ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ HLA-A*, B*, DRB1* СРЕДИ ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Бубнова Л.Н.^{1,2}, Павлова И.Е.¹, Беркос А.С.¹, Терентьева М.А.¹,
Глазанова Т.В.¹, Ерохина Л.В.¹, Беляева Е.В.¹, Чечеткин А.В.¹,
Башкетова Н.С.³, Чхинджерия И.Г.³, Кожемякина М.А.⁴,
Азаров Д.В.⁴, Кузнецова Р.Н.^{2,5}, Тотолян Арег А.^{2,5}

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Санкт-Петербургу, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Одним из важнейших генетических факторов человеческого организма, определяющих ответ на инфекцию, является главный комплекс гистосовместимости — система HLA (Human Leukocyte Antigens). Ключевая роль, которую молекулы HLA играют в иммунном ответе, презентировав пептиды патогенов, и огромная молекулярная вариабельность аллелей HLA в человеческих популяциях явились факторами, вызвавшими пристальное внимание, и стали основанием для проведения многочисленных исследований, направленных на изучение роли HLA-генотипов в индивидуальных особенностях ответа на новую инфекцию, вызванную β-коронавирусом SARS-CoV-2 и получившую международное обозначение COVID-19. Многие исследования сосредоточены на обнаружении конкретных аллелей, ассоциированных как с восприимчивостью, так и с устойчивостью к этому заболеванию. Уже показаны отдельные закономерности, однако они могут быть как универсальными для нескольких популяций, так и весьма своеобразными, поскольку распределение HLA-генов различается у разных народов, складываясь в зависимости от условий существования, в том числе для защиты от окружающих патогенов. В связи с этим понятно, что изучение влияния индивидуального HLA-генотипа на возникновение и течение SARS-CoV-2 инфекции должно выполняться в сравнении с обычным распределением генов HLA среди жителей соответствующего региона. Целью настоящего исследования явилось сравнение распределения групп аллелей HLA-A*, B*, DRB1* и анализ частот

Адрес для переписки:

Бубнова Людмила Николаевна
ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии» ФМБА России
191024, Россия, Санкт-Петербург,
ул. 2-ая Советская, 16.
Тел.: 8 (911) 925-00-10.
E-mail: lnubnova@mail.ru

Address for correspondence:

Bubnova Lyudmila N.
Russian Research Institute of Haematology
and Transfusiology,
Federal Medical-Biological Agency
191024, Russian Federation, St. Petersburg,
2nd Sovetskaya str., 16.
Phone: 7 (911) 925-00-10.
E-mail: lnubnova@mail.ru

Образец цитирования:

Л.Н. Бубнова, И.Е. Павлова, А.С. Беркос,
М.А. Терентьева, Т.В. Глазанова, Л.В. Ерохина,
Е.В. Беляева, А.В. Чечеткин, Н.С. Башкетова,
И.Г. Чхинджерия, М.А. Кожемякина, Д.В. Азаров,
Р.Н. Кузнецова, Арег А. Тотолян «Особенности
распределения групп аллелей HLA-A*, B*, DRB1*
среди лиц, перенесших COVID-19» // Медицинская
иммунология, 2021. Т. 23, № 3. С. 523-532.
doi: 10.15789/1563-0625-DPO-2334

© Бубнова Л.Н. и соавт., 2021

For citation:

L.N. Bubnova, I.E. Pavlova, A.S. Berkos, M.A. Terentyeva,
T.V. Glazanova, L.V. Erokhina, E.V. Belyaeva,
A.V. Chechetkin, N.S. Bashketova, I.G. Chkhindzheria,
M.A. Kozhemyakina, D.V. Azarov, R.N. Kuznetsova,
Areg A. Totolyan "Distribution patterns of HLA-A*, B*,
DRB1* allele groups among persons who underwent
COVID-19", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 3, pp. 523-532.
doi: 10.15789/1563-0625-DPO-2334

DOI: 10.15789/1563-0625-DPO-2334

трехлокусных гаплотипов HLA-A-B-DRB1 в группе лиц, перенесших COVID-19 (138 человек), по сравнению с данными контрольной группы, состоящей из жителей Северо-Западного региона России (1456 человек). Наиболее значимые различия у лиц, перенесших COVID-19, по сравнению с группой популяционного контроля, выявлены при изучении групп аллелей HLA-A*: значимо снижена частота HLA-A*02 (39,86% против 51,72%, $\chi^2 = 7,58$), и A*26 (4,35% против 9,07% соответственно, $\chi^2 = 4,17$). Одновременно более чем в 2 раза увеличена частота HLA-A*29 (5,80% у перенесших заболевание и 2,47% в группе сравнения, $\chi^2 = 4,03$). Это позволяет считать, что группы аллелей A*02 и A*26 снижают вероятность заболевания, в то время как A*29, по-видимому, является фактором, предрасполагающим к развитию заболевания. Установлено, что HLA-гаплотипы, включающие группу аллелей A*02, реже встречаются у лиц, перенесших COVID-19, и занимают четвертое, седьмое и десятое место по частоте, в то время как среди контрольной группы такие HLA-гаплотипы занимают третье, четвертое, седьмое и восьмое место в этом ранжире. Дальнейшее изучение полиморфизма генов HLA-системы позволит понять предопределенную иммуногенетическую основу восприимчивости, а впоследствии и тяжести течения COVID-19.

