

## Использование метода молекулярно-генетического типирования для определения вариантов слабого антигена D в диагностике резус-принадлежности

Н.В. Минеева\*, С.В. Гавровская, Е.А. Сысоева,  
С.С. Бессмельцев, С.В. Сидоркевич

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

### Реферат

**Актуальность.** Определение резус-принадлежности обязательно для доноров и реципиентов, хирургических пациентов, беременных и др. Существуют варианты антигена D, которые сложно идентифицировать серологическими методами, например слабый антиген D.

**Цель.** Определение резус-принадлежности с помощью генотипирования в сложных случаях, когда использование серологических методов не позволяет получить достоверный результат.

**Материал и методы исследования.** Исследовали образцы крови доноров (n=18), беременных (n=17) и пациентов с гематологическими заболеваниями (n=15): 22 мужчин и 28 женщин, медиана возраста 36 лет (от 25 до 54 лет). Серологически антиген D определяли гелевой технологией в ID-картах и в непрямом антиглобулиновом тесте с реактивом анти-D-IgG. Диагностику вариантов слабого антигена D и определение фенотипа проводили с использованием полимеразной цепной реакции с помощью аллель-специфических праймеров. Для достоверности различий частоты типов слабого антигена D применяли непараметрический статистический метод с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Различия рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Использование генотипирования позволило выявить присутствие слабого антигена D в 41 исследуемом образце. Его специфичность была представлена следующими типами: 1; 1.1; 2; 3. Остальные типы слабого антигена D [4; 4.0; 4.1; 4.2 (DAR); 5; 11; 14; 15; 17] отсутствовали. Исследование фенотипа антигенов эритроцитов системы резус с использованием генотипирования выявило преобладание фенотипа Ссее у людей со слабым антигеном D. Выявлены достоверные различия по частоте типов этого антигена.

**Вывод.** Применение молекулярно-генетического типирования позволило определить типы слабого антигена D и точно установить резус-принадлежность обследуемых.

**Ключевые слова:** антиген D, D слабый, D парциальный, фенотип, моноклональные антитела, резус-принадлежность, серологические методы, генотипирование.

**Для цитирования:** Минеева Н.В., Гавровская С.В., Сысоева Е.А., Бессмельцев С.С., Сидоркевич С.В. Использование метода молекулярно-генетического типирования для определения вариантов слабого антигена D в диагностике резус-принадлежности. *Казанский мед. ж.* 2023;104(3):325–331. DOI: 10.17816/KMJ119540.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ119540

### Using the method of molecular genetic typing to determine variants of the weak antigen D in the diagnosis of Rh-affiliation

N.V. Mineeva\*, S.V. Gavrovskaya, E.A. Sisoeva, S.S. Bessmeltsev, S.V. Sidorkevich  
Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

### Abstract

**Background.** Determination of Rh-affiliation is mandatory for donors and recipients, surgical patients, pregnant women, etc. There are variants of the D antigen that are difficult to identify by serological methods, for example, a weak D antigen.

\*Для переписки: izoserologia@mail.ru

Поступила 14.12.2022; принята в печать 27.01.2023;

опубликована 26.05.2023.

© Эко-Вектор, 2023. Все права защищены.

\*For correspondence: izoserologia@mail.ru

Submitted 14.12.2022; accepted 27.01.2023;

published 26.05.2023.

© Eco-Vector, 2023. All rights reserved.

**Aim.** Determination of Rh-affiliation using genotyping in difficult cases, when the use of serological methods does not allow obtaining a reliable result.

