

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Кузьмич Е. В.¹, Павлова И. Е.¹, Хамаганова Е. Г.², Кузьмина Е. П.², Кудинова Э. Е.³, Бубнова Л. Н.¹

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГРАММЫ HAPLOSTATS ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ HLA-ГЕНОТИПА

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», 191024, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, 125167, Москва, Россия;

³ГБУ Ростовской области «Станция переливания крови», 344037, Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Программа HaploStats позволяет определить наиболее вероятный HLA-генотип в формате высокого разрешения на основании результатов HLA-типирования низкого уровня разрешения и этнической принадлежности, что может быть важным для более точной оценки степени гистосовместимости пары донор-реципиент и профиля анти-HLA антител у реципиентов органного трансплантата.

Цель - оценка точности прогнозирования HLA-генотипов с помощью программы HaploStats.

Материал и методы. В исследование включены 119 жителей Северо-Западного и 120 жителей Южного Федеральных округов России, русских согласно самоопределению. Высокоразрешающее HLA-типирование выполнено методом секвенирования нового поколения. Полученные результаты преобразовывались в эквиваленты низкого разрешения для ввода в программу HaploStats. Прогнозирование наиболее вероятного HLA-генотипа в формате высокого разрешения осуществлялось программой HaploStats с учетом этничности обследованных лиц (кавказоиды).

Результаты. Более высокая точность прогнозирования HLA-генотипов отмечалась при введении в HaploStats данных низкоразрешающего HLA-типирования генов HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1. Применение в качестве исходных данных результатов типирования генов HLA-A, -B, -DRB1 снижало точность прогнозирования. Для русских Северо-Западного Федерального округа доля безошибочных результатов уменьшалась с 58,0% до 41,2% ($p=0,01$), для русских Южного Федерального округа – с 47,5% до 26,7% ($p=0,001$). Точность прогнозирования вероятных HLA-генотипов для русских Северо-Западного Федерального округа несколько выше, чем для русских Южного Федерального округа. Если в качестве исходных данных применялись результаты HLA-типирования низкого уровня разрешения генов HLA-A, -B, -DRB1, выявленные различия статистически достоверны (41,2% против 26,7%, $p=0,02$). При прогнозировании наиболее вероятных HLA-генотипов на основе данных HLA-типирования низкого уровня разрешения генов HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 различия не достигали уровня статистической значимости (58,0% против 47,5%, $p=0,12$).

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали недостаточную точность прогнозирования HLA-генотипов с помощью программы HaploStats для русских популяций. Этот факт может объясняться несоответствием иммуногенетических характеристик русских и эталонных панелей HLA-гаплотипов, используемых программой HaploStats.

Ключевые слова: донор; гистосовместимость; органная трансплантация; HaploStats; HLA-гаплотип; HLA-генотип; HLA-типирование

Для цитирования: Кузьмич Е. В., Павлова И. Е., Хамаганова Е. Г., Кузьмина Е. П., Кудинова Э. Е., Бубнова Л. Н. Применение программы HaploStats для прогнозирования HLA-генотипа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (10): 530-535.

DOI: <https://doi.org/10.51620-0869-2084-2024-69-10-530-535>

Для корреспонденции: Кузьмич Елена Витальевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник НИИ иммунологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА»; e-mail: yelenakuzmich@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 21.08.2024

Принята к печати 02.09.2024

Опубликовано 01.10.2024

Kuzmich E. V.¹, Pavlova I. E.¹, Khamaganova E. G.², Kuzminova E. P.², Kudinova E. E.³, Bubnova L. N.¹

APPLICATION OF THE HAPLOSTATS PROGRAM FOR HLA-GENOTYPE PREDICTION

¹Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, 191024, St. Petersburg, Russian Federation;

²National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation;

³Blood Transfusion Station of Rostov Region, 344037, Rostov-on-Don, Russian Federation

Background. The HaploStats allows the determination of the most likely high-resolution HLA genotype based on low-resolution HLA typing and ethnicity, which may be important for a more accurate assessment of the donor-recipient histocompatibility and the anti-HLA antibody profile in organ transplant recipients.

