

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОВ HLA II ТИПА (DRB1, DQA1 И DQB1) ПРИ КЛЕЩЕВОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ

Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Киров, Россия

Резюме. Клещевой энцефалит – это природно-очаговое заболевание, распространенное практически на всей территории Российской Федерации. В последние годы растет число очаговых форм данной инфекции. Поэтому особенно актуальны исследования, которые направлены на выявление ранних предикторов тяжести заболевания и маркеров неблагоприятного прогноза данного заболевания. Целью исследования было определение клинической значимости генов HLA II класса при клещевом энцефалите. Молекулярное типирование HLA-генов DRB1, DQA1 и DQB1 было выполнено у 75 пациентов с клещевым энцефалитом, которые находились на стационарном лечении в Кировской инфекционной больнице и центральных районных больницах Кировской области в 2020-2023 гг., и проводилось методом полимеразной цепной реакции с набором отечественных сиквенс-специфических праймеров (НПФ «ДНК-Технология», Россия). Лихорадочная форма клещевого энцефалита была отмечена у 41,3% пациентов, очаговая – у 34,7%, менингеальная – 16,0%, инapparантная – у 8%. Для HLA-генов DRB1 группа сравнения включала 1528 практически здоровых индивидов той же популяции населения, для HLA-генов DQA1 и DQB1 – 133 человека. В исследовании был выявлен ряд генов HLA II класса, которые встречаются достоверно чаще у пациентов с КЭ в сравнении с группой контроля (DRB1*1 ($\chi^2 = 12,2$; $p_c < 0,01$), DRB1*4 ($\chi^2 = 6,4$; $p_c < 0,05$), DRB1*7 ($\chi^2 = 11,7$; $p_c < 0,01$), DRB1*8 ($\chi^2 = 4,6$; $p_c < 0,05$), DRB1*13 ($\chi^2 = 7,7$; $p_c < 0,01$), DRB1*15 ($\chi^2 = 9,3$; $p_c < 0,01$), DRB1*16 ($\chi^2 = 14,3$; $p_c < 0,01$), DQA1*0102 ($\chi^2 = 7,6$; $p_c < 0,01$), DQB1*0401-2 ($\chi^2 = 3,9$; $p_c < 0,05$), DQB1*0502-4 ($\chi^2 = 8,1$; $p_c < 0,01$). Среди гаплотипов HLA класса II склонность к развитию клещевого энцефалита предопределяли сочетания DRB1*08-DQA1*0401-DQB1*401/402 ($\chi^2 = 5,7$; $p_c < 0,05$), DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*303 ($\chi^2 = 5,7$; $p_c < 0,05$). и DRB1*16-DQA1*0102-DQB1*502 ($\chi^2 = 7,4$; $p_c < 0,01$). Присутствие их в фенотипе человека повышает риск возникновения КЭ в 8-9 раз. Для развития лихорадочной формы клещевого энцефалита самым неблагоприятным является носительство гена DRB1*15 ($\chi^2 = 7,8$; $p_c < 0,01$; RR = 3,1), особенно

Адрес для переписки:

Любезнова Ольга Николаевна
ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
610912, Россия, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112.
Тел.: 8 (8332) 37-47-00.
Факс: 8 (8332) 64-07-34.
E-mail: lyubolga@mail.ru

Address for correspondence:

Olga N. Lyubeznova
Kirov State Medical University
112 K. Marx St
Kirov
610912 Russian Federation
Phone: +7 (8332) 37-47-00.
Fax: +7 (8332) 64-07-34.
E-mail: lyubolga@mail.ru

Образец цитирования:

О.Н. Любезнова, А.Л. Бондаренко «Клиническое значение определения генов HLA II типа (DRB1, DQA1 и DQB1) при клещевом энцефалите» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 2. С. 317-328.
doi: 10.15789/1563-0625-SCO-3016

© Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.N. Lyubeznova, A.L. Bondarenko "Clinical significance of class II HLA genes (DRB1, DQA1 and DQB1) in tick-born encephalitis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 2, pp. 317-328.
doi: 10.15789/1563-0625-SCO-3016

© Lyubeznova O.N., Bondarenko A.L., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-SCO-3016

в гомозиготном состоянии или в сочетании с DRB1*9 (DRB1*9:15 ($\chi^2 = 4,1$; $p_c < 0,01$; RR = 22,6), DRB1*15:15 ($\chi^2 = 4,1$; $p_c < 0,01$; RR = 22,6)). Встречаемость трехлокусных гаплотипов DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*303 ($\chi^2 = 8,8$; $p_c < 0,01$) и DRB1*16-DQA1*0102-DQB1*502 ($\chi^2 = 5,0$; $p_c < 0,05$) увеличивает риск развития лихорадочной формы КЭ в 14,5 и 10,9 раза соответственно. У пациентов с менингеальной формой КЭ по сравнению со здоровыми достоверно чаще встречаются гены DRB1*08 ($\chi^2 = 12,9$; $p_c < 0,01$), DQA1*401 ($\chi^2 = 3,9$; $p_c < 0,05$), DQB1*401/402 ($\chi^2 = 9,1$; $p_c < 0,01$). Наличие трехлокусного гаплотипа DRB1*16-DQA1*0102-DQB1*502 ($\chi^2 = 10,9$; $p_c < 0,01$) увеличивает риск развития очаговой формы КЭ в 17,7 раза. Таким образом, клещевой энцефалит ассоциирован с определенными HLA-аллелям II класса, которые можно использовать как прогностический критерий для развития отдельных форм клещевого энцефалита или клещевого энцефалита в целом.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, HLA, II класс, клинические формы, прогноз, исходы заболевания

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CLASS II HLA GENES (DRB1, DQA1 AND DQB1) IN TICK-BORN ENCEPHALITIS

Lyubeznova O.N., Bondarenko A.L.

Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

Abstract. Tick-borne encephalitis is a natural endemic disease which is widely spread in Russia. The purpose of the study was to determine clinical significance of HLA class II genes in tick-borne encephalitis. We observed 75 patients with tick-borne encephalitis admitted to the Kirov Hospital of Infectious Diseases and district hospitals over 2020-2023. Molecular typing of the HLA genes DRB1, DQA1 and DQB1 was carried out using PCR technique, with a set of commercial sequence-specific primers ("DNA-Technology", Russian Federation). The febrile form of tick-borne encephalitis was noted in 41.3% of patients; focal, in 34.7%; meningeal, in 16.0%, inapparent, in 8% of cases. The comparison group for HLA DRB1 locus included 1528 practically healthy individuals from the same population. Comparison group for HLA DQA1 and DQB1 genes comprised 133 persons. The study has revealed a number of HLA class II genes, which are found significantly more often in TBE patients, rather than in control group (DRB1*1 ($\chi^2 = 12.2$; $p_c < 0.01$), DRB1*4 ($\chi^2 = 6.4$; $p_c < 0.05$), DRB1*7 ($\chi^2 = 11.7$; $p_c < 0.01$), DRB1*8 ($\chi^2 = 4.6$; $p_c < 0.05$), DRB1*13 ($\chi^2 = 7.7$; $p_c < 0.01$), DRB1*15 ($\chi^2 = 9.3$; $p_c < 0.01$), DRB1*16 ($\chi^2 = 14.3$; $p_c < 0.01$), DQA1*0102 ($\chi^2 = 7.6$; $p_c < 0.01$), DQB1*0401-2 ($\chi^2 = 3.9$; $p_c < 0.05$), DQB1*0502-4 ($\chi^2 = 8.1$; $p_c < 0.01$). Among HLA class II haplotypes, the susceptibility to the development of tick-borne encephalitis was determined by the combinations DRB1*08-DQA1*0401-DQB1*401/402 ($\chi^2 = 5.7$; $p_c < 0.05$), DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*303 ($\chi^2 = 5.7$; $p_c < 0.05$) and DRB1*16-DQA1*0102-DQB1*502 ($\chi^2 = 7.4$; $p_c < 0.01$). Carriage of the DRB1*15 gene was most risky for development of febrile form of tick-borne encephalitis, ($\chi^2 = 7.8$; $p_c < 0.01$; RR = 3.1). Occurrence of three-locus haplotypes DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*303 ($\chi^2 = 8.8$; $p_c < 0.01$), and DRB1*16-DQA1*0102-DQB1*502 ($\chi^2 = 5.0$; $p_c < 0.05$) was associated with increased risk of developing a febrile form of TE by 14.5 and 10.9 times, respectively. In patients with meningeal form of EC, compared with healthy individuals, the gene variants DRB1*08 ($\chi^2 = 12.9$; $p_c < 0.01$), DQA1*401 ($\chi^2 = 3.9$; $p_c < 0.05$), DQB1*401/402 ($\chi^2 = 9.1$; $p_c < 0.01$) were significantly more common. The presence of a three-locus haplotype DRB1*16-DQA1*0102-DQB1*502 ($\chi^2 = 10.9$; $p_c < 0.01$) increases the risk of developing a focal TBE by 17.7 times. Thus, tick-borne encephalitis is associated with certain HLA class II alleles, which may be used as a prognostic criterion for development of different clinical forms of tick-borne encephalitis, or tick-borne encephalitis in general.

Keywords: tick-borne encephalitis, clinical forms, HLA class I genes

Исследование выполнено за счет средств грантовой программы Кировского ГМУ «Университетский научный грант» на 2023 год № 1-2023-ГРАНТ.

Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) – это природно-очаговое заболевание, которое регистрируется на 45–48 территориях Российской Федерации. Среднегодовалые общенациональные показатели заболеваемости КЭ (2013–2022) составляют 1,56 на 100 тысяч населения. В Кировской области в 2021–2022 годах заболеваемость клещевым энцефалитом составила 8,6 и 12,07 на 100 тыс. населения соответственно, что превышает федеральные показатели в 5–7 раз. В клинике КЭ выделяют лихорадочную, менингеальную и очаговые формы. Очаговые, особенно многоуровневые формы, отличаются тяжелым течением и неблагоприятным исходом. В последние годы в Российской Федерации растет число очаговых форм. Это объясняют рядом факторов – вирусологических, экологических, климатических, социальных [7, 10]. Поэтому сейчас особенно актуальны исследования, которые направлены на выявление ранних предикторов тяжести заболевания и маркеров неблагоприятного прогноза данного заболевания. Одними из таких факторов являются иммуногенетические. Связь между развитием различных заболеваний с антигенами HLA-комплекса установлена, т. е. данные гены можно использовать в качестве иммуногенетических показателей предрасположенности к заболеваниям и их клиническим формам [2, 11, 12, 14, 18, 20, 27].

Гены, которые отвечают за выраженность иммунного ответа, связаны с генами главного комплекса гистосовместимости (МНС). Согласно современным представлениям, система HLA, регулируя иммунный ответ, осуществляет важнейшие физиологические функции, обеспечивая взаимодействие всех иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужеродных, в том числе измененных собственных клеток, запуск и реализацию иммунного ответа. Все многообразие указанных функций обусловлено строением комплекса HLA-генов [13]. Выделяют три группы генов: класса I, класса II и класса III. Гены HLA класса I включают локусы A, B, C, E, F, G, среди которых локусы A, B, C относятся к так называемым «классическим»; их основная функция в организме – обеспечение взаимодействия всех ядродержащих клеток. Функция генов HLA-E, HLA-F, HLA-G связана с репродукцией человека. В классе II основными локусами

HLA являются DR, DQ и DP, а также открытые в более позднее время DM, LMP и TAP. Постоянно молекулы II класса присутствуют на клетках иммунной системы, презентующих антигены T-хелперам.

Клещевой энцефалит является иммуногенетически обусловленным заболеванием. Л.О. Черницыной (1990) определен ряд иммуногенетических маркеров, которые определяют риск развития заболевания, его различных форм, интенсивность гуморального иммунного ответа [17]. Данные исследования относятся к HLA генам I класса. Научные работы, посвященные изучению влияния HLA генов II класса на развитие КЭ, единичны [20].

