпадение пары «донор – реципиент» по меньшей мере по 5 классическим локусам HLA (*HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*). Но даже при соблюдении строгих условий соответствия пары «донор – реципиент» по 10 генам из 10, частота РТПХ остается довольно высокой (у 50% пациентов развивается острая РТПХ II-IV степени, до 35% острая РТПХ III-IV степени и от 40% до 50% хроническая РТПХ) [3]. Более высокая частота РТПХ при полностью HLA-совместимой

неродственной трансплантации по сравнению с родственной намекает на существование дополнительных локусов гистосовместимости, вносящих свой вклад в посттрансплантационные осложнения. Наиболее многообещающим кандидатом, расположенным в регионе MHC I, является *MICA*, один из генов семейства *MIC* [1, 3, 4, 10, 13].

На данный момент известно 7 локусов *MIC*, из которых только *MICA* и *MICB* кодируют белковые продукты и обладают существенным аллельным полиморфизмом [5, 8, 12]. Человеческий ген *MICA* является наиболее вероятным кандидатом на роль дополнительного локуса гистосовместимости из двух функциональных генов семейства *MIC*. Ген *MICA* имеет размер ~15,5 т.п.н., расположен в области MHC на хромосоме 6p21.33, приблизительно 46,4 т.п.н. центромерно по отношению к гену *HLA-B* и находятся в строгом неравновесном сцеплении со всем регионом MHC I класса. На сегодняшний день зарегистрировано

388 аллелей гена *MICA*, которые кодируют 192 варианта белковых продуктов [8].

Продуктом гена *MICA* является одноцепочечный (не зависящий от β 2-микроглобулина) гликопротеин клеточной поверхности, который активируется клеточным стрессом и является лигандом для активирующего рецептора NKG2D естественных киллеров. Распознавание молекулы *MICA* рецептором NKG2D позволяет иммунным клеткам идентифицировать и атаковать инфицированные или трансформированные клетки без необходимости экспрессии МНС класса I или распознавания антигена. Таким образом, взаимодействие *MICA*/NKG2D является эффективным механизмом иммунного надзора [4, 5, 12].

В связи с тем, что *MICA* представляет собой наиболее полиморфный неклассический локус HLA класса I, для *MICA* характерно наличие этнических и межпопуляционных различий в частотах генов, гаплотипов и параметрах неравновесного сцепления со всеми локусами входящими в регион HLA класса I, особенно это актуально для двухлокусных гаплотипов *HLA-B~MICA* [3, 8].

Популяционные особенности распределения частот генов и гаплотипов *MICA*, а также параметры их неравновесного сцепления с ближайшими локусами HLA у основных народов России до настоящего времени остаются мало изученными [8, 9]. Однако данные о популяционных особенностях в распределении генов *MICA* в различных регионах России могут быть востребованы при создании Российского Регистра доноров стволовой клетки. А данные о частотах двухлокусных гаплотипов *HLA-B~MICA* могут быть использованы для оценки уровня вероятных расхождений в локусе *MICA* при подборе пары «донор – реципиент» по классическим локусам HLA, способствуя разработке персонализированных подходов к терапии онкогематологических пациентов.

Цель исследования – вычислить частоту и параметры неравновесного сцепления двухлокусных гаплотипов *HLA-B~MICA* в популяции русских Челябинской области.

Материалы и методы

В исследование вошли 100 потенциально здоровых, случайно выбранных неродственных, постоянно проживающих на территории Челябинской области доноров, состоящих в Регистре доноров стволовой клетки ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», русских по национальности. Принадлежность к определенной этнической группе определялась по официальным документам и данным генеалогического анамнеза в трех поколениях согласно рекомендациям 8-го Международного Уоркшопа 1980 года.

Иммуногенетическое типирование локуса *MICA* осуществляли методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами (Single Specific Primer-Polymerase Chain Reaction, PCR-SSP) на базовом разрешении [11].

