

РОЛЬ ТРЕХЛОКУСНЫХ HLA-ГАПЛОТИПОВ (HLA-DRB1-DQA1-DQB1) В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛОИММУНИЗАЦИИ, АТОПИИ И ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Бутина Е. В. ¹,
Суетина И. Г. ²,
Любезнова О. Н. ²

¹ ООО “Остеосинтез”, Киров, Россия

² ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров, Россия

THE ROLE OF THREE-LOCUS HLA HAPLOTYPES (HLA-DRB1-DQA1-DQB1) IN THE PATHOGENESIS OF ALLOIMMUNIZATION, ATOPY, AND VIRAL INFECTION

Butina E. V. ^a,
Suetina I. G. ^b,
Lyubeznova O. N. ^b

^a Osteosintez LLC, Kirov, Russian Federation

^b FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, Kirov, Russian Federation

Резюме

HLA-аллоиммунизация, аллергический ринит/ атопический дерматит и клещевой энцефалит являются релевантными моделями для изучения генетически детерминированного иммунного ответа на три различных типа антигенов – аллоантигенов (антигенов других людей), аллергенов (сенсibilизирующих веществ природного или искусственного происхождения) и инфекционных, в данном случае вирусных, антигенов. До настоящего времени поиск генетических маркеров риска развития этих патологий был сосредоточен на исследовании отдельных аллелей HLA без анализа гаплотипов и, соответственно, без оценки возможного синергического взаимодействия HLA-генов между собой. Цель работы - установить ассоциативные связи между трехлокусными гаплотипами HLA-DRB1-DQA1-DQB1 и риском развития HLA-аллоиммунизации, аллергического ринита, атопического дерматита и клещевого энцефалита. Проанализирована частота встречаемости 12 распространенных среди европейцев трехлокусных гаплотипов HLA-DRB1-DQA1-DQB1 у 215 пациентов и 317 здоровых людей. Вероятность возникновения HLA-аллоиммунизации в зависимости от HLA-гаплотипов исследовали у 61 реципиента компонентов крови. Взаимосвязь между типом атопической реакции и HLA-генотипом изучили у 50 больных с атопическим дерматитом и с персистирующим аллергическим ринитом. Корреляцию между HLA-гаплотипами и вариантом течения вирусной инфекции рассмотрели у 104 больных клещевым энцефалитом. Типирование генов HLA II класса выполнено в лаборатории иммуногематологии ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России методом ПЦР в режиме реального времени (ДНК-технология, Россия). Статистический анализ осуществляли с помощью критерия хи-квадрат. Установлено, что *HLA-DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02* и *HLA-DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01* гаплотипы ассоциированы с развитием HLA-аллоиммунизации в результате трансфузий компонентов крови. Совпадение данных гаплотипов с генетическими маркерами аутоиммунных заболеваний свидетельствует об универсальном механизме участия молекул HLA в презентации человеческих аутоантигенов и аллоантигенов. Показано, что разные HLA-гаплотипы соответствуют разным клиническим фенотипам атопии: гаплотипы *HLA-DRB1*12-DQA1*05:01-DQB1*03:01*, *HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02* ассоциированы с избирательной предрасположенностью к респираторной сенсibilизации, а гаплотип *HLA-DRB1*01-DQA1*01:01-DQB1*05:01* – к системной атопии с кожным компонентом. Иммуногенетические различия свидетельствуют о том, что аллергический ринит и атопический дерматит не являются последовательными стадиями одного процесса, а представляют собой разные эндотипы в рамках «атопического континуума». Выявлено, что относительно благоприятная форма клещевого энцефалита – лихорадочная, при которой не повреждается противовирусный гуморальный иммунный ответ, ассоциирована с *HLA-DRB1*09-DQA1*03:01-DQB1*03:03*. В то время как формы, протекающие с поражением ЦНС и нарушениями в обоих звеньях

иммунитета, ассоциированы с гаплотипами *HLA-DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*04:01/*0402* (менингеальная форма) и *HLA-DRB1*16-DQA1*01:02-DQB1*05:02/*0504* (очаговая форма). Результаты исследования могут быть использованы при проведении стратификации пациентов, прогнозировании течения патологического процесса, выборе методов профилактики и терапии.

Ключевые слова: HLA-гаплотип; HLA-DRB1-DQA1-DQB1; аллоиммунизация; атопический дерматит; персистирующий ринит; клещевой энцефалит; относительный риск.