Целью нашего исследования было определение клинической значимости генов HLA II класса (DRB1, DQA1 и DQB1) при клещевом энцефалите.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 75 пациентов (постоянно проживающих на территории Кировской области, которая расположена на северо-востоке Европейской части РФ) с клещевым энцефалитом в возрасте от 18 до 84 лет. Все больные находились на стационарном лечении в Кировской инфекционной клинической больнице и районных больницах Кировской области в 2022–2023 гг. Средний возраст пациентов исследуемой группы – $51,1 \pm 11,6$ года, женщины составили 51,1%, мужчины – 48,9%. Диагноз клещевого энцефалита был поставлен на основании данных эпидемиологического анамнеза (факт присасывания клеща, пребывание в лесах, на садово-огородных участках, клинической картины (наличие интоксикационного синдрома и/или менингеальной и очаговой симптоматики), а также серологического исследования (обнаружение и нарастание в ИФА в сыворотке крови JgM и G к вирусу клещевого энцефалита). Для серологического подтверждения использовался набор реагентов для иммуноферментного выявления Jg M и G к вирусу клещевого энцефалита (ВекторВКЭ) производство АО «Вектор-Бест» (Россия). Лихорадочная форма КЭ была отмечена у 41,3% пациентов, очаговая – у 34,7% (менингоэнцефалитическая – 26,7%, менингоэнцефалополиомиелитическая – 6,7%, полиомиелитическая – 1,3%), менингеальная – 16,0%, иннаппарантная – у 8%.

Определение HLA-антигенов II класса проводилось в лаборатории иммуногематологии КНИИГиПК ФМБА России (руководитель лаборато-

рии А.В. Йовий). Молекулярное типирование HLA-генов DRB1, DQA1 и DQB1 проводилось методом полимеразной цепной реакции с набором отечественных сиквенс-специфических праймеров (НПФ «ДНК-Технология», Россия). Используемый метод включает в себя серию амплификаций различных участков HLA-генов II класса. Набор реагентов позволяет выявлять 14 аллелей гена DRB1 (DRB1*01, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18), 8 аллелей гена DQA1 (0101, 0102, 0103, 0201, 0301, 0401, 0501, 0601) и 12 аллелей и групп аллелей гена DQB1 (DQB1*201, 301, 302, 303, 304, 305, 401-2, 501, 502/4, 503, 601, 602-8).

Для HLA-генов DRB1 группа сравнения включала 1528 практически здоровых индивидов той же популяции населения [9], для HLA-генов DQA1 и DQB1 – 133 человека.

Обработку данных с последующим статистическим анализом осуществляли в соответствии со стандартными методами вариационной статистики. Для выявления закономерностей, достоверных отличий между сравниваемыми группами нами использовались общепринятые статистические показатели: средняя арифметическая (M), среднее квадратическое отклонение (σ), относительный показатель в % (P), средние ошибки средней арифметической и относительной величины (m_M, m_P).

Статистический анализ результатов иммуногенетических исследований проводился на основании следующих показателей [2]:

1. Частота встречаемости HLA-антигенов, фенотипов и гаплотипов (процентное соотношение числа индивидов, «несущих» данный антиген, фенотип или гаплотип, к общему числу индивидов в выборке).

2. Достоверность различий в частоте встречаемости антигенов, фенотипов, гаплотипов оценивалась при расчете критерия χ^2 с поправкой Yates на непрерывность выборки:

3. Для определения статистической значимости фенотипических и гаплотипических сочетаний также использовался критерий χ^2 :

4. Во избежание ошибочного заключения о наличии ассоциаций, найденное при помощи критерия χ^2 значение p корректировалось (p_c) соответственно числу определяемых антигенов, т. е. числу сравнений:

5. Для определения силы ассоциации между антигеном или гаплотипом и болезнью рассчитывался показатель относительного риска RR (relative risk) по формуле Холдейна–Вулфа:

6. Атрибутивный риск или этиологическая фракция (вычислялась для $RR > 1$), превентивная фракция (вычислялась для $RR < 1$).

Результаты

Для определения роли антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса в развитии клещевого энцефалита нами был проведен статистический анализ HLA-антигенного состава крови у 75 пациентов (табл. 1).

У больных клещевым энцефалитом по сравнению со здоровыми лицами с повышенной частотой встречаются антигены DRB1*1 ($\chi^2 = 12,2$; $p_c < 0,01$), DRB1*4 ($\chi^2 = 6,4$; $p_c < 0,05$), DRB1*7 ($\chi^2 = 11,7$; $p_c < 0,01$), DRB1*8 ($\chi^2 = 4,6$; $p_c < 0,05$), DRB1*13 ($\chi^2 = 7,7$; $p_c < 0,05$), DRB1*15 ($\chi^2 = 9,3$; $p_c < 0,01$), DRB1*16 ($\chi^2 = 14,3$; $p_c < 0,01$). При наличии этих специфичностей риск развития (RR) заболевания увеличивается в 2,2-4,5 раза.

При анализе встречаемости антигенов DQA1 и DQB1 были получены следующие результаты. При клещевом энцефалите чаще, чем у здоровых лиц, встречаются антигены DQA1*0102 ($\chi^2 = 7,6$; $p_c < 0,05$), DQB1*0401-2 ($\chi^2 = 3,9$; $p_c < 0,05$), DQB1*0502-4 ($\chi^2 = 8,1$; $p_c < 0,01$). Согласно показателю относительного риска (RR), вероятность развития заболевания для обладателей данных антигенов увеличивается в 2,4-7,1 раза.

Проанализировано распределение внутрилокусных и межлокусных сочетаний антигенов (фенотипов и гаплотипов) и оценено влияние этих комбинаций на развитие клещевого энцефалита.

Перечень фенотипов, встретившихся в общей группе пациентов с клещевым энцефалитом и имевших наиболее значимые отклонения от нормального распределения, представлен в таблице 2.

Среди гаплотипов HLA класса II склонность к развитию клещевого энцефалита определяли сочетания DRB1*08-DQA1*0401-DQB1*401/402 ($\chi^2 = 5,7$; $p_c < 0,05$), DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*303 ($\chi^2 = 5,7$; $p_c < 0,05$). и DRB1*16-DQA1*0102-DQB1*502 ($\chi^2 = 7,4$; $p_c < 0,01$) (табл. 3). Присутствие их в фенотипе человека повышает риск возникновения КЭ в 8,2 и 9,7 раза соответственно.

Таким образом, в общей группе пациентов с КЭ предрасполагающими к развитию заболевания являются гены DRB1*1, DRB1*4, DRB1*7, DRB1*8, DRB1*13, DRB1*15, DRB1*16, DQA1*0102, DQB1*0401-2, DQB1*0502-4, фенотип DRB1*9/15, гаплотипы DRB1*08-DQA1*0401-DQB1*401/402, DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*303 и DRB1*16-DQA1*0102-DQB1*502.