Типирование HLA-B проводили методом NGS с использованием системы праймеров «HLA-Эксперт» согласно инструкции производителя (ДНК-технология, Москва, Россия). Анализ последовательности генов HLA-B проводили методом ПЦР-амплификации экзонов 2, 3, 4 и фланкирующих интронных областей. Библиотеки для секвенирования готовили с помощью набора «HLA-Эксперт», реакции включали 1-5 нг геномной ДНК (Protrans DNA BOX 500, Германия). Секвенирование проводили на приборе MiSeq с использованием набора реагентов MiSeq v2 (500 циклов) (Illumina). Анализ данных первичной последовательности проводили с использованием программного обеспечения «HLA-Эксперт». Аллели были обозначены и аннотированы с использованием программного обеспечения собственной разработки и базы данных IMGT/HLA.

С помощью компьютерной программы Arlequin 3.5 [2, 6] была рассчитана частота гаплотипов (HF – haplotype frequency) и параметры неравновесного сцепления (D , D' , χ^2) и степень достоверности полученных значений P-values (достоверность при $p \leq 0,05$).

Для визуального представления характера межпопуляционных различий на основе частот двухлокусных гаплотипов в программе PAST (версия 2.17) было произведено построение графика рассеяния методом многомерного шкалирования (Multidimensional scaling – MDS) по двум осям [7].

Материалом для сравнительного популяционного исследования послужили частоты гаплотипов *HLA-B~MICA* у русских Челябинской области и 23 мировых популяций из международной базы данных The Allele Frequency Net Database (AFND) (<http://www.allelefrequencies.net>) [9].

Результаты и обсуждение

Анализируя результаты вычисления основных параметров неравновесного сцепления и частот двухлокусных гаплотипов *HLA-B~MICA* у русских Челябинской области, представленные в таблице 1, можно выделить некоторые закономерности. Основная часть гаплотипов *HLA-B~MICA* характеризуется высокими показателями неравновесного сцепления и представляет собой единственный устойчивый вариант сочетания аллельного семейства *HLA-B* и конкретного аллельного варианта *MICA*. Так, аллельные группы *HLA-B*07*, *B*08*, *B*13*, *B*14*, *B*27*, *B*37*, *B*38*, *B*47*, *B*48*, *B*49*, *B*50*, *B*52*, *B*55*, *B*56*, *B*57*

ТАБЛИЦА 1 ДВУХЛОКУСНЫЕ ГАПЛОТИПЫ HLA-B~MICA У РУССКИХ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

TABLE 1. TWO-LOCUS HLA-B~MICA HAPLOTYPES IN RUSSIANS FROM THE CHELYABINSK REGION

Аллельные группы Allelic groups HLA-B*	Галлотип Haplotype HLA-B~MICA	Количество* Number n	Частота галлотипа Haplotype frequency (Hf), %	Неравновесное сцепления D' ^{***} Linkage disequilibrium D'	Уровень значимости, p Level of significance, p
	B*07:02~MICA*008	29	14,5	1	<<0,001
	B*08:01~MICA*008	13	6,5	1	<<0,001
	B*13:02~MICA*008	12	6	1	<<0,001
	B*14:02~MICA*011	3	1,5	1	<<0,001
B*15	B*15:01~MICA*010	18	9	1	<<0,001
	<i>B*15:16~MICA*002</i>	<i>1</i>	<i>0,5</i>	<i>1</i>	<i>0,022</i>
	<i>B*15:24~MICA*010</i>	<i>1</i>	<i>0,5</i>	<i>1</i>	<i>0,002</i>
B*18	B*18:01~MICA*018	9	4,5	0,895	<<0,001
	B*18:03~MICA*018	1	0,5	1	<<0,001
	<i>B*18:01~MICA*002</i>	<i>1</i>	<i>0,5</i>	<i>-0,38</i>	<i>0,595</i>
	B*27:05~MICA*007	12	6	1	<<0,001
B*35	B*35:01~MICA*002	16	8	0,930	<<0,001
	<i>B*35:03~MICA*002</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>0,405</i>	<i>0,061</i>
	<i>B*35:01~MICA*016</i>	<i>1</i>	<i>0,5</i>	<i>1</i>	<i>0,001</i>
	<i>B*35:03~MICA*009:01</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>0,459</i>	<i>0,001</i>
	B*37:01~MICA*008	3	1,5	1	0,021
	B*38:01~MICA*002	4	2	1	<<0,001
B*39	B*39:01~MICA*002	6	3	0,830	<<0,001
	B*39:06~MICA*002	1	0,5	1	0,022
	<i>B*39:01~MICA*007</i>	<i>1</i>	<i>0,5</i>	<i>0,078</i>	<i>0,442</i>
B*40	B*40:01~MICA*008	6	3	1	0,001
	B*40:02~MICA*027	3	1,5	1	<<0,001
	<i>B*40:02~MICA*048</i>	<i>1</i>	<i>0,5</i>	<i>1</i>	<i><<0,001</i>
B*41	B*41:01~MICA*004	1	0,5	0,462	0,017
	B*41:02~MICA*004	5	2,5	1	<< 0,001
	<i>B*41:01~MICA*008</i>	<i>1</i>	<i>0,5</i>	<i>0,213</i>	<i>0,690</i>
B*44	B*44:02~MICA*008	7	3,5	1	<<0,001
	<i>B*44:05~MICA*008</i>	<i>1</i>	<i>0,5</i>	<i>1</i>	<i>0,186</i>
	<i>B*44:03~MICA*004</i>	<i>6</i>	<i>3</i>	<i>1</i>	<i><<0,001</i>