Aim. To evaluate the accuracy of HLA genotype prediction using the HaploStats.

Material and methods. 119 residents of the North-Western and 120 residents of the Southern regions of Russia, Russians according to self-determination, were included in the study. High-resolution HLA typing was performed by next generation sequencing. The obtained results were converted into low-resolution equivalents for input into the HaploStats. Prediction of the most likely high-resolution HLA-genotype was performed by the HaploStats taking into account the ethnicity (Caucasoid).

Results. Higher accuracy of HLA-genotype prediction was observed when low-resolution HLA typing of HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 genes were entered into the HaploStats. Using HLA-A, -B, -DRB1 gene typing as input data reduced the accuracy of prediction. For Russians of the Northwestern region, the correct results decreased from 58.0% to 41.2% ($p=0.01$), for Russians of the Southern region – from 47.5% to 26.7% ($p=0.001$). The accuracy of predicting probable HLA-genotypes for Russians of the Northwestern region was a bit higher than for Russians of the Southern region. If low-resolution typing of HLA-A, -B, -DRB1 genes was used as initial data, the differences were statistically significant (41.2% vs. 26.7%, $p=0.02$). If low-resolution typing of HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 genes was used, the differences were not statistically significant (58.0% vs. 47.5%, $p=0.12$).

Conclusion. The results of the study demonstrated insufficient accuracy of HLA-genotype prediction using the HaploStats for Russians. This fact can be explained by the discrepancy between the immunogenetic characteristics of Russians and reference panels of HLA-haplotypes used by the HaploStats.

Key words: donor; HaploStats; histocompatibility; HLA-genotype; HLA-haplotype; HLA-typing; organ transplantation

For citation: Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Khamaganova E.G., Kuzminova E.P., Kudinova E.E., Bubnova L. N. Application of the Haplostats program for HLA-genotype prediction. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024;69 (10): 530-535 (in Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.51620-0869-2084-2024-69-10-530-535>

For correspondence: Kuzmich E.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; e-mail: yelenakuzmich@gmail.com

Information about authors:

Kuzmich E.V., <https://orcid.org/0000-0003-0489-1763>;

Pavlova I.E., <https://orcid.org/0000-0001-7756-4902>;

Khamaganova E.G., <https://orcid.org/0000-0002-0110-3314>;

Kuzminova E.P., <https://orcid.org/0000-0001-9473-4774>;

Kudinova E.E., <https://orcid.org/0000-0001-7407-9864>;

Bubnova L.N., <https://orcid.org/0000-0002-6690-3742>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 21.08.2024

Accepted 02.09.2024

Published 01.10.2024

Введение. Комплекс иммуногенетических исследований, выполняемый при планировании органной трансплантации, включает HLA-типирование (определение лейкоцитарных антигенов человека, Human Leucocyte Antigens – HLA) реципиента и донора, определение анти-HLA антител и индивидуальную перекрёстную пробу на совместимость (Crossmatch). Согласно Стандартам Европейской федерации иммуногенетики (European Federation for Immunogenetics – EFI), обязательным условием проспективного обследования донора и реципиента является типирование антигенов HLA-A, -B и -DR. Необходимость исследования дополнительных локусов определяется национальными нормативными актами. Перед проведением трансплантации для реципиента и живого донора должно быть выполнено подтверждающее HLA-типирование [1].

В настоящее время для реципиентов и доноров органного трансплантата наиболее часто проводится типирование низкого уровня разрешения генов HLA-A, -B и -DRB1 с помощью методов полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных праймеров (PCR-SSP) или сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб (PCR-SSOP) [2]. Однако результаты ряда исследований демонстрируют, что HLA-типирование высокого уровня разрешения и более широкий спектр типлируемых HLA-генов значительно повышают точность оценки степени гистосовместимости пары донор-реципиент и выявления донор-специфических анти-HLA антител [2-6].