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОВ HLA II КЛАССА (%), ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ (RR) И АТРИБУТИВНЫЙ (EF) РИСК РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРЕВЕНТИВНАЯ ФРАКЦИЯ (PF) У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ (n = 75)

TABLE 1. FREQUENCY OF OCCURRENCE OF HLA CLASS II GENES (%), RELATIVE (RR) AND ATTRIBUTABLE (EF) RISK OF DEVELOPING THE DISEASE, PREVENTIVE FRACTION (PF) IN PATIENTS WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS (n = 75)

Антигены HLA II класса HLA class II antigens	Здоровые Healthy n = 1528	Пациенты Patients (n = 75)	RR	EF	PF
DRB1*1	14,95	30,7***	2,548	0,164	-0,2
DRB1*3	8,4	10,6	1,372	0,022	-0,02
DRB1*4	10,16	20,0**	2,279	0,101	-0,11
DRB1*7	15,2	30,7***	2,496	0,198	-0,25
DRB1*8	2,95	8,0**	3,12	0,054	-0,06
DRB1*9	2,07	8,0***	4,306	0,031	-0,03
DRB1*10	0,81	1,3	1,559	0,007	-0,01
DRB1*11	10,52	17,3	1,842	0,009	-0,01
DRB1*12	2,7	2,7	1,219	0	0
DRB1*13	12,28	24,0***	2,288	0,169	-0,2
DRB1*14	1,37	2,7	2,385	0,012	-0,01
DRB1*15	15,41	29,3***	2,31	0,153	-0,18
DRB1*16	3,1	9,3***	4,456	0,062	-0,07
Антигены HLA II класса HLA class II antigens	Здоровые Healthy (n = 133)	Пациенты Patients (n = 75)	RR	EF	PF
DQA1*0101	24,8	34,7	1,606	0,117	-0,13
DQA1*0102	23,3	42,7***	2,431	0,147	-0,17
DQA1*0103	19,5	16,0	0,799	-0,05	0,048
DQA1*0201	30,8	29,3	0,937	-0,02	0,02
DQA1*0301	36,8	28,0	0,673	-0,16	0,142
DQA1*0401	5,3	8,0	1,577	0,029	-0,03
DQA1*0501	36,1	42,7	1,317	0,111	-0,12
DQA1*0601	1,5	0	0,348	0	0
DQB1*201	30,8	37,3	0,0162	1,133	0,035
DQB1*301	31,6	34,7	0,0011	1,094	0,026
DQB1*302	20,3	10,6	2,3028	0,42	-0,12
DQB1*303	18,8	13,3	0,3697	0,7	-0,06
DQB1*305	0,8	0	0,3253	0,971	0
DQB1*0401-2	2,3	9,3**	4,253	5,063	0,088
DQB1*501	33,8	34,7	0,0232	0,895	-0,04
DQB1*0502-4	3,0	14,7***	7,0952	5,606	0,123
DQB1*503	0,8	4,0	0,9871	5,077	0,032
DQB1*601	6,0	1,3	0,3724	0,498	-0,02
DQB1*0602-8	37,6	33,3	0,4054	1,329	0,109

Примечание. ** – p < 0,05; *** – p < 0,01.

Note. **, p < 0.05; ***, p < 0.01.

ТАБЛИЦА 2. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВНУТРИЛОКУСНЫХ СОЧЕТАНИЙ ГЕНОВ HLA КЛАССА II У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ (n = 75)

TABLE 2. FEATURES OF THE DISTRIBUTION OF INTRALOCUS COMBINATIONS OF HLA CLASS II GENES IN PATIENTS WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS (n = 75)

Внутрилокусные сочетания Intralocus combinations	Частота фенотипа (%) Phenotype frequency (%)		χ^2	RR
	Здоровые Healthy (n = 133)	Пациенты Patients (n = 75)		
DRB1*				
09:15	0,0	4,0**	3,9	12,9
07:11	0,8	4,0	1,2	
DQA1*				
0102:0301	5,3	10,7	1,4	
0301:0301	6,0	1,3	1,5	
0102:0102	1,5	5,3	1,3	
DQB1*				
402:0602-8	0,0	2,6	1,3	
201:0602-8	9,0	4,0	1,2	

Примечание. ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,01$.

Note. **, $p < 0.05$; ***, $p < 0.01$.

ТАБЛИЦА 3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГАПЛОТИПИЧЕСКИХ СОЧЕТАНИЙ HLA-АНТИГЕНОВ КЛАССА II У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ (n = 75)

TABLE 3. DISTRIBUTION OF HAPLOTYPE COMBINATIONS HLA ANTIGENS CLASS II IN PATIENTS WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS (n = 75)

HLA-гаплотипы DRB1*-DQA1*- DQB1* HLA-haplotype DRB1*-DQA1*- DQB1*	Частота гаплотипов (%) Haplotype frequency (%)		χ^2	RR
	Здоровые Healthy (n = 133)	Пациенты Patients (n = 75)		
01-0101-501	16,5	28,0	3,2	1,9
04-0301-302	16,5	12,0		
07-0201-201	15,8	22,7		
08-401-401/402	0,8	8,0**	5,7	8,2
09-0301-303	0,8	8,0**	5,7	8,2
11-0501-301	10,5	16,0		
16-0102-502	0,8	9,3***	7,4	9,7

Примечание. ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,01$.

Note. **, $p < 0.05$; ***, $p < 0.01$.

Нами было проанализировано наличие взаимосвязи развития клинической формы клещевого энцефалита и HLA-фенотипа. Перечень генов, фенотипических и гаплотипических ассоциаций, которые были выявлены при лихорадочной, менингеальной и очаговых формах клещевого энцефалита и имевших наиболее значимые от-

клонения от нормального распределения, представлен в таблице 4.