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Аллельные группы Allelic groups HLA-B*	Гаплотип Haplotype HLA-B~MICA	Количество* Number n	Частота гаплотипа Haplotype frequency (Hf), %	Неравновесное сцепления D'*** Linkage disequilibrium D'	Уровень значимости, p Level of significance, p
	<i>B*47:01~MICA*008</i>	1	0,5	1	0,186
	<i>B*48:01~MICA*del</i>	1	0,5	1	<<0,001
	<i>B*49:01~MICA*004</i>	2	1	1	<<0,001
	<i>B*50:01~MICA*009:02</i>	2	1	1	<<0,001
B*51	<i>B*51:01~MICA*009:01</i>	8	4	0,584	<<0,001
	<i>B*51:01~MICA*006</i>	2	1	1	<<0,001
	<i>B*51:01~MICA*007</i>	1	0,5	0,007	0,919
	<i>B*51:01~MICA*049</i>	2	1	1	<<0,001
	<i>B*52:01~MICA*009:01</i>	5	2,5	1	<<0,001
	<i>B*55:01~MICA*012</i>	1	0,5	1	<<0,001
	<i>B*56:01~MICA*002</i>	1	0,5	1	0,022
	<i>B*57:01~MICA*017</i>	7	3,5	1	<<0,001
Сумма частот наиболее вероятных гаплотипов **** Sum of frequencies of the most probable haplotypes ****		180	90		
Сумма частот маловероятных гаплотипов***** Sum of frequencies of hardly probable haplotypes*****		20	10		

Примечание. * – аллельные группы *HLA-B* с наибольшим разнообразием вариантов гаплотипов; ** – количество положительных индивидуумов; *** – нормированное неравновесное сцепление; **** – сумма самых устойчивых сочетаний двухлокусных гаплотипов *HLA-B~MICA* внутри аллельных групп *HLA-B*; ***** – сумма всех остальных гаплотипов, отражает общую вероятность миссмачей при трансплантации ГСК.

Note. *, *HLA-B* allelic groups with the highest diversity of haplotype variants; **, number of positive individuals; ***, normalized linkage disequilibrium; ****, the sum of the most stable combinations of two-locus *HLA-B~MICA* haplotypes within *HLA-B* allelic groups; *****, the sum of all other haplotypes reflects the overall probability of mismatches during HSC transplantation.

образуют устойчивые пары с конкретными аллельными вариантами *MICA* и при подборе пары «донор – реципиент» для неродственной трансплантации можно ожидать отсутствие несовпадений по локусу *MICA* при условии полного совпадения по локусу *HLA-B*.