Ключевые слова: главный комплекс гистосовместимости, HLA, аллели, гаплотипы

DISTRIBUTION PATTERNS OF HLA-A*, B*, DRB1* ALLELE GROUPS AMONG PERSONS WHO UNDERWENT COVID-19

Bubnova L.N.^{a,b}, Pavlova I.E.^a, Berkos A.S.^a, Terentyeva M.A.^a,
Glazanova T.V.^a, Erokhina L.V.^a, Belyaeva E.V.^a, Chechetkin A.V.^a,
Bashketova N.S.^c, Chkhindzheria I.G.^c, Kozhemyakina M.A.^d,
Azarov D.V.^d, Kuznetsova R.N.^{b,e}, Totolyan Areg A.^{b,e}

^a Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^c Department of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

^d Center for Hygiene and Epidemiology in St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

^e St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The main histocompatibility complex – HLA system (Human Leukocyte Antigens) is among the most important genetic factors determining response of humans to infectious agents. The key role that HLA molecules play in immune response is to present the pathogen-derived peptides. Enormous molecular variability of HLA alleles in human populations have attracted close attention and became the basis for numerous studies aimed at evaluating the role of HLA genotypes for individual features of immune response to COVID-19, the new infection caused by SARS-CoV-2 β -coronavirus. Many studies have focused on search of specific alleles associated with both susceptibility and resistance to this disease. Separate HLA patterns were reported already. These patterns may be either universal to several populations, or rather peculiar, since distribution of HLA genes is different for various populations, depending on the living conditions, including specific protection from environmental pathogens. Therefore, it is evident that individual effects of HLA genotype upon occurrence and course of SARS-CoV-2 infection should be performed in comparison with the HLA distribution among the residents of appropriate region. The objective of this study was to compare the distribution of HLA-A*, B*, DRB1* allele groups, and to analyze the frequencies of HLA-AB-DRB1 haplotypes in subjects with COVID-19 ($n = 138$), compared with the control group presented by residents of the North-Western Russia ($n = 1456$). The most significant differences between COVID-19 patients compared with a group from control population were revealed for the groups of HLA-A* alleles: the frequencies of HLA-A*02 and HLA-A*26 were significantly reduced (39.86% versus 51.72%, $\chi^2 = 7,58$, and 4.35% versus 9.07%, $\chi^2 = 4.17$, respectively). At the same time, the frequency of HLA-A*29 was increased more than 2-fold (5.80% versus 2.47%, $\chi^2 = 4.03$). This finding suggests that the allele groups A*02 and A*26 are associated with reduced likelihood of the disease, while A*29,

is an apparent factor predisposing for susceptibility to the disease. It was found that occurrence of definite HLA haplotypes, including the A*02 allele group, is less common in persons who have undergone COVID-19, and are ranged at the 4th, 7th and 10th positions in frequency, while in the population control group such HLA haplotypes took the 3rd, 4th, 7th and 8th places. Further evaluation of the HLA gene polymorphism will allow to understand the predetermined immunogenetic basis for susceptibility, as well as clinical severity of COVID-19.

Keywords: major histocompatibility complex, HLA, alleles, haplotypes

Введение

Пандемия COVID-19 привела к уникальной ситуации, когда ученые различных специальностей сосредоточили свое внимание как на изучении самого вируса и путей его проникновения в организм человека, так и на изучении иммунных механизмов, влияющих на развитие этой инфекции, и генетических факторов, которые влияют на восприимчивость или защиту от тяжелых проявлений заболевания. Одним из важнейших генетических факторов в ответе на инфекцию является главный комплекс гистосовместимости человека – система HLA (Human Leukocyte Antigens). Ключевая роль, которую молекулы HLA играют в иммунном ответе, презентуя пептиды патогенов, и огромная молекулярная вариабельность аллелей HLA в человеческих популяциях явились факторами, вызвавшими пристальное внимание, и стали основанием для проведения многочисленных исследований, направленных на изучение роли HLA-генотипов в индивидуальных особенностях ответа на новую инфекцию, вызванную β -коронавирусом SARS-CoV-2. Ряд исследований сосредоточен на обнаружении конкретных аллелей восприимчивости или устойчивости к этому заболеванию. Уже показаны отдельные закономерности, однако они могут быть как универсальными для нескольких популяций, так и специфическими, поскольку распределение HLA-генов различается у разных народов, складываясь в зависимости от условий существования, в том числе для защиты от окружающих патогенов. В связи с этим понятно, что изучение взаимосвязи индивидуального HLA-генотипа и возникновения и/или характера течения SARS-CoV-2 инфекции должно выполняться в сравнении с распределением генов HLA среди жителей соответствующего региона.