Как следует из результатов, представленных в таблице 4, предрасположенность к развитию лихорадочной формы КЭ выше у лиц, у которых определяются гены DRB1*9 ($\chi^2 = 11,3$; $p_c < 0,01$; RR = 7,5) и DRB1*15 ($\chi^2 = 7,8$; $p_c < 0,01$; RR = 3,1),

ТАБЛИЦА 4. ХАРАКТЕР РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНОВ HLA КЛАССА II У ПАЦИЕНТОВ С КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ (n = 75)

TABLE 4. DISTRIBUTION OF HLA CLASS II ANTIGENS IN PATIENTS WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS DEPENDING ON THE CLINICAL FORM (n = 75)

HLA-антигены класса II HLA antigens class II	Частота встречаемости (%) Frequency of occurrence (%)									
	у здоровых in healthy people (n = 133)	у пациентов in patients								
		Лихорадочная форма Fever form (n = 31)			Менингеальная форма Meningeal form (n = 12)			Очаговые формы Focal forms (n = 26)		
		%	χ^2	RR	%	χ^2	RR	%	χ^2	RR
DRB 1*										
01	14,9	25,8	2,0		8,3	< 1		42,3	12,7	4,2
04	10,1	16,1	< 1		16,8	< 1		30,8	9,6	4,1
07	15,2	22,5	< 1		33,3	1,8		42,3	12,3	4,1
08	2,9	6,4	< 1		25,0	12,9	12,3	3,9	< 1	
09	2,1	12,9	11,3	7,5	8,3	< 1		3,9	< 1	
13	12,3	32,3	2,5		8,3	< 1		7,7	< 1	
15	15,4	35,5	7,8	3,1	33,3	1,7		19,2	< 1	
16	3,1	6,5	< 1		0	< 1		15,4	8,6	6,3
DQA 1*										
0102	23,3	45,2	4,9	2,7	33,3	< 1		30,7	< 1	
0401	5,3	6,5	< 1		25,0	3,9	6,2	3,9	< 1	
0501	36,1	19,3	3,5	0,4	41,7	< 1		38,4	< 1	
DQB 1*										
401-2	2,3	3,2	< 1		25,0	9,1	13,7	7,7	< 1	
501	33,8	29,0	< 1		8,3	2,2		42,3	< 1	
502/4	3,0	9,7	< 1		8,3	< 1		15,4	4,6	5,8
602-8	37,6	48,3	< 1		16,7	< 1		11,5	5,5	0,2
Внутрилокусные HLA-фенотипы Intralocus HLA phenotypes										
DRB1* 7:11	0,8	9,7	5,1	10,9	0	< 1		3,9	< 1	
DRB1*9:15	0	6,5	4,1	22,6	0	< 1		3,9	< 1	
DRB1*15:15	0	6,5	4,1	22,6	0	< 1		0	< 1	
DRB1*1:7	4,5				0	< 1		1,7	2,7	
DQB1*201:501	3,8				0	< 1		19,2	6,4	5,9
DQB1*402:602-8	0	6,5	4,1	22,6	0	< 1		0	< 1	
HLA-гаплотипы DRB1*-DQA1*-DQB1* HLA-haplotype DRB1*-DQA1*-DQB1*										
08-401-401/402	0,8	6,4	1,9		25	15,9	32,5	3,9	< 1	
09-0301-303	0,8	12,9	8,8	14,5	8,3	< 1		3,9	< 1	
16-0102-502	0,8	9,7	5,0	10,9	0	< 1		15,4	10,9	17,7

DQA1*0102 ($\chi^2 = 4,9$; $p_c < 0,05$; RR = 22,6), и внутрилокусные сочетания DRB1*9:15 ($\chi^2 = 4,1$; $p_c < 0,01$; $p_c < 0,01$; RR = 22,6), DRB1*15:15 ($\chi^2 = 4,1$; $p_c < 0,01$; RR = 22,6). DQB1*402:602-8 ($\chi^2 = 4,1$; $p_c < 0,01$; RR = 2,7). Для развития лихорадочной формы КЭ самым неблагоприятным является носительство гена DRB1*15, особенно в сочетании с DRB1*9 или в гомозиготном состоянии. Встречаемость трехлокусных гаплотипов DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*303 ($\chi^2 = 8,8$; $p_c < 0,01$) и DRB1*16-DQA1*0102-DQB1*502 ($\chi^2 = 5,0$; $p_c < 0,05$) увеличивает риск развития лихорадочной формы КЭ в 14,5 и 10,9 раза соответственно.

Наличие гена DQA1*0501 ($\chi^2 = 3,5$; $p_c < 0,05$; RR = 0,4) обладает превентивным эффектом для развития лихорадочной формы КЭ.

У пациентов с менингеальной формой КЭ достоверно чаще встречаются гены DRB1*08 ($\chi^2 = 12,9$; $p_c < 0,01$; RR = 12,3), DQA1*401 ($\chi^2 = 3,9$; $p_c < 0,05$; RR = 6,2), DQB1*401/402 ($\chi^2 = 9,1$; $p_c < 0,01$; RR = 13,7). Учитывая неравновесное сцепление данных генов, наличие гаплотипа DRB1*08-DQA1*0401-DQB1*401/402 можно рассматривать не как предрасполагающим фактором к развитию в целом КЭ, а именно менингеальной формы заболевания. У носителей данного гаплотипа риск развития менингеальной формы КЭ повышается в 32,5 раза.

Предрасположенность к развитию очаговой формы КЭ достоверно выше у лиц, у которых определяются гены DRB1*1 ($\chi^2 = 12,7$; $p_c < 0,01$; RR = 4,2), DRB1*4 ($\chi^2 = 9,6$; $p_c < 0,01$; RR = 4,1), DRB1*7 ($\chi^2 = 12,3$; $p_c < 0,01$; RR = 4,1) и особенно DRB1*16 ($\chi^2 = 8,6$; $p_c < 0,01$; RR = 6,3), при обнаружении которого риск развития очаговой формы КЭ повышается в 6,3 раза. Ген DQB1*602-8 обладает превентивным действием по отношению к развитию очаговой формы КЭ ($\chi^2 = 5,5$; $p_c < 0,05$; RR = 0,2). Наличие трехлокусного гаплотипа DRB1*16-DQA1*0102-DQB1*502 ($\chi^2 = 10,9$; $p_c < 0,01$) увеличивает риск развития очаговой формы КЭ в 17,7 раза. Данный гаплотип также достоверно чаще встречался и у лиц с лихорадочной формой КЭ. Однако мы рассматриваем его как фактор, предрасполагающий к развитию именно очаговой формы КЭ, так как у двух пациентов, носителей данного гаплотипа, лихорадочная форма КЭ развилась на фоне полного курса вакцинации против КЭ.