Для аллельных групп *HLA-B*15*, *B*18*, *B*35*, *B*39*, *B*40*, *B*41*, *B*44*, *B*51* характерно наличие помимо одного или двух самых устойчивых и ожидаемых вариантов сочетания *HLA-B~MICA*, еще и непредсказуемых и мало сцепленных сочетаний гаплотипов. Так, аллельная группа *HLA-B*15* в 19 гаплотипах встречается с *MICA*010* и толь-

ко один гаплотип представлен нетипичным сочетанием *B*15:16~MICA*002*. Похожая ситуация наблюдается для *HLA-B*18* и *HLA-B*35*. *HLA-B*18* в 10 гаплотипах сцеплен с *MICA*018* и только один гаплотип образован с аллельным вариантом *MICA*002*, Сочетание *B*35~MICA*002* встречается в 18 случаях и только 3 гаплотипа образованы аллельными вариантами *MICA*016* и *MICA*009:01*.

В аллельных группах *B*39* и *B*41* соотношение устойчивых и не устойчивых гаплотипов 7 против 1 и 6 против 1 соответственно. Наибольшая неоднозначность в формировании гаплоти-

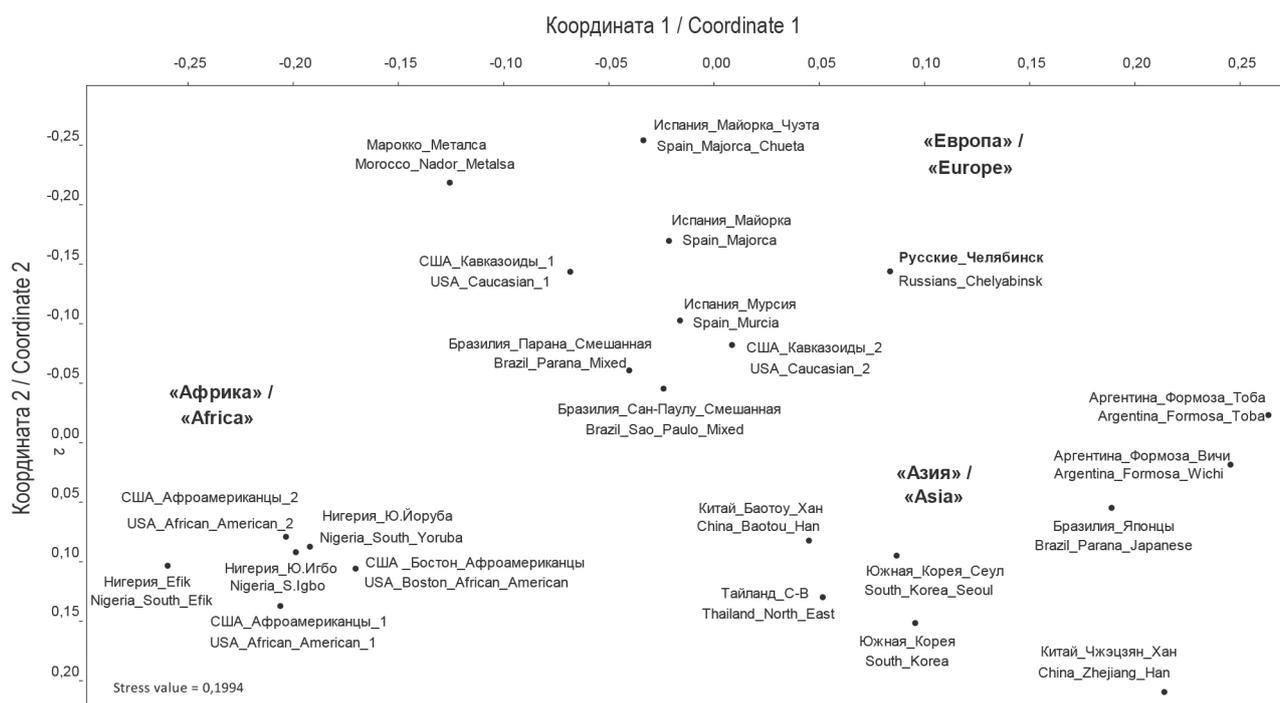


Рисунок 1. Многомерное шкалирование в двух измерениях на основании частот двухлокусных гаплотипов HLA-B~MICA 23-х популяций