Недостаточно широкое применение методов HLA-типирования высокого уровня разрешения в области

органной трансплантации объясняется большей длительностью выполнения исследований, стоимостью, трудоёмкостью, необходимостью специального оборудования (генетические анализаторы – секвенаторы). Для тех случаев, когда HLA-типирование методом секвенирования недоступно, существует возможность применения компьютерных программ, разработанных для прогнозирования наиболее вероятных HLA-генотипов индивидуумов на уровне высокого разрешения. Подобные программы могут использоваться со следующими целями: оценка потенциального наличия донор-специфических анти-HLA антител (ДСА) для проведения виртуального кроссматча и принятия решения о необходимости предоперационной терапии; анализ соответствия доноров и реципиентов на эпитоном уровне для более эффективного распределения донорских органов; стратификация пациентов по риску развития донор-специфических анти-HLA антител (ДСА) de novo и неблагоприятному исходу трансплантации [6].

Программное обеспечение HaploStats, созданное группой биоинформатики Национальной программы донорства костного мозга США (National Marrow Donor Program, NMDP), позволяет прогнозировать наиболее вероятный HLA-генотип индивидуума (комбинация двух HLA-гаплотипов) в формате высокого разрешения на основании результатов HLA-типирования низкого уровня разрешения и этнической принадлежности [7]. HaploStats использует эталонные панели частот HLA-гаплотипов для 21 этнической группы, установленные в результате обследования потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток NMDP [8].

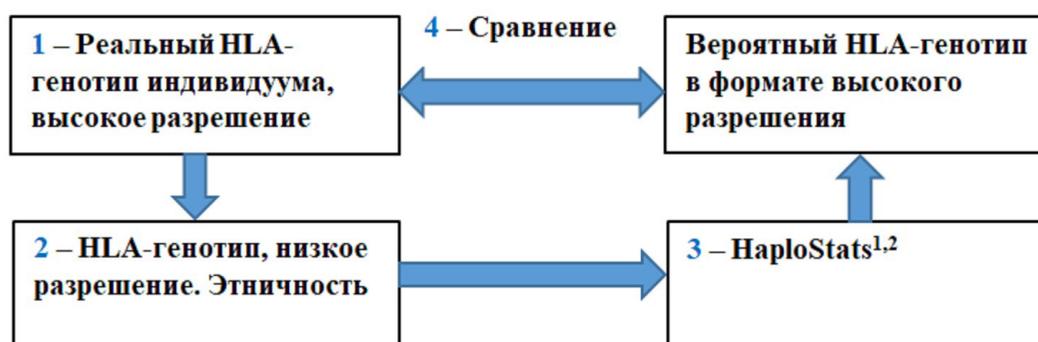
Цель исследования - оценка точности прогнозирования HLA-генотипов с помощью программы HaploStats.

Материал и методы. В исследование включены 119 жителей Северо-Западного и 120 жителей Южного Федеральных округов (ФО) России, русских согласно самоопределению. HLA-типирование высокого/аллельного уровня разрешения выполнено с помощью метода секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) с использованием реактивов производства GenDx (Нидерланды). Полученные результаты преобразовывались в эквиваленты низкого разрешения.

HLA-типирование низкого уровня разрешения - определение принадлежности к группе HLA-аллелей, которой соответствует конкретный HLA-антиген.

HLA-типирование высокого уровня разрешения - определение принадлежности к подгруппе HLA-аллелей, кодирующих идентичную аминокислотную последовательность в пределах антигенсвязывающего сайта [1].

В программу HaploStats вводились следующие исходные данные: *HLA-A, -B, -DRB1* или *HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1* на уровне низкого разрешения. Прогнозирование наиболее вероятного HLA-генотипа на уровне высокого разрешения осуществлялось программой HaploStats с учётом этничности индивидуумов (Европеоидная раса, Caucasoids). Вероятный HLA-генотип сопоставлялся с реальным. Оценка совпадения HLA-генотипов проводилась в соответствии с определением HLA-типирования высокого уровня разрешения [1]. Алгоритм исследования представлен на рисунке.