Обсуждение

Гены системы HLA играют важную роль в нормальном функционировании иммунной си-

стемы, кодируя α - и β - цепи молекул MHC II класса. Функция данных молекул заключается в презентации экзогенных пептидов, прошедших процессинг, CD4⁺ лимфоцитам [13, 16]. Состояние иммунной системы человека и особенности вирулентных свойств возбудителя — это основа многокомпонентного процесса патогенеза клещевого энцефалита. Его углубленное изучение с учетом функции системы иммунитета началось лишь во второй половине XX века и продолжается до сих пор. С появлением новых методов исследования описывались новые механизмы противовирусного иммунитета при КЭ и его отдельных клинических формах. Л.И. Ратниковой и соавт. (2002) было описано резкое угнетение T- и B-клеточного иммунитета у больных КЭ, особенно при очаговых формах, в то время как при неочаговых формах КЭ наблюдалось снижение CD4⁺ лимфоцитов при сохранении функций гуморального звена иммунитета. При менингеальной форме КЭ данное снижение было более выражено [12].

Открытие дихотомии Th1/Th2 явилось мощным толчком в изучении иммунопатогенеза инфекционных заболеваний, в том числе и КЭ [8]. Выбор лимфоцитом Th1- или Th2-пути дифференцировки зависит от многих факторов: функционального статуса иммунокомпетентных клеток, спектра цитокинов, продуцируемых CD4⁺ лимфоцитами, природы и способа презентации антигена, в котором участвуют молекулы MHC II класса. Многочисленными исследователями показано, что при более тяжелых формах КЭ происходит смещение баланса в сторону Th2, за счет снижения секреции IL-2, IL-18 и увеличения IL-4 и IL-10 [3, 5, 8]. С одной стороны, это объясняется свойствами белковых продуктов флавивирусов к блокаде внутриклеточной передачи сигналов от рецепторов [19] и цитокинидулирующей активностью штаммов вируса КЭ, вызывающих тяжелые очаговые формы заболевания [8]. С другой — существенный вклад вносит генетический полиморфизм важных факторов врожденного иммунитета. К ним можно отнести гены HLA-комплекса, гены цитокинов, их рецепторов и антогонистов [8, 14].

При клещевом энцефалите Л.О. Черницыной (1990) описаны антигенные варианты, фенотипы и гаплотипы генов HLA I класса, определяющие риск возникновения различных вариантов КЭ, а также хронического течения заболевания [17]. Влияние генов HLA II класса (DRB1*; DQA1*; DQB1*) на развитие отдельных клинических форм КЭ не описано.

В нашем исследовании были выявлены достоверные отличия в частоте встречаемости генов DRB1* у пациентов с КЭ в сравнении с группой контроля (DRB1*1 ($\chi^2 = 12,2$), DRB1*4 ($\chi^2 = 6,4$), DRB1*7 ($\chi^2 = 11,7$), DRB1*8 ($\chi^2 = 4,6$), DRB1*13 ($\chi^2 = 7,7$), DRB1*15 ($\chi^2 = 9,3$), DRB1*16 ($\chi^2 = 14,3$)).

В исследовании L. Kovalchka и соавт. (2014) выявлена предрасположенность к развитию КЭ у носителей специфичностей DRB1*4 и DRB1*17 [20]. Также необходимо отметить, что отмечается влияние на частоту развития вирусных энцефалитов (герпетического, краснушного, ветряночного) наличие гена DRB1*1 [6], а также таких нейродегенеративных заболеваний нервной системы, как болезнь Паркинсона – ген DRB1*4 и рассеянного склероза – DRB1*13 и DRB1*15 [1]. Гомозиготное состояние гена DRB1*4 описано при тяжелых формах при КЭ [21] и болезни Паркинсона [1], однако в нашем исследовании данный ген встречался только в гетерозиготном состоянии. Описано, что гомозиготы менее приспособлены к формированию иммунного ответа из-за существования в условиях окружающей среды с множеством возбудителей [16].

При КЭ достоверно чаще, чем у здоровых лиц, встречаются гены DQA1*102 ($\chi^2 = 7,6$), DQB1*401/402 ($\chi^2 = 3,8$), DQB1*502-4 ($\chi^2 = 8,1$). В доступной нам литературе мы не нашли исследований, посвященных изучению частоты распределения генов DQA1* и DQB1* при клещевом энцефалите. Есть единичные исследования, в которых приводятся данные по другим «клещевым инфекциям», в частности Лайм-боррелиозу [21, 26]. Причем достоверных данных о влиянии генов DQA1* на развитие данной болезни не приводится [26]. Описано более частое выделение специфичности HLA – DQB1*401/402 при хроническом лимфолейкозе [11].

Нами обнаружены достоверные отличия в частоте встречаемости фенотипа DRB1*9:15 у пациентов с клещевым энцефалитом, в сравнении с группой контроля ($\chi^2 = 3,9$, $p_c < 0,05$). Риск возникновения КЭ у носителей данного аллеля возрастает в 12,2 раза. В проанализированных нами работах, авторы не указывают частоту

встречаемости определенных аллелей у пациентов с КЭ. Но есть данные о риске развития рассеянного склероза (RR = 8,3) у носителей аллели DRB1*1:15 [23], что объясняется более эффективной презентацией аутоантигенов [25].

Для установления ассоциаций с развитием заболевания важно проводить анализ не только с отдельными аллельными вариантами, а с HLA-ассоциированными гаплотипами. Анализ распределения частоты встречаемости трехлокусных гаплотипов в опытной группе выявил значительную вариабельность. Наиболее значимые отклонения у пациентов с КЭ, в сравнении со здоровыми лицами, были определены для гаплотипов DRB1*08-DQA1*0401-DQB1*401/402 ($\chi^2 = 5,7$; $p_c < 0,05$; RR = 8,2), DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*303 ($\chi^2 = 5,7$; $p_c < 0,05$; RR = 8,2) и DRB1*16-DQA1*0102-DQB1*502 ($\chi^2 = 7,4$; $p_c < 0,01$; RR = 9,7). В литературе нами не обнаружено описания встречаемости трехлокусных гаплотипов у пациентов с КЭ.

Иммуногенетические маркеры определяют не только развитие заболевания, но и различных клинических форм болезни. Имеются описания влияния генов HLA II класса на развитие различных вариантов и течения вторичной формы инфекции Денге [16], COVID-19 [24], криптококкового менингита [22], туберкулеза [4] и др. Однако данный вопрос не изучен при клещевом энцефалите. Нами был выявлен трехлокусный гаплотип DRB1*16-DQA1*0102-DQB1*502, при котором риск развития очаговой формы КЭ увеличивается в 17,7 раза. Данный показатель можно использовать в качестве иммуногенетического показателя предрасположенности к развитию тяжелой очаговой формы клещевого энцефалита.