Примечание. Диаграмма построена в программе PAST (версия 2.17) на основании частот двухлокусных гаплотипов HLA-B~MICA 23 популяций, при помощи метода многомерного шкалирования по двум осям (MDS). В качестве критерия оценки точности полученного графического изображения MDS использовали меру Stress value = 0,1994 (от 0.4 – низкий до 0.0 – идеальный). Мировые популяции, вошедшие в сравнительное исследование (в скобках указаны размер выборки, автор исследования и год): «Африка»: Нигерия Эфик (32, Tian W., 2002), Нигерия Ю. Игбо (46, Tian W., 2002), Нигерия Ю. Йоруба (74, Tian W., 2002), США Афроамериканцы 1 (201, Zhang Y., 2002), США Афроамериканцы 2 (39, Tian W., 2002), США Бостон Афроамериканцы (60, Tian W., 2002); «Европа»: США Кавказоиды 1 (242, Petersdorf E.W., 1998), США Кавказоиды 2 (103, Zhang Y., 2000), Марокко Металса (82, Piantatelli D., 2001), Испания Майорка (165, Cambra A., 2008), Испания Мурсия (154, Lucas D., 2007), Испания Майорка Чуэта (95, Cambra A., 2009); «Азия»: Бразилия Японцы (190, de Alencar J.B., 2017), Китай Баоту Хань (104, Tian W., 2009), Китай Чжэцзян Хань (100, Zhu F., 2008), Южная Корея (199, Pyo C.-W., 2003), Южная Корея, Сеул (139, Sohn Y.-H., 2009), Северо-Восток Таиланда (255, Romphruk A.V., 2000); «Другие»: Аргентина Формоза Тоба (94, Zhang Y., 2002), Аргентина Формоза Вичи (42, Zhang Y., 2002), Бразилия Парана Смешанная (201, Visentainer J.E.L., 2011), Бразилия Сан-Паулу Смешанная (200, Marin M.L.C., 2001).

Figure 1. Multivariate scaling in two dimensions based on the frequencies of two-locus HLA-B~MICA haplotypes of 23 populations. Note. The diagram was built in the PAST program (version 2.17) based on the frequencies of the two-locus HLA-B~MICA haplotypes of 23 populations, using the method of Multidimensional scaling (MDS). Stress value = 0.1994 (from 0.4 – low to 0.0 – ideal).

World populations included in the comparative study (in parentheses are the sample size, the author of the study and the year): "Africa": Nigeria Efik (32, Tian W., 2002), Nigeria Y. Igbo (46, Tian W., 2002), Nigeria Yu Yoruba (74, Tian W., 2002), US African American 1 (201, Zhang Y., 2002), US African American 2 (39, Tian W., 2002), US Boston African American (60, Tian W., 2002); "Europe": US Caucasians 1 (242, Petersdorf E.W., 1998), US Caucasians 2 (103, Zhang Y., 2000), Morocco Metalsa (82, Piantatelli D., 2001), Spain Mallorca (165, Cambra A., 2008), Spain Murcia (154, Lucas D., 2007), Spain Mallorca Chueta (95, Cambra A., 2009); "Asia": Brazil Japanese (190, de Alencar J.B., 2017), China Baotou Han (104, Tian W., 2009), China Zhejiang Han (100, Zhu F., 2008), South Korea (199, Pyo C.-W., 2003), South Korea, Seoul (139, Sohn Y.-H., 2009), Northeast Thailand (255, Romphruk A.V., 2000); "Others": Argentina Formosa Toba (94, Zhang Y., 2002), Argentina Formosa Vichi (42, Zhang Y., 2002), Brazil Parana Mixed (201, Visentainer J.E.L., 2011), Brazil São Paulo Mixed (200, Marin M.L.C., 2001)

пов наблюдается в группах *B*44* и *B*51*. *B*44* в 8 случаях имеет устойчивую связь с *MICA*008* и в 6 случаях встречается с *MICA*004*. В гаплотипах с *B*51* 8 гаплотипов образованы за счет сочетания с *MICA*009:01* и 5 гаплотипов образуются за счет различных *MICA*: *MICA*006*, *MICA*007* и *MICA*049*.