**Material and methods.** We studied blood samples from donors (n=18), pregnant women (n=17) and patients with hematological diseases (n=15): 22 men and 28 women, median age 36 years (25 to 54 years). Serologically, antigen D was determined by gel technology in ID-cards and in an indirect antiglobulin test with anti-D-IgG reagent. Weak D antigen variants were diagnosed and phenotype determined using polymerase chain reaction with allele-specific primers. For significance of differences in the frequency of types of weak antigen D, a nonparametric statistical method using a two-tailed Fisher's exact test was used. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** The use of genotyping made it possible to detect the presence of a weak antigen D in 41 samples. Its specificity was represented by the following types: 1; 1.1; 2; 3. Other types of weak antigen D [4; 4.0; 4.1; 4.2 (DAR); 5; 11; 14; 15; 17] were absent. The study of the phenotype of erythrocyte antigens of the Rhesus system using genotyping revealed the predominance of the Ccee phenotype in people with a weak D antigen. Significant differences in the frequency of types of this antigen were revealed.

**Conclusion.** The use of molecular genetic typing made it possible to determine the types of the weak antigen D and to accurately determine the Rh-affiliation of the subjects.

**Keywords:** D antigen, D weak, D partial, phenotype, monoclonal antibodies, Rh-affiliation, serological methods, genotyping.

**For citation:** Mineeva NV, Gavrovskaya SV, Sisoeva EA, Bessmeltsev SS, Sidorkevich SV. Using the method of molecular genetic typing to determine variants of the weak antigen D in the diagnosis of Rh-affiliation. *Kazan Medical Journal*. 2023;104(3):325–331. DOI: 10.17816/KMJ119540.

## Актуальность

Определение антигена D при исследовании резус-принадлежности крови — важная составляющая тестирования доноров и реципиентов для профилактики посттрансфузионных осложнений гемолитического типа [1, 2]. Несмотря на то обстоятельство, что использование реактивов на основе моноклональных антител в последние годы значительно улучшило качество типирования антигенов эритроцитов, в сложно диагностируемых случаях, связанных с выявлением антигена D, встречаются затруднения. Это обусловлено наличием разновидностей антигена D, количество которых по данным отечественных и зарубежных авторов превышает 160 [1, 3].

Количество сайтов антигена D на эритроцитах у «слабых типов D» варьирует от 70 до 4000 по сравнению с 13 000–24 000 для нормально выраженного антигена D [4, 5]. Снижение количества эпитопов антигена D на мембране эритроцитов приводит к слабой агглютинации или её отсутствию при тестировании образца крови серологическими методами [6]. Кроме того, при определении резус-принадлежности крови возможны расхождения результатов, полученных при использовании различных методов исследований или реагентов разных производителей [2].

Это может затруднять интерпретацию резус-принадлежности, что приводит к проблеме подбора донорских эритроцитов для трансфузии. В таких случаях достоверный результат можно получить только с помощью молекулярно-генетического анализа [7].

Распространённость слабых вариантов D зависит от расы и этнической принадлежности населения. Наиболее часто слабые фенотипы серологическими методами выявляют в Европе и США. От 0,2 до 1,0% европеоидов наследуют гены *RHD*, которые кодируют серологические фенотипы слабого антигена D, и большинство из них связано со слабым типом D 1, 2 или 3 [3, 6–9].

В настоящее время за рубежом разработаны и успешно применяются методы генотипирования, позволяющие достоверно определять присутствие тех или иных вариантов антигенов на клетках крови [10]. В России молекулярно-генетические методы при иммуногематологических исследованиях используют редко. Публикации с описанием случаев диагностики данных вариантов антигена немногочисленны [2, 3, 11–13].

## Цель

Цель исследования заключалась в использовании генотипирования в сложных случаях диагностики антигена D для уточнения результатов серологического типирования при определении резус-принадлежности, выявлении у обследуемых слабого антигена D и определении его типа.

## Материал и методы исследования

Материалом исследования служили 25 образцов крови доноров и пациентов ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России) и 25 образцов,

направленных из учреждений здравоохранения г. Санкт-Петербурга и других городов Российской Федерации для консультации, в которых при определении резус-принадлежности с использованием типизирующих реактивов на основе моноклональных антител были расхождения результатов определения резус-принадлежности у одного и того же человека в разных медицинских учреждениях и у доноров при разных кроводачах.