Алгоритм исследования.

¹Метод 1. В программу HaploStats вводятся результаты низкоразрешающего типирования генов *HLA-A, -B, -DRB1*.

²Метод 2. В программу HaploStats вводятся результаты низкоразрешающего типирования генов *HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1*.

Сравнительный анализ результатов, полученных для двух обследованных когорт, выполнен с помощью точного теста Фишера с применением программного обеспечения СТАТИСТИКА 10.

Результаты. На первом этапе исследования проанализирована точность вероятных HLA-генотипов, определённых HaploStats на основе данных HLA-

типирования низкого уровня разрешения генов *HLA-A, -B, -DRB1*. Для популяции русских Южного ФО вероятные HLA-генотипы совпадали с реальными результатами высокоразрешающего HLA-типирования в 26,7% случаев, ошибки имели место в 73,3% случаев. Несовпадение по одному HLA-аллелю отмечалось в 33,3%, по 2 и более HLA-аллелям - в 40% случаев (табл. 1).

Таблица 1

Точность прогнозирования HLA-генотипов на основе данных HLA-типирования низкого уровня разрешения генов *HLA-A, -B, -DRB1*

Совпадение реального и вероятного HLA-генотипов	Русские - жители Северо-Западного ФО России, n=119		Русские - жители Южного ФО России, n=120	
	Количество	%	Количество	%
Отсутствие несовпадений	49	41,2	32	26,7
Наличие несовпадений, из них:	70	58,8	88	73,3
1 HLA-аллель	32	26,9	40	33,3
2 HLA-аллеля	21	17,6	30	25,0
3 HLA-аллеля	10	8,4	9	7,5
4 HLA-аллеля	4	3,4	6	5,0
5 HLA-аллелей	2	1,7	2	1,7
7 HLA-аллелей	0	0	1	0,8
8 HLA-аллелей	1	0,8	0	0
Несовпадение по аллелям генов:				
<i>HLA-A</i>	7	5,1	10	6,0
<i>HLA-B</i>	31	22,5	31	18,5
<i>HLA-C</i>	39	28,2	60	35,7
<i>HLA-DRB1</i>	37	26,8	37	22,0
<i>HLA-DQB1</i>	24	17,4	30	17,8
Число несовпадающих аллелей всего	138	100	168	100

Наиболее часто наблюдались ошибки определения *HLA-C* аллелей - 35,7% случаев. Для популяции русских Северо-Западного ФО вероятные HLA-генотипы совпадали с реальными результатами высокоразрешающего HLA-типирования в 41,2% случаев, ошибки наблюдались в 58,8% случаев. Несовпадение по одному HLA-аллелю имело место в 26,9%, по двум и более HLA-аллелям - в 31,9% случаев. Наиболее распространёнными были ошибки определения *HLA-C* - 28,2% и *HLA-DRB1* аллелей - 26,8% (табл. 1).

При прогнозировании вероятных HLA-генотипов на основе результатов HLA-типирования низкого уровня разрешения генов *HLA-A, -B, -DRB1* для русских Северо-Западного ФО наблюдался более высокий процент безошибочных результатов по сравнению с русскими Южного ФО (41,2% против 26,7%, $p=0,02$).

На втором этапе проанализирована точность вероятных HLA-генотипов, определённых NaploStats на основе данных HLA-типирования низкого уровня

разрешения генов *HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1*. Для популяции русских Южного ФО вероятные HLA-генотипы совпадали с реальными результатами высокоразрешающего HLA-типирования в 47,5% случаев; ошибки наблюдались в 52,5% случаев. Несовпадение по одному HLA-аллелю имело место в 34,2%, двум аллелям - 15%, трём аллелям - 3,3% случаев. Наиболее часто наблюдались ошибки определения *HLA-DRB1* аллелей - 33,7% и *HLA-B* - 25,8% (табл. 2).