Abstract

HLA alloimmunization, allergic rhinitis/atopic dermatitis, and tick-borne encephalitis serve as relevant models for investigating genetically determined immune responses to three types of antigens: alloantigens, allergens, and viral antigens. Previous research has primarily focused on individual HLA alleles, without considering haplotype-level interactions and potential synergistic effects among HLA genes. This study aimed to identify associations between three-locus HLA haplotypes (HLA-DRB1-DQA1-DQB1) and the risk of developing HLA alloimmunization, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and tick-borne encephalitis. Twelve common European haplotypes were analyzed in 215 patients and 317 healthy controls. Alloimmunization risk was assessed in 61 recipients of blood components, atopic conditions were evaluated in 50 patients with persistent allergic rhinitis and atopic dermatitis, and the clinical course of tick-borne encephalitis was examined in 104 patients. Genotyping was performed using real-time PCR (DNA Technology, Russia) at the Laboratory of Immunohematology, Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion. Statistical analyses included chi-square. The haplotypes *HLA-DRB104-DQA103:01-DQB1*03:02* and *HLA-DRB103-DQA105:01-DQB1*02:01* were significantly associated with the development of HLA alloimmunization. Their complete overlap with genetic markers of autoimmune diseases suggests a shared mechanism by which HLA molecules mediate the presentation of both autoantigens and alloantigens. It has been shown that distinct HLA haplotypes are associated with specific clinical phenotypes of atopy. Specifically, *HLA-DRB112-DQA105:01-DQB1*03:01* and *HLA-DRB115-DQA101:02-DQB1*06:02* are linked to a selective predisposition toward respiratory sensitization, whereas *HLA-DRB101-DQA101:01-DQB1*05:01* is associated with systemic atopy that includes a cutaneous component. These findings support the immunogenetic heterogeneity of atopic disorders, indicating that allergic rhinitis and atopic dermatitis are distinct endotypes within the broader “atopic continuum.” The analysis revealed that a prognostically favorable form of tick-borne encephalitis—the fever form, characterized by an intact humoral antiviral immune response—was found to be associated with the *HLA-DRB109-DQA103:01-DQB1*03:03* haplotype. More severe forms involving central nervous system damage and dysfunction in both humoral and cellular immunity were linked to distinct haplotypes: the meningeal form was associated with *HLA-DRB108-DQA104:01-DQB1*04:01/04:02*, while the focal form correlated with *HLA-DRB116-DQA101:02-DQB1*05:02/05:04*. These findings have important implications for clinical practice, particularly in guiding patient stratification, forecasting disease progression, and informing the selection of targeted preventive and therapeutic strategies.

Keywords: HLA haplotype; HLA-DRB1-DQA1-DQB1; alloimmunization; atopic dermatitis; persistent allergic rhinitis; tick-borne encephalitis; relative risk.

1 Введение

История изучения ассоциаций hla с заболеваниями

Представления ученых о роли генов hla (human leukocyte antigen) в развитии заболеваний человека меняются со временем, отражая эволюцию лабораторных технологий и теоретических моделей, а также благодаря расширению базы данных клинических наблюдений.

1970–1990-е годы: начало ассоциативных исследований

В этот период были установлены первые прочные ассоциации антигенов hla с аутоиммунными заболеваниями, например hla-b27 - с анкилозирующим спондилитом [22], hla-drb1*04 - с ревматоидным артритом [29] появились работы о связи hla с сахарным диабетом 1 типа (сд1), целиакией и псориазом. Возможности изучения, однако, были ограничены серологическими методами типирования с узким спектром анализируемых антигенов.

2000–2010-е годы: геномные технологии

Внедрение в лабораторную практику методов молекулярного типирования (полимеразная цепная реакция, пцр) сделало возможным определение наличия или отсутствия специфичных аллелей hla в генотипах обследуемых.

Применение высокопроизводительного секвенирования позволило получить детальную информацию о последовательности нуклеотидов в фрагменте днк и генетической структуре hla, выявить варианты генов, изучить hla-аллели на популяционном уровне. Рост точности и масштабируемости исследований был достигнут благодаря освоению технологии секвенирования следующего поколения (next generation sequencing). Выполнено типирование на высоком разрешении всех 11 классических hla-генов – a, b, c, drb1, drb3, drb4, drb5, dqa1, dqb1, dra1 и drb1 [10].

Начались полногеномные ассоциативные исследования (gwas - genome-wide association study), в которых предрасположенность к болезням изучается на основании анализа генов у множества людей.