Всего было протестировано 50 образцов, взятых от 22 мужчин и 28 женщин, медиана возраста 36 лет (от 25 до 54 лет). Обследованные были разделены на три группы: 17 беременных, 18 доноров крови и 15 пациентов с гематологическими заболеваниями.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (протокол №48 от 20.10.2022).

Первичное определение резус-принадлежности 25 образцов, доставленных в лабораторию для консультации, проводили в различных учреждениях здравоохранения с использованием моноклональных антител анти-D-IgM агглютинацией на плоскости (данные о производителях реактива анти-D-IgM не были предоставлены).

Повторное исследование данных образцов, а также 25 сложно диагностируемых образцов, выявленных в процессе обследования доноров и пациентов ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, осуществляли с использованием метода агглютинации в геле в ID-картах DiaClon AB0/D + Reverse Grouping, содержащих анти-D-IgM (BioRad, США), и в непрямом антиглобулиновом тесте (НАГТ) с реактивом ID-DiaClon анти-D-IgG (BioRad, США). Фенотип определяли в ID-картах DiaClon Rh-Subgroups+K (BioRad, США).

Характер агглютинации эритроцитов оценивали в интервале от 1+ до 4+. При отсутствии агглютинации в НАГТ резус-принадлежность образца идентифицировали как отрицательную. Слабая агглютинация в НАГТ (от 1+ до 3+) была критерием отбора образцов для молекулярно-генетического типирования.

Генетические исследования проводили с использованием молекулярной системы детекции на анализаторе FluoVista (Inno-Train, Германия) в полимеразной цепной реакции с помощью аллель-специфических праймеров (SSP: Sequence Specific Priming). Аллели генов *RHD* и *RHCE*, опосредующие антигенные свойства эритроцитов, определяли с использованием наборов реактивов RBC-FluoGene vERYfy (Inno-Train, Германия). Набор позволяет определять экзо-

**Таблица 1.** Характер агглютинации эритроцитов при определении антигена D в ID-картах

Характер агглютинации	Количество образцов, протестированных в ID-картах DiaClon AB0/D + Reverse Grouping, содержащих анти-D-IgM	Количество образцов, протестированных в НАГТ в ID-картах, LISS/Coombs с реактивом ID-DiaClon анти-D-IgG
1+	6	3
2+	21	21
3+	6	18
4+	2	—
Агглютинация отсутствует	11	4
Итого	46	46

Примечание: НАГТ — непрямой антиглобулиновый тест.

ны 1, 5, 10 и psi (инсерция внутри 4-го экзона) гена *RHD*, а также аллельные варианты гена *RHCE*. Для определения наличия слабого варианта антигена D использовали набор RBC-Gene D weak/variant (Inno-Train, Германия), позволяющий идентифицировать наиболее распространенные слабые аллельные варианты D типов 1; 1.1; 2; 3; 4; 4.0; 4.1; 4.2 (DAR); 5; 11; 14; 15, 17.

Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) осуществляли с помощью комплекта реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» (AmpliSens, Россия) из цельной крови, взятой в пробирку с 5% K<sub>2</sub>ЭДТА<sup>1</sup>.