Для популяции русских Северо-Западного ФО вероятные HLA-генотипы совпадали с реальными результатами высокоразрешающего HLA-типирования в 58,0% случаев, ошибки наблюдались в 42,0% случаев. Несовпадение по одному HLA-аллелю имело место в 25,2%, двум аллелям - 12,6%, трём аллелям - 3,4%, четырём аллелям - 0,8% случаев. Наиболее распространены ошибки определения *HLA-DRB1* аллелей - 39,5% и *HLA-B* - 28,9% (см. табл. 2).

Таблица 2

Точность прогнозирования HLA-генотипов на основе данных HLA-типирования низкого уровня разрешения генов *HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1*

Совпадение реального и вероятного HLA-генотипов	Русские - жители Северо-Западного ФО России, n=119		Русские - жители Южного ФО России, n=120	
	Количество	%	Количество	%
Отсутствие несовпадений	69	58,0	57	47,5
Наличие несовпадений, из них:	50	42,0	63	52,5
1 HLA-аллель	30	25,2	41	34,2
2 HLA-аллеля	15	12,6	18	15,0
3 HLA-аллеля	4	3,4	4	3,3
4 HLA-аллеля	1	0,8	0	0
Несовпадение по аллелям генов:				
<i>HLA-A</i>	6	7,9	10	11,3
<i>HLA-B</i>	22	28,9	23	25,8
<i>HLA-C</i>	5	6,6	13	14,6
<i>HLA-DRB1</i>	30	39,5	30	33,7
<i>HLA-DQB1</i>	13	17,1	13	14,6
Число несовпадающих аллелей всего	76	100	89	100

При прогнозировании вероятных HLA-генотипов на основе данных HLA-типирования низкого уровня разрешения генов *HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1* достоверные различия точности прогнозирования HLA-генотипов для русских Северо-Западного и Южного ФО не были выявлены (58,0% против 47,5%, $p=0,12$).

Вероятные HLA-генотипы для русских Северо-Западного ФО определялись более точно, если в качестве исходных данных в NaploStats вводились результаты типирования генов *HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1*. Доля безошибочных результатов составляла 58,0% против 41,2% при использовании в качестве исходных данных результатов HLA-типирования генов *HLA-A, -B, -DRB1* ($p=0,01$).

Аналогичная закономерность наблюдалась при прогнозировании вероятных HLA-генотипов для русских Южного ФО. Доля безошибочных результатов при введении в NaploStats данных типирования генов *HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1* составляла 47,5% против 26,7% в случае введения результатов HLA-типирования генов *HLA-A, -B, -DRB1* ($p=0,001$).

Обсуждение. HLA-типирование, выполняемое при

подготовке к органной трансплантации, необходимо для определения степени гистосовместимости пары донор-реципиент и анализа профиля анти-HLA-антител у пациента. В настоящее время оценка степени HLA-совместимости пациентов и доноров органного трансплантата наиболее часто осуществляется на основе данных типирования низкого уровня разрешения генов *HLA-A, -B, -DRB1*. Однако развитие технологий HLA-типирования и идентификации анти-HLA антител выявило ряд ограничений при использовании подобного подхода [5]. Согласно данным исследований, анти-HLA-DQ антитела являются наиболее распространенным типом ДСА *de novo*, развивающихся после трансплантации почки; несовпадение донора и реципиента в локусе HLA-DQ повышает риск потери трансплантата [9,10]. Показано, что заключение о наличии (либо отсутствии) ДСА, сделанное на основании данных HLA-типирования низкого уровня разрешения, может быть опровергнуто результатами высокоразрешающего HLA-типирования. Пациенты с ложноположительным определением ДСА *de novo* могут подвергаться инвазивным процедурам,

таким как протокольная биопсия, и терапии, направленной на устранение аллоантител. Для пациентов с нераспознанными циркулирующими ДСА *de novo* может применяться стратегия постепенной минимизации терапии, что может способствовать повышению риска иммуноопосредованного поражения трансплантата и его преждевременной утрате [2]. Высокоразрешающее HLA-типирование и расширенный спектр исследуемых HLA-генов могут позволить улучшить результаты органных трансплантаций. Мы проанализировали возможность применения программы HaploStats для прогнозирования вероятного HLA-генотипа на уровне высокого разрешения в случаях, когда HLA-типирование методом секвенирования недоступно.