Изучение частот встречаемости как отдельных групп аллелей, так и HLA-гаплотипов неоднократно проводилось среди жителей различных регионов РФ, в том числе у жителей Санкт-Петербурга [1, 2, 3, 4].

Целью настоящего исследования явилось сравнение распределения групп аллелей HLA-A*, B*, DRB1* и анализ частот трехлокусных гаплотипов HLA-A-B-DRB1 в группе лиц, перенесших

COVID-19, по сравнению с данными контрольной группы.

Материалы и методы

Все лица, включенные в исследование, являлись жителями Северо-Западного региона РФ (Санкт-Петербург). Из них 138 человек, перенесших новую коронавирусную инфекцию – COVID-19, которые являлись потенциальными донорами гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Среди них мужчин 61 (44,2%), женщин 77 (55,8%), в возрасте от 20 до 65 лет (группа 1).

Заболевание было подтверждено регистрацией в Системе автоматизированного учета инфекционных и паразитарных заболеваний в Санкт-Петербурге «САУ «Инфекция» (рег. № 2008615797 от 04.12.2008 г.) с получением эпидномера.

Группу популяционного контроля составили 1456 добровольцев в возрасте от 20 до 60 лет (мужчин 871 – 59,8%, женщин 585 – 40,2%), (группа 2).

Иммуногенетическое обследование (HLA-типирование) проводилось в соответствии с международными стандартами Европейской федерации иммуногенетики (EFI) с использованием молекулярно-генетических методов типирования.

Геномную ДНК выделяли из ядродержащих клеток периферической крови с использованием набора реагентов DNA BOX 500 (Protrans). Оценка количества и качества выделенной ДНК осуществлялась с помощью метода спектрофотометрии (спектрофотометр SmartSpec Plus.). Качество выделенной ДНК оценивалось по соотношению оптических плотностей при длинах волн 260/280 нм. Конечная концентрация выделенной ДНК составляла 25-35 нг/мкл. Нормативный диапазон соотношения оптических плотностей – 1,6-1,8.

HLA-типирование проводили на уровне базового разрешения, т.е. выполняли определение групп аллелей HLA-генов локусов A, B, DRB1 с помощью полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфичными праймерами (PCR-SSP) производства Protrans (Германия) и с помощью полимеразной цепной реакции с олигонуклеотидными сиквенс-специфичными про-

бами (PCR-SSOP) производства BAG HEALTH CARE (Германия). Визуализация продуктов, полученных в результате PCR-SSP, выполнялась с помощью электрофореза в 2%-ном агарозном геле. Интерпретация результатов осуществлялась с помощью таблиц, прилагаемых к набору праймеров.

Процедура гибридизации для проведения PCR-SSOP осуществлялась в полностью автоматическом режиме с помощью прибора Mr SPOT. Учет результатов реакции и интерпретация полученных результатов осуществлялись с помощью программного обеспечения HISTO MATCH.

Оба использованных метода HLA-типирования позволяли выявить 21 группу аллелей локуса HLA-A (*01, *02, *03, *11, *23, *24, *25, *26, *29, *30, *31, *32, *33, *34, *36, *43, *66, *68, *69, *74, *80); 36 групп аллелей локуса HLA-B (*07, *08, *13, *14, *15, *18, *27, *35, *37, *38, *39, *40, *41, *42, *44, *45, *46, *47, *48, *49, *50, *51, *52, *53, *54, *55, *56, *57, *58, *59, *67, *73, *78, *81, *82, *83); 13 групп аллелей локуса HLA-DRB1 (*01, *03, *04, *07, *08, *09, *10, *11, *12, *13, *14, *15, *16).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью методов популяционной генетики с использованием программ: Microsatellite Tools for Excel и Arlequin 3.5.1.3 (<http://www.allelefrequencies.net>).

Результаты

Результаты распределения групп аллелей HLA-A*, B*, DRB1* среди лиц, перенесших

COVID-19 (группа 1), в сравнении с группой популяционного контроля (группа 2) представлены в таблицах 1-3.