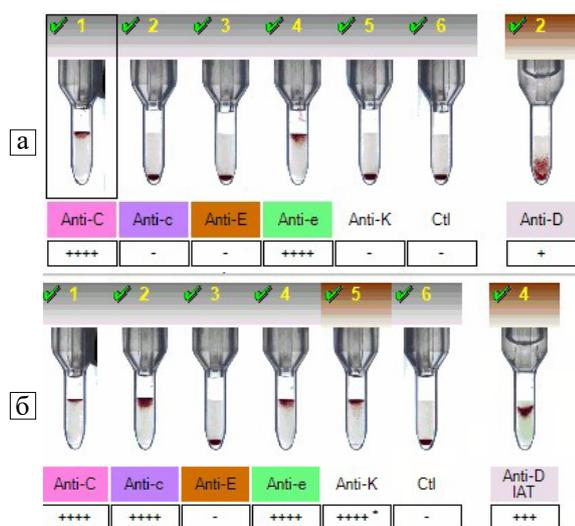
Частоту различных типов D weak оценивали с помощью непараметрического статистического метода с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Различия рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты тестирования методом агглютинации в геле в ID-картах DiaClon AB0/D + Reverse Grouping, содержащих анти-D-IgM, и в НАГТ в ID-картах LISS/Coombs с реактивом ID-DiaClon анти-D-IgG приведены в табл. 1.

Всего методом агглютинации в геле в ID-картах с реактивами анти-D-IgM и анти-D-IgG в НАГТ обследовано 46 образцов. Характер агглютинации эритроцитов колебался от 1+ до 4+. Антиген D не был выявлен у 11 пациентов при использовании реактива анти-D-IgM и 4 пациентов при использовании реактива анти-D-IgG. В 4 случаях образцы не были исследованы в ID-картах, так как в лабораторию были доставлены только образцы ДНК, кото-

<sup>1</sup>ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота.



**Рис. 1.** Характер агглютинации в геле в ID-картах при определении фенотипа и антигена D: а — сила реакции агглютинации при определении антигенов C и e (4+) и антигена D в непрямом антиглобулиновом тесте с анти-D-IgG (1+) в карте LISS/Coombs; б — сила реакции агглютинации при определении антигенов C, c, e, K (4+) и в непрямом антиглобулиновом тесте с анти-D-IgG (3+) в карте Coombs Anti-IgG

рые и были включены в молекулярно-генетические исследования.

Примеры слабой агглютинации антигена D при определении фенотипа антигенов эритроцитов системы резус агглютинацией в геле в ID-картах приведены на рис. 1.

Характер агглютинации эритроцитов исследуемых образцов при использовании метода агглютинации в геле позволил предположить наличие слабого антигена D, но не определить его тип.

Для уточнения типов слабого антигена D использовали метод молекулярного генотипирования. Из 50 образцов, включённых в исследование, в 41 образце был выявлен слабый антиген D четырёх типов: 1; 1.1; 2; 3. Из них RHD\*D weak type 1 обнаружен у 5 человек, RHD\*D weak type 1.1 — у 5 человек. У 7 обследуемых выявлен RHD\*D weak type 2. RHD\*D weak type 3 встречался чаще всего, он диагностирован у 24 (58,5%) человек. В 7 образцах был обнаружен ген *RHD*, но аллель RHD\*D weak отсутствовал; в 2 случаях не обнаружен ген *RHD*, установлена отрицательная резус-принадлежность. Другие типы антигена RHD\*D weak [4, 4.0, 4.1, 4.2 (DAR), 5, 11, 14, 15, 17] в образцах выявлены не были. Пример результата генотипирования образца, имеющего слабый антиген D тип 1, представлен на рис. 2.

Распределение типов слабого антигена D среди выделенных групп доноров, беременных



**Рис. 2.** Результат генотипирования образца крови пациента, имеющего слабый антиген D тип 1, на анализаторе Fluovista; зелёным цветом обозначено наличие аллеля гена, кодирующего вариант слабого антигена D, красным — отсутствие<sup>2</sup>

и пациентов с гематологическими заболеваниями представлено в табл. 2.

Результаты были обработаны с помощью непараметрического статистического метода с использованием двустороннего точного критерия Фишера. В группе беременных чаще встречался D weak type 3 по сравнению с остальными типами ( $p=0,021$ ); в группе обследованных пациентов с гематологическими заболеваниями частота D weak type 3 была выше по сравнению с D weak type 1.1 ( $p=0,020$ ) и D weak type 1 ( $p=0,003$ ). В группе доноров D weak type 3 встречался чаще, чем D weak type 1.1 ( $p=0,069$ ).