В процессе исследования установлено, что при использовании в качестве исходных данных результатов низкоразрешающего HLA-типирования генов *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1* программа HaploStats более точно прогнозирует вероятные HLA-генотипы в формате высокого разрешения. Применение в качестве исходных данных результатов типирования генов *HLA-A*, *-B*, *-DRB1* снижает точность прогнозирования. В частности, для русских Северо-Западного ФО доля безошибочных результатов уменьшалась с 58,0% до 41,2% ($p=0,01$), для русских Южного ФО - с 47,5% до 26,7% ($p=0,001$).

Если в качестве исходных данных в программу HaploStats вводились результаты низкоразрешающего HLA-типирования генов *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1*, для представителей обеих обследованных популяций наиболее часто наблюдались ошибки определения *HLA-B* и *HLA-DRB1* аллелей, что может объясняться значительным полиморфизмом этих генов. Ген *HLA-B* является наиболее полиморфным из всех HLA-генов (10080 аллелей, известных к настоящему времени); ген *HLA-DRB1* наиболее вариабельный среди HLA-генов II класса (3714 аллелей) [11].

Точность прогнозирования вероятных HLA-генотипов в формате высокого разрешения для русских, проживающих в Северо-Западном ФО несколько выше, чем для русских-жителей Южного ФО. Если в качестве исходных данных применялись результаты HLA-типирования низкого уровня разрешения генов *HLA-A*, *-B*, *-DRB1* указанные отличия статистически достоверны (41,2% против 26,7%, $p=0,02$). При прогнозировании наиболее вероятных HLA-генотипов на основе данных HLA-типирования низкого уровня разрешения генов *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1* различия не достигали уровня статистической значимости (58,0% против 47,5%, $p=0,12$). Под влиянием различных факторов (значительная территория нашей страны, внутренние и внешние межэтнические контакты), русские популяции, сформировавшиеся в различных регионах нашей страны, приобрели некоторые особенности иммуногенетических профилей [12]. Этот факт, вероятно, объясняет наблюдавшиеся различия в точности прогнозирования HLA-генотипов для русских Северо-Западного и Южного ФО России.

Важно подчеркнуть, что общий высокий процент ошибочных результатов, может объясняться тем, что эталонные панели частот HLA-гаплотипов, используемые программой HaploStats, созданы на основе результатов иммуногенетического обследования потенциальных доноров ГСК, привлеченных NMDP. Данные

популяционных исследований свидетельствуют, что иммуногенетические профили русских и представителей других популяций, принадлежащих к европеоидной расе, имеют характерные отличия [12-16]. В составе доноров, привлеченных NMDP, представлены преимущественно потомки переселенцев из стран Западной Европы.

В исследование не включены представители других этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации. Согласно данным литературы, точность прогнозирования вероятных *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1* генотипов с помощью программы HaploStats для индивидуумов, не принадлежащих к европеоидной расе, достоверно ниже по сравнению с кавказоидами [6].

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали недостаточную точность прогнозирования *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1* генотипов в формате высокого разрешения с помощью программы HaploStats для русских. Создание аналогичной программы с учётом иммуногенетических характеристик этнических групп, проживающих на территории России, может повысить точность оценки степени гистосовместимости пары донор-реципиент и выявления донор-специфических анти-HLA антител у реципиентов органо трансплантата.