Заключение

Таким образом, клещевой энцефалит ассоциирован с определенными HLA-аллелями II класса, которые можно использовать как прогностический критерий для развития отдельных форм клещевого энцефалита или клещевого энцефалита в целом. Носителям определенных гаплотипов, проживающих на эндемичных территориях, необходимо рекомендовать вакцинацию против клещевого энцефалита.

Список литературы / References

1. Алисейчик М.П., Андреева Т.В., Рогаев Е.И. Иммуногенетические факторы нейродегенеративных заболеваний: роль HLA II класса // Биохимия, 2018. Т. 83, вып. 9. С. 1385-1398. [Aliseychik M.P., Andreeva T.V., Rogaev E.I. Immunogenetic Factors of Neurodegenerative Diseases: The Role of HLA Class II. *Biokhimiya = Biochemistry*, 2018, Vol. 83, Iss. 9, pp. 1104-1116. (In Russ.)]

2. Бондаренко А.Л. HLA и болезни. Киров, 1999. 194 с. [Bondarenko A.L. HLA and diseases]. Киров, 1999. 194 p.
3. Бондаренко А.Л., Тихомолова Е.Г., Зыкова И.В., Контякова Е.Л., Зянчурина Г.М. Прогностическое значение иммунорегуляторных Th1- и Th2-цитокинов при клещевом энцефалите // Инфекционные болезни, 2011. № 1. С. 28-32. [Bondarenko A.L., Tikhomolova E.G., Zyukova I.V., Kontyakova E.L., Zyanchurina G.M. Prognostic significance of immunoregulatory Th1 and Th2 cytokines in tick-borne encephalitis. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases*, 2011, no. 1, pp. 28-32. (In Russ.)]
4. Гергерт В.Я., Поспелов А.Л., Ставицкая Н.В., Кордичева С.Ю., Сороко-Новицкая А.Н., Поспелов Л.Е. Сравнение распределения генов локуса HLA-DRB1 у здоровых и больных туберкулезом детей и подростков в различных популяциях // Туберкулез и болезни легких, 2010. Т. 87, № 9. С. 29-32. [Gergert V.Ya., Pospelov A.L., Stavitskaya N.V., Kordicheva S.Yu., Soroko-Novitskaya A.N., Pospelov L.E. Comparison of the distribution of HLA-DRB1 locus genes in healthy children and adolescents with tuberculosis in different populations. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, Vol. 87, no. 9, pp. 29-32. (In Russ.)]
5. Зима А.П., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Жукова О.Б., Жукова Н.Г., Лепехин А.В., Радзивил Т.Т. Дисбаланс продукции и рецепции IL-2 и IL-4 при длительной антигенемии вируса клещевого энцефалита // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 4-5. С. 389-396. [Zima A.P., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V., Zhukova O.B., Zhukova N.G., Lepechin A.V., Radzivil T.T. Imbalance in IL-2 and IL-4 production and reception during prolonged viral antigenemia in tick-borne encephalitis *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 4-5, pp. 389-396. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-389-396.
6. Идрисова Ж.Р., Петрухин А.С., Учайкин В.Ф., Деконенко Е.П. Клиническое значение определения гена DRB1 главного комплекса гистосовместимости при вирусных энцефалитах // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2000. Т. 79, № 4. С. 4. [Idrisova Zh.R., Petrukhin A.S., Uchaikin V.F., Dekonenko E.P. Clinical significance of determining the DRB1 gene of the major histocompatibility complex in viral encephalitis. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*, 2000, Vol. 79, no. 4, p. 4. (In Russ.)]
7. Колясникова Н.М., Ишмухаметов А.А., Акимкин В.Г. Современное состояние проблемы клещевого энцефалита в России и мире // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика, 2023. Т. 22, № 1. С. 104-123. [Kolyasnikova N.M., Ishmukhametov A.A., Akimkin V.G. The current state of the problem of tick-borne encephalitis in Russia and the world. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2023, Vol. 22, no. 1, pp. 104-123. (In Russ.)]
8. Крылова Н.В. История и перспективы изучения иммуногенетических аспектов патогенеза клещевого энцефалита // Дальневосточный журнал инфекционной патологии, 2007. № 11. С. 46-51. [Krylova N.V. History and prospects for studying the immunogenetic aspects of the pathogenesis of tick-borne encephalitis. *Dalnevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii = Far Eastern Journal of Infectious Pathology*, 2007, no. 11, pp. 46-51. (In Russ.)]
9. Логинова М.А., Трофимова Н.П., Парамонов И.В. Генетические особенности популяции, проживающей на территории Кировской области // Вестник службы крови России, 2012. № 1. С. 24-28. [Loginova M.A., Trofimova N.P., Paramonov I.V. Genetic features of the population living in the Kirov region. *Vestnik sluzhby krovi Rossii = Bulletin of the Russian Blood Service*, 2012, no. 1, pp. 24-28. (In Russ.)]
10. Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л., Утенкова Е.О., Контякова Е.Л. Патоморфоз клещевого энцефалита в Кировской области // Инфекционные болезни, 2015. Т. 13, № 1. С. 46-52. [Lyubeznova O.N., Bondarenko A.L., Utenkova E.O., Kontyakova E.L. Pathomorphosis of tick-borne encephalitis in the Kirov region. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases*, 2015, Vol. 13, no. 1, pp. 46-52. (In Russ.)]
11. Максимов О.Д., Зайцева Г.А., Бутина Е.В., Загоскина Т.П., Федоровская Н.А., Копанева Т.Г. Распределение HLA-маркеров при хроническом лимфолейкозе // Гематология и трансфузиология, 2003. Т. 43, № 1. С. 19-22. [Maksimov O.D., Zaitseva G.A., Butina E.V., Zagoskina T.P., Fedorovskaya N.A., Kopaneva T.G. Distribution of HLA markers in chronic lymphocytic leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2003, Vol. 43, no. 1, pp. 19-22. (In Russ.)]
12. Ратникова Л.И., Тер-Багдасарян Л.В., Миронов И.Л. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2002. № 5. С. 41-46. [Ratnikova L.I., Ter-

Baghdasaryan L.V., Mironov I.L. Modern ideas about the pathogenesis of tick-borne encephalitis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2002, no. 5, pp. 41-46. (In Russ.)]