В общей сложности до 10 процентов гаплотипов представляют собой маловероятные сочетания. Именно подобные непредсказуемые сочетания могут представлять потенциальную угрозу посттрансплантационных осложнений при неродственной трансплантации ГСТ. Наши данные хорошо согласуются с исследованиями,

где утверждается, что из-за высокой степени сцепленности локуса *MICA* с *HLA-B* до 88% пар «донор – пациент», подобранных по 5 классическим локусам HLA (10/10), также подходят и по *MICA* [3].

В совокупности наши результаты предполагают возможность внедрить выборочное предтрансплантационное типирование по генам *MICA* только для лиц, находящихся в группе риска, обладающих *HLA-B* с повышенной вариабельностью гаплотипов *HLA-B~MICA*. Что облегчает нахождение полностью совпадающего по генам *MICA* донора, при условии полного совпадения по классическим локусам HLA. Применение данного подхода может быть прямым средством снижения частоты как острой, так и хронической РТПХ.

Следующим этапом нашего исследования было попытаться выявить наличие межпопуляционных закономерностей в частотах гаплотипов *HLA-B~MICA*.

Для оценки межпопуляционного разнообразия в частотах гаплотипов *HLA-B~MICA* было произведено построение графика рассеяния на основе частот двухлокусных гаплотипов с 23 мировыми популяциями методом MDS (рис. 1).

На рисунке 1 мы видим, что популяции африканского происхождения, популяции азиатского происхождения и популяции европейского происхождения формируют довольно выраженные кластеры в соответствии с географическим регионом их происхождения. Данный факт позволяет предположить, что существующие различия носят не случайный характер, а основаны на род-

стве популяций, указывая на регион происхождения предковых популяций.

Это позволяет утверждать, что существующие региональные закономерности в частотах гаплотипов, необходимо учитывать при подборе донора.

Заключение

Хотя вопрос о причине аллельного разнообразия локусов MICA до сих пор остается открытым, нет сомнений, что полиморфизм данных генов может играть определенную роль в отторжении аллотрансплантата [1, 3, 4, 10, 13], осложняя тем самым подбор доноров для пересадки органов и тканей. Совместимость пары «донор – реципиент» по MICA помогает осуществить более точный и специфический подбор доноров нуждающихся в неродственной пересадке ГСТ, снижая риск отторжения трансплантата по неклассическим локусам HLA [1, 3, 4, 10, 13].

Располагая данными о частотах гаплотипов *HLA-B~MICA* в конкретной этнической группе можно выделить группу лиц с определенными аллельными вариантами *HLA-B* с повышенным риском несовпадения по *MICA* при подборе пары «донор – реципиент». Это дает возможность для персонализированного подхода как в подборе донора для ГСТ, так и для отслеживания посттрансплантационных осложнений. Кроме того, полученные данные могут служить группой сравнения для проведения научно-исследовательских работ по направлению «HLA и заболевания», а также могут быть востребованы специалистами в популяционных исследованиях.