У перенесших COVID-19 в каждом из изученных локусов HLA было выявлено несколько меньшее число групп аллелей, чем в контроле: HLA-A* — 15 и 17, HLA-B* — 22 и 33, HLA-DRB1* — 12 и 13 групп аллелей соответственно, что связано со значительно меньшим числом обследованных, перенесших COVID-19, по сравнению с контролем.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, среди лиц, перенесших COVID-19, статистически значимо снижена частота HLA-A*02 — 39,86% и HLA-A*26 — 4,35% по сравнению с контрольной группой (51,72%, $\chi^2 = 7,58$, и 9,07%, $\chi^2 = 4,17$ соответственно). Одновременно более чем в 2 раза увеличена частота HLA-A*29 (5,80% у перенесших COVID-19 и 2,47% в контрольной группе, $\chi^2 = 4,03$). Это позволяет считать, что группы аллелей HLA-A*02 и HLA-A*26 ассоциированы со сниженным риском развития заболевания, в то время как HLA-A*29 ассоциирован с высоким риском заболевания.

В локусе HLA-B у лиц, перенесших COVID-19 (табл. 2), так же как и в контроле, чаще всего определялись следующие группы HLA-аллелей: B*07 (21,01% и 25,9%), B*44 (13,77% и 18,54%), B*18 (9,42% и 13,7%). Наиболее редкие группы HLA-аллелей контрольной группы — B*53, B*59, B*67, B*73, B*81 — среди перенесших COVID-19 не выявлены. Группа HLA-аллелей B*35, занимающая вторую позицию по частоте в контроле (20,88%), у перенесших заболевание встречается

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ HLA-A* У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 (n = 138), ПО СРАВНЕНИЮ С ПОПУЛЯЦИОННЫМ КОНТРОЛЕМ

TABLE 1. HLA-A* ALLELE GROUP FREQUENCIES IN INDIVIDUALS WITH COVID-2019 (n = 138) AS COMPARED TO POPULATION CONTROL

Группа аллелей Allele group	Частота в группе 1 (%) Frequency in group 1 (%)	Частота в группе 2 (%) Frequency in group 2 (%)	Группа аллелей Allele group	Частота в группе 1 (%) Frequency in group 1 (%)	Частота в группе 2 (%) Frequency in group 2 (%)	Группа аллелей Allele group	Частота в группе 1 (%) Frequency in group 1 (%)	Частота в группе 2 (%) Frequency in group 2 (%)
HLA-A*01	23,91	21,57	HLA-A*26	4,35	9,07	HLA-A*36	0,00	0,07
HLA-A*02	39,86	51,72	HLA-A*29	5,80	2,47	HLA-A*43	0,00	0,00
HLA-A*03	34,78	27,47	HLA-A*30	5,80	3,71	HLA-A*66	0,00	1,24
HLA-A*11	14,49	10,44	HLA-A*31	1,45	3,43	HLA-A*68	1,45	7,42
HLA-A*23	2,17	4,19	HLA-A*32	6,52	3,85	HLA-A*69	10,14	0,21
HLA-A*24	21,01	19,85	HLA-A*33	2,90	3,57	HLA-A*74	0,00	0,00
HLA-A*25	10,14	9,48	HLA-A*34	0,00	0,00	HLA-A*80	0,00	0,00

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ HLA-B* У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 (n = 138), ПО СРАВНЕНИЮ С ПОПУЛЯЦИОННЫМ КОНТРОЛЕМ

TABLE 2. HLA-B* ALLELE GROUP FREQUENCIES IN INDIVIDUALS WITH COVID-2019 (n = 138) AS COMPARED TO POPULATION CONTROL

Группа аллелей Allele group	Частота в группе 1 (%) Frequency in group 1 (%)	Частота в группе 2 (%) Frequency in group 2 (%)	Группа аллелей Allele group	Частота в группе 1 (%) Frequency in group 1 (%)	Частота в группе 2 (%) Frequency in group 2 (%)	Группа аллелей Allele group	Частота в группе 1 (%) Frequency in group 1 (%)	Частота в группе 2 (%) Frequency in group 2 (%)
HLA-B*07	21,01	25,89	HLA-B*41	3,62	5,56	HLA-B*54	0,72	0,14
HLA-B*08	11,59	12,43	HLA-B*42	0,00	0,21	HLA-B*55	1,45	2,61
HLA-B*13	8,70	12,02	HLA-B*44	13,77	18,54	HLA-B*56	2,90	2,34
HLA-B*14	2,17	3,91	HLA-B*45	0,00	0,34	HLA-B*57	5,80	5,43
HLA-B*15	10,87	12,29	HLA-B*46	0,72	0,21	HLA-B*58	2,90	2,06
HLA-B*18	9,42	13,67	HLA-B*47	0,00	0,27	HLA-B*59	0,00	0,07
HLA-B*27	6,52	10,10	HLA-B*48	0,00	0,96	HLA-B*67	0,00	0,07
HLA-B*35	16,67	20,88	HLA-B*49	1,45	2,34	HLA-B*73	0,00	0,14
HLA-B*37	1,45	1,92	HLA-B*50	2,90	1,30	HLA-B*78	0,00	0,00
HLA-B*38	9,42	7,21	HLA-B*51	7,97	9,20	HLA-B*81	0,00	0,07
HLA-B*39	3,62	4,81	HLA-B*52	2,90	4,05	HLA-B*82	0,00	0,00
HLA-B*40	7,97	11,47	HLA-B*53	0,00	0,07	HLA-B*83	0,00	0,00