Кроме того, во всех образцах проведено определение фенотипа антигенов системы резус C, c, E, e серологическими методами и с помощью генотипирования. Результаты генотипирования совпали с результатами серологического фенотипирования на 100%. На рис. 3 приведён пример результата определения антигенов C, c, E, e на эритроцитах пациента со слабым антигеном D с помощью генотипирования.

Распределение фенотипов антигенов эритроцитов C, c, E, e, выявленных в образцах с разными типами слабого антигена D, приведено на рис. 4.

В 5 образцах со слабым антигеном D тип 1 и 4 образцах с антигеном тип 1.1 обнаружен фенотип антигенов эритроцитов Csee. В 1 образце со слабым антигеном D тип 1.1 выявлен фенотип CCee. В 7 образцах со слабым антигеном D тип 2 идентифицирован только фенотип ccEe. Большинство исследуемых с выявленным слабым антигеном D тип 3 имели фенотип Csee (87%), в 3 случаях обнаружен фенотип CCee (13%).

<sup>2</sup>Рисунки в цвете представлены в электронной версии статьи.

**Таблица 2.** Распределение типов слабого антигена D среди доноров, беременных и пациентов с гематологическими заболеваниями

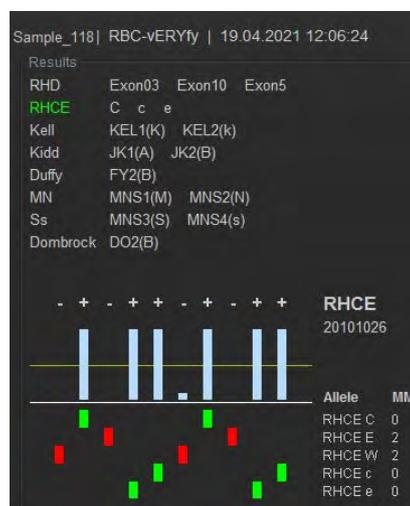
Варианты D weak	Люди, имеющие варианты D weak		
	Доноры (n=16)	Беременные (n=15)	Пациенты с гематологическими заболеваниями (n=10)
RHD*D weak type 1.1	2	2	1
RHD*D weak type 1	3	2	0
RHD*D weak type 2	3	2	2
RHD*D weak type 3	8	9	7

**Обсуждение**

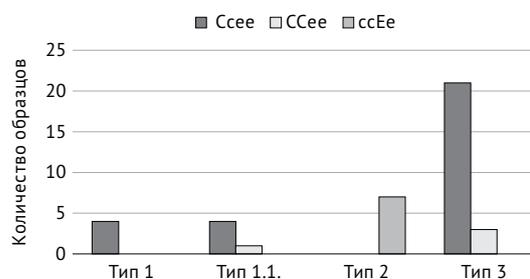
Серологические методы выявления антигенов эритроцитов с использованием реактивов на основе моноклональных антител широко используются многие годы, они эффективны для определения групп крови, резус-принадлежности, фенотипирования антигенов эритроцитов. Однако при наличии неспецифической агглютинации эритроцитов, слабой экспрессии каких-либо антигенов вследствие различных заболеваний и в других сложно диагностируемых случаях неоднозначность результатов серологического типирования делает целесообразным применение методов молекулярной генетики [14, 15].

Данное исследование посвящено изучению сложно диагностируемых вариантов слабого антигена D в тех случаях, когда использование реактивов на основе моноклональных антител не позволило определить наличие и/или варианты антигена D, что привело к разногласиям в интерпретации результатов.