13. Соловьева А.С. Генетический контроль иммунного ответа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2014. № 51. С. 130-136. [Solovyova A.S. Genetic control of the immune response. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*, 2014, Vol. 51, pp. 130-136. (In Russ.)]

14. Смольникова М.В., Коненков В.И. Клиническая иммуногенетика заболеваний человека // Медицинская иммунология, 2001. Т. 3, № 3. С. 379-389. [Smolnikova M.V., Konenkov V.I. Clinical immunogenetics of human diseases. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2001, Vol. 3, no. 3, pp. 379-389. (In Russ.)]

15. Сулова Е.В., Хлебникова Н.В., Суетина И.Г., Иллек Я.Ю. Иммуногенетические параметры при atopическом дерматите у детей разного возраста // Вятский медицинский вестник, 2020. № 4 (68). С. 8-11. [Suslova E.V., Khlebnikova N.V., Suetina I.G., Illek Y.Yu. Immunogenetic parameters for atopic dermatitis in children of different ages. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka Medical Bulletin*, 2020, no. 4 (68), pp. 8-11. (In Russ.)]

16. Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Мокрышева Н.Г. Роль генов системы HLA: от аутоиммунный заболеваний до COVID-19 // Проблемы эндокринологии, 2020. Т. 66, № 4. С. 9-15. [Troshina E.A., Yukina M.Yu., Nuralieva N.F., Mokrysheva N.G. The role of HLA genes: from autoimmune diseases to COVID-19. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2020, Vol. 66, no. 4, pp. 9-15. (In Russ.)]

17. Черницына Л.О., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Иерусалимский А.П. Иммуногенетические методы в прогнозе клинического течения клещевого энцефалита // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1990. Т. 90, № 11. С. 38-43. [Chernitsyna L.O., Prokofiev V.F., Konenkov V.I., Jerusalemky A.P. Immunogenetic methods in the prognosis of the clinical course of tick-borne encephalitis. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neuropathology and Psychiatry named after. S.S. Korsakov*, 1990, Vol. 90, no. 11, pp. 38-43. (In Russ.)]

18. Anzurez A., Naka I., Miki S., Nakayama-Hosoya K., Isshiki M., Watanabe Y., Nakamura-Hoshi M., Seki S., Matsumura T., Takano T., Onodera T., Adachi Y., Moriyama S., Terahara K., Tachikawa N., Yoshimura Y., Sasaki H., Horiuchi H., Miyata N., Miyazaki K., Koga M., Ikeuchi K., Nagai H., Saito M., Adachi E., Yotsuyanagi H., Kutsuna S., Kawashima A., Miyazato Y., Kinoshita N., Kouno C., Tanaka K., Takahashi Y., Suzuki T., Matano T., Ohashi J., Kawana-Tachikawa A. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. *HLA*, 2021, Vol. 98, no. 1, pp. 37-42.

19. Atrashevskaya A.V., Ignatyev G.M., Fredeking T.M. Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003, Vol. 131, no. 1, pp. 148-154.

20. Kovalchuka L., Eglite J., Zalite M. The frequency of HLA-DR alleles in patients with tick-borne disease from Latvia. *Res. J. Infect. Dis.*, 2014, Vol. 2, 4. doi: 10.7243/2052-5958-2-4.

21. Kovalchuka L., Eglite J., Lucenko I., Zalite M. Associations of HLA DR molecules with Lyme borreliosis in Latvian patients. *BMC Res. Notes*, 2012, no. 5, 438. doi: 10.1186/1756-0500-5-438.

22. Liu J., Wei H., Liu J., Peng L., Li G., Li M., Yang L., Jiang Y., Peng F. Analysis of the association of HLA subtypes with cryptococcal meningitis in HIV-negative immunocompetent patients. *Future Microbiol.*, 2022, Vol. 17, pp. 1231-1240.

23. Moutsianas L., Jostins L., Beecham A.H., Dilthey A.T., Xifara D.K., Ban M., Shah T.S., Patsopoulos N.A., Alfredsson L., Anderson C.A., Attfield K.E., Baranzini S.E., Barrett J., Binder T.M., Booth D., Buck D., Celius E.G., Cotsapas C., D'Alfonso S., Dendrou C.A., Donnelly P., Dubois B., Fontaine B., Fugger L., Goris A., Gourraud P. A., Graetz C., Hemmer B., Hillert J., International IBD Genetics Consortium (IIBDGC), Kockum I., Leslie S., Lill C.M., Martinelli-Boneschi F., Oksenberg J.R., Olsson T., Oturai A., Saarela J., Søndergaard H.B., Spurkland A., Taylor B., Winkelmann J., Zipp F., Haines J.L., Pericak-Vance M.A., Spencer C.C., Stewart G., Hafler D.A., Ivinson A.J., Harbo H.F., Hauser S.L., De Jager P.L., Compston A., McCauley J.L., Sawcer S., McVean G. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis *Nat. Genet.*, 2015, Vol. 47, no. 10, pp. 1107-1113.

24. Nguyen A., David J.K., Maden S.K. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J. Virol.*, 2020, Vol. 94, no. 13, e00510-20. doi: 10.1128/JVI.00510-20.

25. Smith K.J., Pyrdol J., Gauthier L., Wiley D.C., Wucherpfennig K.W. Crystal Structure of HLA-DR2 (DRA*0101, DRB1*1501) Complexed with a Peptide from Human Myelin Basic Protein. *J. Exp. Med.*, 1998, Vol. 188, no. 8, pp. 1511-1520.
26. Steer A.C., Falk B., Drouin E.E., Baxter-Lowe L.A., Hammer J., Nepom G.T. Binding of outer surface protein A and human lymphocyte function-associated antigen 1 peptides to HLA-DR molecules associated with antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2003, Vol. 48, no. 2, pp. 534-540.
27. Werner J., Rivera N., Grunewald J., Eklund A., Iseda T., Darlington P., Kullberg S. HLA-DRB1 alleles associate with hypercalcemia in sarcoidosis. *Respir. Med.*, 2021, Vol. 187, 106537. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106537.

Авторы:

Любезнова О.Н. — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Киров, Россия

Бондаренко А.Л. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Киров, Россия

Authors:

Lyubeznova O.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

Bondarenko A.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Infectious Diseases, Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

Поступила 07.06.2024

Отправлена на доработку 27.06.2024

Принята к печати 14.09.2024

Received 07.06.2024

Revision received 27.06.2024

Accepted 14.09.2024