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ HLA-DRB1* У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 (n = 138), ПО СРАВНЕНИЮ С ПОПУЛЯЦИОННЫМ КОНТРОЛЕМ

TABLE 3. HLA-DRB1* ALLELE GROUP FREQUENCIES IN INDIVIDUALS WITH COVID-2019 (n = 138) AS COMPARED TO POPULATION CONTROL

Группа аллелей Allele group	Частота в группе 1 (%) Frequency in group 1 (%)	Частота в группе 2 (%) Frequency in group 2 (%)	Группа аллелей Allele group	Частота в группе 1 (%) Frequency in group 1 (%)	Частота в группе 2 (%) Frequency in group 2 (%)
HLA-DRB1*01	24,64	23,70	HLA-DRB1*11	18,84	22,94
HLA-DRB1*03	21,01	16,28	HLA-DRB1*12	2,90	3,85
HLA-DRB1*04	21,74	20,40	HLA-DRB1*13	26,81	25,00
HLA-DRB1*07	26,09	25,69	HLA-DRB1*14	2,90	3,16
HLA-DRB1*08	4,35	5,91	HLA-DRB1*15	26,09	28,37
HLA-DRB1*09	2,90	2,47	HLA-DRB1*16	7,25	8,65
HLA-DRB1*10	0,00	1,79	—	—	—

ТАБЛИЦА 4. ЧАСТОТА ДЕСЯТИ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ТРЕХЛОКУСНЫХ ГАПЛОТИПОВ HLA-A*-B*-DRB1* У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 (n = 138)

TABLE 4. FREQUENCY OF THE MOST COMMON HAPLOTYPES HLA-A*-B*-DRB1* IN INDIVIDUALS WITH COVID-2019 (n = 138)

HLA-A*-B*-DRB1* гаплотип HLA-A*-B*-DRB1* haplotype	Частота (%) Frequency (%)
A*01 B*08 DRB1*03	4,7
A*03 B*07 DRB1*15	4,3
A*03 B*35 DRB1*01	2,9
A*02 B*13 DRB1*07	2,2
A*24 B*07 DRB1*15	2,2
A*25 B*18 DRB1*15	1,8
A*02 B*07 DRB1*15	1,8
A*03 B*38 DRB1*13	1,4
A*25 B*18 DRB1*15	1,4
A*02 B*44 DRB1*04	1,4

ТАБЛИЦА 5. ЧАСТОТА ДЕСЯТИ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ТРЕХЛОКУСНЫХ ГАПЛОТИПОВ HLA-A*-B*-DRB1* В ГРУППЕ ПОПУЛЯЦИОННОГО КОНТРОЛЯ (n = 1456)

TABLE 5. FREQUENCY OF THE MOST COMMON HAPLOTYPES HLA-A*-B*-DRB1* IN POPULATION CONTROL GROUP (n = 1456)

HLA-A*-B*-DRB1* гаплотип HLA-A*-B*-DRB1* haplotype	Частота (%) Frequency (%)
A*01 B*08 DRB1*03	4,31
A*03 B*07 DRB1*15	2,47
A*02 B*13 DRB1*07	2,46
A*02 B*07 DRB1*15	2,3
A*03 B*35 DRB1*01	1,87
A*25 B*18 DRB1*15	1,58
A*02 B*15 DRB1*04	1,13
A*02 B*41 DRB1*13	1,07
A*30 B*13 DRB1*07	1,12
A*24 B*07 DRB1*15	0,92

реже (16,67%), однако значимых различий в локусе HLA-B сравниваемых групп не установлено.

В локусе HLA-DRB1 (табл. 3) также отсутствуют какие-либо значимые различия частот групп HLA-аллелей у лиц, перенесших COVID-19, по сравнению с контролем.

При анализе трехлокусных гаплотипов HLA-A*-B*-DRB1* (табл. 4 и 5) в группе перенесших COVID-19 выявлен 161 вариант сочетаний, а в группе популяционного контроля — 791. Учитывая разницу в количестве обследованных лиц, для сравнения представлены 10 наиболее часто встречающихся гаплотипов обеих групп.