Список литературы / References

1. Anderson E., Grzywacz B., Wang H., Wang T., Haagenson M., Spellman S., Blazar B.R., Miller J.S., Verneris M.R. Limited role of MHC class I chain-related gene a (MICA) typing in assessing graft-versus-host disease risk after fully human leukocyte antigen-matched unrelated donor transplantation. *Blood*, 2009, Vol. 114, no. 21, pp. 4753-4754.
2. Arlequin: An Integrated Software for Population Genetics Data Analysis [cmpg.unibe.ch]. Arlequin ver 3.5.2.2 [released on 02.08.2015; date of access May 2022]. Available at: <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/>.
3. Carapito R., Jung N., Kwemou M., Untrau M., Michel S., Pichot A., Giacometti G., Macquin C., Ilias W., Morlon A., Kotova I., Apostolova P., Schmitt-Graeff A., Cesbron A., Gagne K., Oudshoorn M., Holt B., Labalette M., Spierings E., Picard C., Loiseau P., Tamouza R., Toubert A., Parissiadis A., Dubois V., Lafarge X., Maumy-Bertrand M., Bertrand F., Vago L., Ciceri F., Paillard C., Querol S., Sierra J., Fleischhauer K., Nagler A., Labopin M., Inoko H., Borne P., Kuball J., Ota M., Katsuyama Y., Michallet M., Lioure B., Latour R.P., Blaise D., Cornelissen J.J., Yakoub-Agha I., Claas F., Moreau P., Milpied N., Charron D., Mohty M., Zeiser R., Socié G., Bahram S. Matching for the nonconventional MHC-I MICA gene significantly reduces the incidence of acute and chronic GVHD. *Blood*, 2016, Vol. 128, no. 15, pp. 1979-1986.
4. Chen D., Gyllensten U. MICA polymorphism: biology and importance in cancer. *Carcinogenesis*, 2014, Vol. 35, no. 12, pp. 2633-2642.
5. Collins R.W.M. Human MHC class I chain related (MIC) genes: Their biological function and relevance to disease and transplantation. *Eur. J. Immunogenet.*, 2004, Vol. 31, no. 3, pp. 105-114.
6. Excoffier L., Lischer H.E.L. Arlequin suite ver 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol. Ecol. Resour.*, 2010, Vol. 10, no. 3, pp. 564-567.

7. Hammer Ø., Harper D.A.T., Ryan P.D. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontol. Electron.*, 2001, Vol. 4, no. 1, pp. 1-9.
8. HLA Alleles Numbers [HLA.Alleles.org]. Nomenclature HLA; 2022 [Date of access May 2022]. Available at: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>.
9. MIC » MIC-HLA Association Frequency Search [allelefrequencies.net]. Allele Frequency Net Database; [Date of access May 2022]. Available at: <http://www.allelefrequencies.net/mic6001a.asp>.
10. Parmar S., del Lima M., Zou Y., Patah P.A., Liu P., Cano P., Rondon G., Pessoa S., Padua Silva L., Qazilbash M.H., Hosing C., Popat U., Kebriaei P., Shpall E.J., Giralt S., Champlin R.E., Stastny P., Fernandez-Vina M. Donor-recipient mismatches in MHC class I chain-related gene a in unrelated donor transplantation lead to increased incidence of acute graft-versus-host disease. *Blood*, 2009, Vol. 114, no. 14, pp. 2884-2887.
11. Rees M.T., Downing J., Darke C. A typing system for the Major Histocompatibility Complex class I chain related genes A and B using polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *Genet. Test.*, 2005, Vol. 9, no. 2, pp. 93-110.
12. Stastny P. Introduction: MICA/MICB in Innate Immunity, Adaptive Immunity, Autoimmunity, Cancer, and in the immune response to transplants. *Hum. Immunol.*, 2006, Vol. 67, no. 3, pp. 141-144.
13. Warren E.H., Zhang X.C., Li S., Fan W., Storer B.E., Chien J.W., Boeckh M.J., Zhao L.P., Martin P.J., Hansen J.A. Effect of MHC and non-MHC donor/recipient genetic disparity on the outcome of allogeneic HCT. *Blood*, 2012, Vol. 120, no. 14, pp. 2796-2806.

Авторы:

Вавилов М.Н. – аспирант кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»; биолог лаборатории иммунологических исследований ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», г. Челябинск, Россия

Суслова Т.А. – к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»; заведующая лабораторией иммунологических исследований ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», г. Челябинск, Россия

Бурмистрова А.Л. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Authors:

Vavilov M.N., Postgraduate Student, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University; Biologist, Laboratory of Immunological Testing, Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Station, Chelyabinsk, Russian Federation

Suslova T.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University; Head, Laboratory of Immunological Testing, Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Station, Chelyabinsk, Russian Federation

Burmistrova A.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 15.05.2022
Принята к печати 29.05.2022

Received 15.05.2022
Accepted 29.05.2022