В нашем исследовании проведён анализ 50 образцов крови, при тестировании которых на плоскости моноклональными антителами анти-D-IgM, а также методом агглютинации в геле с реактивом анти-D-IgM зарегистрировано отсутствие агглютинации или наличие слабовыраженной агглютинации с характером от 1+ до 2+. Типирование антигена D с реактивом анти-D-IgG (BioRad, США) в НАГТ показало результат, в котором характер агглютинации колебался в пределах от 1+ до 3+. Такой характер агглютинации не обязательно свидетельствует о наличии слабого антигена D, так как у пациентов возможно снижение экспрессии антигена при некоторых заболеваниях (особенно гематологического характера) или на фоне беременности [1]. Использование серологических методов не позволило определить наличие



**Рис. 3.** Результат генотипирования эритроцитов реципиента на анализаторе Fluovista у пациента со слабым антигеном D; зелёным цветом обозначено наличие аллелей гена RHCE, кодирующего антигены C, c, e, красным — отсутствие



**Рис. 4.** Распределение фенотипов антигенов эритроцитов, выявленных в образцах с разными типами слабого антигена D; по оси X — типы антигена, по оси Y — количество образцов с выявленным типом слабого антигена D

слабого антигена D и его тип по характеру агглютинации.

При генотипировании в 41 сложном случае было установлено наличие слабого антигена D, идентифицировано только 4 типа — 1, 1.1, 2 и 3. Получены достоверные различия в частоте некоторых типов слабого антигена D среди доноров, беременных и пациентов с гематологическими заболеваниями. Наиболее часто у обследованных встречался слабый антиген D тип 3.

Люди, имеющие указанные типы, D-положительны и не могут вырабатывать анти-D-антитела [1, 16], поэтому при необходимости трансфузии допустимо использовать гемоконпоненты от D-положительных доноров, что облегчит подбор пары донор/реципиент и позволит экономить заготовленную резус-отрицательную донорскую кровь.

Важно, что беременные со слабым антигеном D типов 1, 2, 3 также резус-положительны и не нуждаются в профилактике иммуноглобулином анти-Rh<sub>0</sub> (D), так как в данном случае при

беременности резус-положительным плодом антитела к антигену D не вырабатываются, риска гемолитической болезни новорождённого нет.

Другие варианты слабого антигена D [4.0, 4.1, 4.2 (DAR), 5, 11, 14, 15, 17] при генотипировании выявлены не были.

По результатам достоверно определить частоту слабого антигена D в популяции не представляется возможным, так как 25 образцов, доставленных для консультации из различных лечебных учреждений, являются случайной выборкой, и данные об общем количестве проведённых исследований, из которых был выбран образец для консультации, представлены не были. Тем не менее, за 2018–2021 гг. резус-принадлежность исследована в 12 719 образцах крови доноров и пациентов ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, и в 25 образцах был идентифицирован слабый антиген D. Предполагаемая частота составила 0,19%, что коррелирует с европейскими данными.

Генотипирование образцов для определения фенотипов антигенов эритроцитов системы резус выявило высокую частоту фенотипа Csee у обследованных со слабым антигеном D. Частота такого фенотипа среди резус-положительных доноров и пациентов ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России составляет 22,6%, однако среди людей со слабым антигеном D такой фенотип был выявлен нами в 70,7% образцов. При этом он чаще присутствовал у исследуемых со слабым антигеном D тип 3. Фенотип cсEe был выявлен только у имеющих слабый антиген D тип 2. Частота типов слабого антигена D в популяции и определение возможной зависимости конкретного типа от фенотипа требует дальнейших исследований.

### Выводы

1. Молекулярно-генетическое типирование служит альтернативой серологическим методам при определении резус-принадлежности крови доноров и реципиентов для диагностики вариантов антигена D и позволяет определить тип слабого антигена D.

2. Применение молекулярно-генетического типирования позволило точно установить резус-принадлежность обследуемых в 100% сложных случаях, выявить слабый антиген D и определить его тип.

3. В данном исследовании были идентифицированы только четыре типа слабого антигена D: типы 1, 1.1, 2 и 3. Чаще всего встречался тип 3.