Как видно из данных, представленных в таблицах 4 и 5, гаплотипы, включающие группу HLA-аллелей A*02, реже встречаются у лиц, перенесших COVID-19, и занимают четвертое, седьмое и десятое место по частоте (A*02 B*13 DRB1*07 — 2,2%; A*02 B*07 DRB1*15 — 1,8% и A*02 B*44 DRB1*04 — 1,4%). В то же время среди контрольной группы такие гаплотипы занимают третье, четвертое, седьмое и восьмое места в этом ранжире (A*02 B*13 DRB1*07 — 2,5%; A*02 B*07 DRB1*15 — 2,3%; A*02 B*15 DRB1*04 — 1,1% и A*02 B*41 DRB1*13 — 1,1%).

Обсуждение

Роль индивидуальной генетической изменчивости в иммунном ответе против SARS-CoV-2 продолжает изучаться, и уже показано, что отдельные генотипы HLA могут по-разному инициировать противовирусный ответ, опосредованный Т-клетками, и вследствие этого влиять на течение заболевания и его передачу.

Значительное число исследований основано на биоинформативном подходе, который строится на прогнозировании представления различными аллельными вариантами HLA класса I количества процессированных вирусных пептидов. Эти исследования исходят из предпосылки, что чем больше способность презентации вирусных частиц клетками определенного HLA-генотипа, тем более выражен иммунный ответ, опосредованный цитотоксическими Т-клетками.

Было показано, что аллели HLA-A*02:02, HLA-B*15:03 и HLA-C*12:03 наиболее активно презентруют консервативные пептиды SARS-CoV-2, тогда как A*25:01, B*46:01, C*01:02 были наименее эффективными для презентации пептида SARS-CoV-2 [9]. Молекулы HLA класса I, теоретически обладающие лучшей способностью связывать пептиды SARS-CoV-2, обнаруживались значительно чаще у пациентов с легким течением заболевания, чем с тяжелым. Анализ супертипов HLA (HLA-молекул, сгруппированных на основании структуры пептид-связывающей бороздки) и их родства к пептидам SARS-CoV-2 показал, что супертипы HLA A2 (A*02:01; *02:02; *02:03; *02:05; *02:06; *02:07; *68:02) теоретически распознают значительно большее количество пептидов, чем супертипы A1 и A3. Кроме того, теоретический анализ супертипа C1 продемонстрировал возможность более значимого распознавания вирусного пептида. Для супертипов, относящихся к локусу В, различий в возможности распознавания вирусных пептидов не обнаружено [6]. Результаты обследования 45 испанских пациентов с легкой, умеренной и тяжелой инфекцией SARS-CoV-2 показали, что пациенты с легкой формой заболевания относились к HLA-супертипу A1, теоретически характеризующемуся более высокой способностью связывать пептиды SARS-CoV-2. Показано также, что гомозиготность по HLA-генотипу связана с более низкой устойчивостью к заболеванию: процент гомозиготных индивидуумов по локусам А и С был выше в группе пациентов с тяжелым течением по сравнению с пациентами средней тяжести (20% против 10% в локусе А, 15% против 5% в локусе С) [6].

В исследованиях Shomuradova A. и соавт., также изучавших SARS-CoV-2 эпитоп-специфичный ответ у пациентов, выздоровевших после

инфекции, показано, что большинством выздоровевших пациентов с HLA-A2⁺ распознаются два вирусных эпитопа [13].

Работами, посвященными исследованиям HLA в группах пациентов различных стран Европы, установлены как предрасполагающие, так и протективные иммуногенетические факторы, но полученные сведения порой противоречивы. Так, при обследовании 619 здоровых и 182 больных SARS-CoV-2 жителей острова Сардиния было установлено, что гаплотип HLA-A*02:05, B*58:01, C*07:01, DRB1*03:01 оказывает защитное действие против инфекции SARS-CoV-2 у обследованной группы населения, а иммуногенетическим фактором, оказывающим негативное влияние на течение заболевания, было наличие аллеля HLA-DRB1*08:01 [7]. В другом исследовании, выполненном в северной Италии, при обследовании 1017 здоровых лиц и 99 больных SARS-CoV-2 установлена достоверная ассоциативная связь развития заболевания с HLA-аллелями DRB1*15:01, DQB1*06:02 и B*27:07 [10]. Показано также, что наличие HLA-B27* в генотипе пациентов не оказывает какого-либо влияния на заболеваемость COVID-19 [11].

Во многих исследованиях установлена связь определенных HLA-аллелей и гаплотипов с тяжестью заболевания, развитием осложнений, смертностью [5, 8, 11, 12, 14].

Таким образом, определение HLA-генотипа может предоставить ценную информацию о том, как заболевание, вызванное новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), может проявляться у человека, а также помочь определить приоритеты вариантов лечения и вакцинирования.