ЛИТЕРАТУРА

- Standards for Histocompatibility & Immunogenetics testing, version 8.0. Available at: <https://efi-web.org/committees/standards-committee>.
- Meneghini M., Perona A., Crespo E., Bemelman F., Reinke P., Viklicky O. et al. On the clinical relevance of using complete high-resolution HLA typing for an accurate interpretation of posttransplant immune-mediated graft outcomes. *Front. Immunol.* 2022; 13. Available at: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.924825/full>.
- Vogiatzi P. Some considerations on the current debate about typing resolution in solid organ transplantation. *Transplant. Res.* 2016; 5. Available at: <https://transplantationresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13737-016-0032-5>.
- Huang Y., Dinh A., Heron S., Gasiewski A., Kneib C., Mehler H. et al. Assessing the utilization of high-resolution 2-field HLA typing in solid organ transplantation. *Am. J. Transpl.* 2019; 19(7): 1955-63. DOI: 10.1111/ajt.15258.
- Senev A., Emonds M.P., Van Sandt V., Lerut E., Coemans M., Sprangers B. et al. Clinical importance of extended second field high-resolution HLA genotyping for kidney transplantation. *Am. J. Transpl.* 2020; 20(12): 3367-78. DOI: 10.1111/ajt.15938.
- Engen R.M., Jedraszko A.M., Conciatori M.A., Tambur A.R. Substituting imputation of HLA antigens for high-resolution HLA typing: Evaluation of a multiethnic population and implications for clinical decision making in transplantation. *Am. J. Transpl.* 2021; 21(1): 344-52. DOI: 10.1111/ajt.16070.
- HaploStats software. Available at: <https://www.haplostats.org/haplostats?execution=e1s1>.
- Gragerl L., Madbouly A., Freeman J., Maiers M. Six-locus high resolution HLA haplotype frequencies derived from mixed-resolution DNA typing for the entire US donor registry. *Hum. Immunol.* 2013; 74(10): 1313-20. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.06.025.
- DeVos J.M., Gaber A.O., Knight R.J., Land J.A., Suki W.N., Gaber L.W. et al. Donor-specific HLA-DQ antibodies may contribute to poor graft outcome after renal transplantation. *Kidney Int.* 2012; 82(5): 598-604. DOI: 10.1038/ki.2012.190.
- Leeaphorn N., Pena J.R.A., Thamcharoen N., Khankin E.V., Pavlakis M., Cardarelli F. HLA-DQ mismatching and kidney transplant outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13(5): 763-71. DOI:

- 10.2215/CJN.10860917.
11. IPD-IMG/HLA Database. Statistics. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/about/statistics/>.
 12. Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н. Генетические дистанции между русскими различных регионов России и другими популяциями. *Медицинская иммунология*. 2024. Available at: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/2886>.
 13. Суслowa Т.А., Вавилов М.Н., Сташкевич Д.С., Беляева С.В., Хромова Е.Б., Евдокимов А.В. и др. Иммуногенетический профиль (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) популяции русских Челябинской области. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60(30): 28-35.
 14. Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Чапова Р.С., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. HLA-A*/B*C*/DRB1*/DQB1*-гены и гаплотипы у доноров костного мозга регистра ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, самоопределившихся как русские. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 65-70. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-65-70.
 15. Логинова М.А., Махова О.А., Кутявина С.С., Смирнова Д.Н., Обухов И.Л., Парамонов И.В. и др. Профиль распределения HLA-аллелей и -гаплотипов у русских доноров Иркутской области. *Трансфузиология*. 2021; 22(2): 161-78.
 16. Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Беляева Е.В., Бубнова Л.Н. Иммуногенетическая характеристика доноров гемопоэтических стволовых клеток, являющихся представителями наиболее многочисленных этнических групп России. *Медицинская иммунология*. 2024; 26(2): 281-90. DOI: 10.15789/1563-0625-ICO-2657.
 5. Senev A., Emonds M.P., Van Sandt V., Lerut E., Coemans M., Sprangers B. et al. Clinical importance of extended second field high-resolution HLA genotyping for kidney transplantation. *Am. J. Transpl.* 2020; 20(12): 3367-78. DOI: 10.1111/ajt.15938.
 6. Engen R.M., Jedraszko A.M., Conciatori M.A., Tambur A.R. Substituting imputation of HLA antigens for high-resolution HLA typing: Evaluation of a multiethnic population and implications for clinical decision making in transplantation. *Am. J. Transplant.* 2021; 21(1): 344-52. DOI: 10.1111/ajt.16070.
 7. HaploStats software. Available at: <https://www.haplostats.org/haplostats?execution=e1s1>.
 8. Gragert L., Madbouly A., Freeman J., Maiers M. Six-locus high resolution HLA haplotype frequencies derived from mixed-resolution DNA typing for the entire US donor registry. *Hum. Immunol.* 2013; 74(10): 1313-20. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.06.025.
 9. DeVos J.M., Gaber A.O., Knight R.J., Land J.A., Suki W.N., Gaber L.W. et al. Donor-specific HLA-DQ antibodies may contribute to poor graft outcome after renal transplantation. *Kidney Int.* 2012; 82(5): 598-604. DOI: 10.1038/ki.2012.190.
 10. Leeaphorn N., Pena J.R.A., Thamcharoen N., Khankin E.V., Pavlakis M., Cardarelli F. HLA-DQ mismatching and kidney transplant outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13(5): 763-71. DOI: 10.2215/CJN.10860917.
 11. IPD-IMG/HLA Database. Statistics. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/about/statistics/>.
 12. Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Bubnova L.N. Genetic distances between Russians of different regions of Russia and other populations. *Meditsinskaya immunologiya*. 2024. Available at: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/2886>. (in Russian)
 13. Suslova T.A., Vavilov M.N., Stashkevich D.S., Belyaeva S.V., Khromova E.B., Evdokimov A.V. et al. Immunogenetic profile (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) of the Russian population in Chelyabinsk region. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015; 60(3): 28-35. (in Russian)
 14. Khamaganova E.G., Kuzminova E.P., Chapova R.S., Gaponova T.V., Savchenko V.G. HLA-A*/B*C*/DRB1*/DQB1*-genes and haplotypes in self-assessed as Russians donors of bone marrow Registry (National Research Center for Hematology). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017; 62(2): 65-70. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-65-70. (in Russian)
 15. Loginova M.A., Makhova O.A., Kutyavina S.S., Smirnova D.N., Obukhov I.P., Paramonov I.V. et al. Distribution profile of HLA alleles and haplotypes the Russian donors of the Irkutsk region. *Transfuziologiya*. 2021; 22(2): 161-78. (in Russian)
 16. Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Belyaeva E.V., Bubnova L.N. Immunogenetic characteristics of hematopoietic stem cell donors representing the most numerous ethnic groups in Russia. *Meditsinskaya immunologiya*. 2024; 26(2): 281-90. DOI: 10.15789/1563-0625-ICO-2657. (in Russian)

REFERENCES

1. Standards for Histocompatibility & Immunogenetics testing, version 8.0. Available at: <https://efi-web.org/committees/standards-committee>.
2. Meneghini M., Perona A., Crespo E., Bemelman F., Reinke P., Viklicky O. et al. On the clinical relevance of using complete high-resolution HLA typing for an accurate interpretation of posttransplant immune-mediated graft outcomes. *Front. Immunol.* 2022; 13. Available at: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.924825/full>
3. Vogiatzi P. Some considerations on the current debate about typing resolution in solid organ transplantation. *Transplant. Res.* 2016; 5. Available at: <https://transplantationresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13737-016-0032-5>.
4. Huang Y., Dinh A., Heron S., Gasiewski A., Kneib C., Mehler H. et al. Assessing the utilization of high-resolution 2-field HLA typing in solid organ transplantation. *Am. J. Transpl.* 2019; 19(7): 1955-63. DOI: 10.1111/ajt.15258.