**Участие авторов.** Н.В.М. — замысел исследования, руководство работой, анализ и интерпретация

данных, критический пересмотр значимого интеллектуального содержания; С.В.Г. — проведение исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка текста и рисунков; Е.А.С. — проведение исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных; С.С.Б. — критический пересмотр значимого интеллектуального содержания, консультирование по клиническим вопросам; С.В.С. — консультирование по клиническим вопросам. **Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Flegel WA. Modern Rhesus (Rh) typing in transfusion and pregnancy. *CMAJ*. 2021;193(4):E124. DOI: 10.1503/cmaj.201212.
2. Минеева Н.В. *Группы крови человека. Основы иммуногематологии*. Изд. 2-е, переработанное и дополненное. СПб.: Гангут; 2020. 360 с. [Mineeva NV. *Gruppy krovi cheloveka. Osnovy immunogematologii*. (Human blood groups. Fundamentals of immunohematology.) Ed. 2nd, revised and supplemented. St. Petersburg: Gangut; 2020. 360 p. (In Russ.)]
3. Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л., Стремouxова А.Г., Пушкина Т.Д., Хасигова Б.Б. Выявление распространённых и новых редких типов слабого антигена RHD у больных с заболеваниями системы крови и здоровых лиц. *Онкогематология*. 2019;14(3):52–59. [Golovkina LL, Kalandarov RS, Pshechnikova OS, Surin VL, Stremoukhova AG, Pushkina TD, Khasigova BB. Identification of common and new rare types of weak RHD antigen in patients with diseases of the blood system and healthy individuals. *Oncohematology*. 2019;14(3):52–59. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-52-59.
4. Wagner FF, Frohmajer A, Ladewig B, Eicher NI, Lonicer CB, Müller TH, Siegel MH, Flegel WA. Weak D alleles express distinct phenotypes. *Blood*. 2000;95(8):2699–2708. DOI: 10.1182/blood.V95.8.2699.008k12\_2699\_2708.
5. Flegel WA, Zabern IV, Wagner FF. Six years' experience performing RHD genotyping to confirm D<sup>+</sup> red blood cell units in Germany for preventing anti-D immunizations. *Transfusion*. 2009;49:465–471. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01975.x.
6. Sandler SG, Chen LN, Flegel WA. Serological weak D phenotypes: A review and guidance for interpreting the RhD blood type using the RHD genotype. *Br J Haematol*. 2017;179(1):10–19. DOI: 10.1111/bjh.14757.
7. Garratty G. Do we need to be more concerned about weak D antigens? *Transfusion*. 2005;45:1547–1551. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.00625.x
8. Vege S, Sprogøe U, Lomas-Francis C, Jakobsen M, Antonsen B, Aeschlimann J, Yazer M, Westhoff CM. Impact of RHD genotyping on transfusion practice in Denmark and the United States and identification of novel RHD alleles. *Transfusion*. 2021;61:256–265. DOI: 10.1111/trf.16100.
9. Perez-Alvarez I, Hayes C, Tiruneh Hailemariam T, Shin E, Hutchinson T, Klapper E. RHD genotyping of serologic RhD-negative blood donors in a hospital-based blood donor center. *Transfusion*. 2019;59(7):2422–2428. DOI: 10.1111/trf.15325.
10. Sandler SG, Horn T, Keller J, Langeberdg A, Keller MA. A model for integrating molecular-based testing

in a transfusion service. *Blood Transfus.* 2016;14(6):566–572. DOI: 10.2450/2015.0070-15.

11. Минеева Н.В., Елхина Е.В., Бодрова Н.Н., Заварзина О.А., Приезжева Л.С., Поединенко И.В. Разновидности антигена D и определение резус-принадлежности крови. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2009;(3):19–21. [Mineeva NV, Yelkhina EV, Bodrova NN, Zavarzina OA, Priyetzheva LS, Poyedinenko IV. D antigen varieties and determination of rhesus factor. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2009;(3):19–21. (In Russ.)] EDN: КНРНОВ.

12. Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Пушкина Т.Д., Каландаров Р.С., Атрощенко Г.В., Васильева М.Н., Сурин В.Л., Саломашкина В.В., Пшеничникова О.С., Митерев Г.Ю., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Молекулярно-серологические характеристики типов слабого антигена D системы резус. *Терапевтический архив.* 2016;88(7):78–83. [Golovkina LL, Stremoukhova AG, Pushkina TD, Kalandarov RS, Atroshchenko GV, Vasilyeva MN, Surin VL, Salomashkina VV, Pshenichnikova OS, Miterev GYu, Parovichnikova EN, Savchenko VG. Molecular serological characteristics of weak D antigen types of the Rhesus system. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2016;88(7):78–83. (In Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh201688778-83.

13. Ламзин И.М., Соколова М.Н., Хайруллин Р.М., Минеева Н.В., Хапман М.Э. Особенности иммуногематологических и гематологических показателей крови донора с редким фенотипом -D-. *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(1):52–60. [Lamzin IM, Sokolova MN, Khairullin RM, Mineeva NV, Harman ME. Features of immunohematological and hematological parameters of a donor with a rare phenotype -D-. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2020;65(1):52–60. (In Russ.)] DOI: 10.35754/02345730-2020-65-1-52-60.

14. Sandler SG, Flegel WA, Westhoff CM, Denomme GA, Delaney M, Keller MA, Johnson ST, Katz L, Queenan JT, Vassallo RR, Simon CD. It's time to phase in RHD genotyping for patients with a serologic weak D phenotype. *Transfusion.* 2015;55:680–689. DOI: 10.1111/trf.12941.

15. Sapatnekar S, Figueroa PI. How do we use molecular red blood cell antigen typing to supplement pre transfusion testing? *Transfusion.* 2014;54:1452–1458. DOI: 10.1111/trf.12623.

16. Chen LN, Fliegel WA. Serological phenotypes of weak D: A review and guide to the interpretation of the RhD blood group using the RHD genotype. *Br J Haematol.* 2017;179(1):10–19. DOI: 10.1111/bjh.14757.

## Сведения об авторах

**Минеева Наталья Витальевна**, докт. биол. наук, проф., руководитель, научно-исследовательская лаборатория иммуногематологии и геномики групп крови, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, Россия; izoserologia@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7137-8877>

**Гавровская Светлана Викторовна**, м.н.с., научно-исследовательская лаборатория иммуногематологии и геномики групп крови, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, Россия; izoserologia@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2987-2956>

**Сысоева Елена Анатольевна**, м.н.с., научно-исследовательская лаборатория иммуногематологии и геномики групп крови, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, Россия; izoserologia@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9465-4704>

**Бессмельцев Станислав Семёнович**, докт. мед. наук, проф., зам. директора по научной работе, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, Россия; bessmeltsev@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7280-7100>

**Сидоркевич Сергей Владимирович**, докт. мед. наук, директор, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, Россия; bloodscience@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9931-9406>

## Author details

**Natalia V. Mineeva**, D. Sci. (Biol.), Prof., Manager, Research Laboratory of Immunohematology and Genomics of Blood Groups, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia; izoserologia@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7137-8877>

**Svetlana V. Gavrovskaya**, Senior Researcher, Research Laboratory of Immunohematology and Genomics of Blood Groups, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia; izoserologia@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2987-2956>

**Elena A. Sisoeva**, Senior Researcher, Research Laboratory of Immunohematology and Genomics of Blood Groups, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia; izoserologia@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9465-4704>

**Stanislav S. Bessmeltsev**, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia; bessmeltsev@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7280-7100>

**Sergey V. Sidorkevich**, M.D., D. Sci. (Med.), Director, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia; bloodscience@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9931-9406>