Наши исследования показали, что наличие групп HLA-аллелей A*02 и A*26 в генотипе снижает вероятность заболевания, в то время как присутствие HLA-A*29 может служить фактором, предрасполагающим к развитию заболевания. Сравнение частот трехлокусных гаплотипов также подтвердило значимость наличия в генотипе HLA-аллелей группы A*02: так, среди лиц, перенесших COVID-19, обнаружено меньше гаплотипов с такими аллелями.

Выводы

Группы HLA-аллелей A*02 и A*26 являются протективными иммуногенетическими факторами в отношении развития заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, среди жителей Северо-Запада России, в то время как группа аллелей HLA-A*29 является предрасполагающим иммуногенетическим фактором в отношении данного заболевания.

Список литературы / References

1. Бубнова Л.Н., Беляева Е.В., Беркос А.С., Ерохина Л.В. Регистр доноров гемопоэтических стволовых клеток Санкт-Петербурга // Вестник гематологии, 2005. Т. 1, № 1. С. 33-37. [Bubnova L.N., Belyaeva E.V., Berkos A.S., Erokhina L.V. St. Petersburg hematopoietic stem cell donor registry. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*, 2005, Vol. 5, no. 1, pp. 33-37. (In Russ.)]
2. Павлова И.Е., Глазанова Т.В., Рыжевнина Ю.Е., Кузнецов К.В., Петровская М.Н., Кузнецов С.И., Воронова И.В., Беляева Е.В., Розанова О.Е., Беркос А.С., Моисеева Л.М., Ерохина Л.В., Бакай В.В., Четчин А.В., Бубнова Л.Н. Иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток Поволжья // Трансфузиология, 2018. Т. 21, № 3. С. 25-37. [Pavlova I.E., Glazanova T.V., Ryzhevnikina Yu.E., Kuznetsov K.V., Petrovskaya M.N., Kuznetsov S.I., Voronova I.V., Belyaeva E.V., Rozanova O.E., Berkos A.S., Moiseeva L.M., Erokhina L.V., Bakai V.V., Chechetkin A.V., Bubnova L.N. Immunogenetic characteristics of potential donors of hematopoietic stem cells in the Volga region. *Transfuziologiya = Transfusiology*, 2018, Vol. 21, no. 3, pp. 25-37. (In Russ.)]
3. Павлова И.Е., Глазанова Т.В., Рыжевнина Ю.Е., Беляева Е.В., Беркос А.С., Моисеева Л.М., Ерохина Л.В., Бакай В.В., Четчин А.В., Бубнова Л.Н. Иммуногенетическая характеристика доноров крови г. Санкт-Петербурга, выразивших свое согласие стать донорами гемопоэтических стволовых клеток // Трансфузиология, 2017. Т. 8, № 2. С. 31-40. [Pavlova I.E., Glazanova T.V., Ryzhevnikina Yu.E., Belyaeva E.V., Berkos A.S., Moiseeva L.M., Erokhina L.V., Bakai V.V., Chechetkin A.V., Bubnova L.N. Immunogenetic characteristics of blood donors in St.-Petersburg, who expressed their agreement to become hematopoietic stem cells donors. *Transfuziologiya = Transfusiology*, 2017, Vol. 18, no. 2, pp. 31-40. (In Russ.)]
4. Bubnova L.N., Zaitseva G.A., Erokhina L.V., Berkos A.S., Reutova N.V. A comparative study of HLA-A and HLA-B antigens and haplotype distribution among donors of hematopoietic stem cells from Russian and German regions. *Cellular Therapy and Transplantation*, 2008, Vol. 1, no. 1, pp. 28-34.
5. de Sousa E., Ligeiro D., Lérias J., Zhang C., Agrati C., Osman M., El-Kafrawy S.A., Azhar E.I., Ippolito G., Wang F.S., Zumla A., Maeurer M. Mortality in COVID-19 disease patients: correlating the association of major histocompatibility complex (MHC) with severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2) variants. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 98, pp. 454-459.
6. Iturrieta-Zuazo I., Geraldine Rita C., García-Soidán A., de Malet Pintos-Fonseca A., Alonso-Alarcón N., Pariente-Rodríguez R., Tejeda-Velarde A., Serrano-Villar S., Castañer-Alabau J., Nieto-Gañáña I. Possible role of HLA class-I genotype in SARS-CoV-2 infection and progression: a pilot study in a cohort of Covid-19 Spanish patients. *Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 219, 108572. doi: 10.1016/j.clim.2020.108572.
7. Littera R., Campagna M., Deidda S., Angioni G., Cipri S., Melis M., Firinu D., Santus S., Lai A., Porcella R., Lai S., Rassu S., Scioscia R., Meloni F., Schirru D., Cordeddu W., Kowalik M.A., Serra M., Ragatzu P., Carta M.G., Del Giacco S., Restivo A., Deidda S., Orrù S., Palimodde A., Perra R., Orrù G., Conti M., Balestrieri C., Serra G., Onali S., Marongiu F., Perra A., Chessa L. Human leukocyte antigen complex and other immunogenetic and clinical factors influence susceptibility or protection to SARS-CoV-2 infection and severity of the disease course. The sardinian experience. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 605688. doi: 10.3389/fimmu.2020.605688.
8. Lorente L., Martín M., Franco A., Barrios Y., Cáceres J., Solé-Violán J., Perez A., Marcos J., Ramos Y., Ramos-Gómez L., Ojeda N., Jiménez A. HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. *Med. Intensiva*, 2021, Vol. 45, no. 2, pp. 96-103.
9. Nguyen A., David J., Maden S., Wood M., Weeder B., Nellore A., Thompson R. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2. *J. Virol.*, 2020, Vol. 94, no. 13, e00510-20. doi: 10.1128/JVI.00510-20.1128/JVI.00510-20.
10. Novelli A., Andreani M., Biancolella M., Liberatoscioli L., Passarelli C., Colona V., Rogliani P., Leonardi F. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. *HLA*, 2020, Vol. 96, no. 5, pp. 610-614.
11. Rosenbaum J., Hamilton H., Weisman M., Reveille J., Winthrop K., Choi D. The effect of HLA-B27 on susceptibility and severity of COVID-19. *J. Rheumatol.*, 2020, 200939. doi: 10.3899/jrheum.200939
12. Sakuraba A., Haider H., Sato T. Population difference in allele frequency of HLA-C*05 and its correlation with COVID-19 mortality. *Viruses*, 2020, Vol. 12, no. 11, 1333. doi: 10.3390/v12111333.
13. Shomuradova A., Vagida M., Sheetikov S., Zornikova K., Kiryukhin D., Titov A., Peshkova I., Khmelevskaya A., Dianov D., Malasheva M., Shmelev A., Serdyuk Y., Bagaev D., Pivnyuk A., Shcherbinin D., Maleeva A., Shakirova N., Pilunov A., Malko D., Khamaganova E., Biderman B., Ivanov A., Shugay M., Efimov G. SARS-CoV-2 epitopes are recognized by a public and diverse repertoire of human T cell receptors. *Immunity*, 2020, Vol. 53, pp. 1245-1257.
14. Wang W., Zhang W., Zhang J., He J., Zhu F. Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *HLA*, 2020, Vol. 96, no. 2, pp. 194-196.

Авторы:

Бубнова Л.Н. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель Республиканского центра иммунологического типирования тканей ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Павлова И.Е. — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории иммуногематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Беркос А.С. — к.м.н., заведующий лабораторией HLA-типирования Республиканского центра иммунологического типирования тканей ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Терентьева М.А. — заведующая лабораторией-реестром Республиканского центра иммунологического типирования тканей ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Глазанова Т.В. — д.м.н., руководитель лаборатории иммуногематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Ерохина Л.В. — врач лаборатории HLA-типирования Республиканского центра иммунологического типирования тканей ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Беляева Е.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуногематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Чечеткин А.В. — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Башкетова Н.С. — руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Санкт-Петербургу, Санкт-Петербург, Россия

Чхинджерия И.Г. — руководитель отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Санкт-Петербургу, Санкт-Петербург, Россия

Кожемякина М.А. — врач-эпидемиолог ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Россия

Азаров Д.В. — к.м.н., врач-эпидемиолог ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Bubnova L.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist, Head, Russian Center of Tissues Typing of the Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical-Biological Agency; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Pavlova I.E., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Laboratory of Immunohaematology, Russian Center of Tissues Typing of the Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Berkos A.S., PhD (Medicine), Head, HLA-laboratory, Russian Center of Tissues Typing of the Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Terentyeva M.A., Head, Laboratory-Register, Russian Center of Tissues Typing of the Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Glazanova T.V., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Immunohaematology, Russian Center of Tissues Typing of the Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Erokhina L.V., Doctor, HLA-laboratory, Russian Center of Tissues Typing of the Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Belyaeva E.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunohaematology, Russian Center of Tissues Typing of the Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Chechetkin A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Russian Center of Tissues Typing of the Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Bashketova N.S., Head, Department of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

Chkhindzheria I.G., Head, Epidemiological Surveillance Department, Department of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

Kozhemyakina M.A., Epidemiologist, Center for Hygiene and Epidemiology in St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

Azarov D.V., PhD (Medicine), Epidemiologist, Center for Hygiene and Epidemiology in St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

Кузнецова Р.Н. — к.м.н., врач-иммунолог ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Тотолян Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Kuznetsova R.N., PhD (Medicine), Immunologist, St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Totolyan Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 06.04.2021
Отправлена на доработку 10.04.2021
Принята к печати 24.04.2021

Received 06.04.2021
Revision received 10.04.2021
Accepted 24.04.2021