В этот период возникла научная концепция балансирующего отбора (balancing selection), в соответствии с которой hla-локусы сохраняют высокую полиморфность вследствие эволюционного давления, связанного с инфекциями и репродуктивной совместимостью. Считается, что балансирующий отбор поддерживает и усиливает дифференциацию популяций [21].

2020-е годы: расширение понимания функциональной и клинической роли hla

В настоящее время вектор исследований направлен на изучение участия молекул hla в презентации пептидов и в межклеточном взаимодействии.

Внедрена в клиническую практику стратификация больных. Результаты hla-типирования пациентов стали использоваться в качестве одного из звеньев персонализированной медицины при прогнозировании течения болезни и ответа на терапию [24].

44 Произошла интеграция иммуногенетики и системной биологии. Помимо
45 расширения gwas анализа, который в отличие от целевых генетических
46 исследований сканирует весь геном и выявляет вариации во всех хромосомах,
47 в настоящее время применяются мультиомные подходы в диагностике,
48 позволяющие получить целостное представление о биологической
49 системе. Hla-генотип, как часть генома, расценивается в совокупности с
50 параметрами транскриптома, микробиома, протеома и другими медико-
51 биологическими показателями пациента.

52 **Основные механизмы участия системы hla в иммунном ответе**

53 *Загрузка пептидов.* Молекулы hla класса i и ii участвуют в захвате
54 пептидных фрагментов, образующихся в результате протеолиза или синтеза.
55 Для молекул hla-i загрузка пептидов осуществляется в эндоплазматическом
56 ретикулуме, для hla-ii - в эндосомах. Молекулы hla локуса hla-dm редактируют
57 и стабилизируют комплексы пептид-hla-ii [15].

58 *Презентация антигенов.* Комплексы пептид-hla экспонируются на
59 поверхности антиген-презентирующих клеток (antigen-presenting cell - апс), к
60 которым относятся дендритные клетки, макрофаги и в-лимфоциты [24, 35]

61 *Активация т-клеток.* Взаимодействие дендритных клеток с tcr (t-cell
62 receptor) запускает сигнальные каскады, приводящие к активации,
63 пролиферации и дифференцировке т-клеток. Для их полной активации и
64 инициации иммунной реакции необходимы костимулирующие сигналы, в том
65 числе взаимодействие cd80/cd86 на апс с cd28 на т-клетках [13]. Молекулы hla-
66 i представляют антигены, например, вирусные белки, cd8⁺ цитотоксическим т-
67 клеткам. Молекулы hla-ii представляют пептиды, например, бактериальные
68 антигены и аутоантигены, cd4⁺ т-хелперам [36].

69 *Иммунологическая селекция и толерантность.* В тимусе молекулы hla
70 участвуют в позитивной и негативной селекции т-клеток, определяя их
71 специфичность и предотвращая аутоенсибилизацию. Нарушения в процессах
72 тимической селекции (дефекты экспрессии hla, нарушения функции
73 транскрипционного фактора или деструкция архитектуры тимуса) приводят к
74 выходу аутоагрессивных т-лимфоцитов в периферию и способствуют
75 развитию аутоиммунных заболеваний [41].

76 **Преимущества анализа hla-гаплотипов при изучении ассоциаций с** 77 **заболеваниями**

78 *Повышенная точность ассоциаций.* Hla-гены демонстрируют
79 выраженное неравновесное сцепление между собой, формируя устойчивые
80 мультилокусные гаплотипы [11]. Исходя из концепции, в соответствии с
81 которой заболевания ассоциированы не с одиночными hla-аллелями, а с hla-
82 гаплотипами, в 2000 году был сформирован консорциум (mhc haplotype
83 consortium), занимающийся изучением и каталогизацией гаплотипов главного
84 комплекса гистосовместимости с целью создания общедоступного ресурса для
85 изучения ассоциаций hla и болезней [34].

86 *Функциональная целостность.* Изучение гаплотипов дает возможность
87 выявлять наследуемые комбинации аллелей и учитывать синергетические

88 эффекты между генами. Анализ гаплотипов позволяет избежать ложных
89 негативных или позитивных ассоциаций, возникающих при рассмотрении hla-
90 аллелей вне контекста их партнёров [24].

91 *Популяционная специфичность.* Частоты hla-гаплотипов остаются
92 относительно постоянными внутри одной этнической или географической
93 группы, но заметно варьируют между популяциями [45, 50]. Эти различия
94 необходимо учитывать при расчете популяционных рисков, отражающих
95 вероятность возникновения неблагоприятных последствий для здоровья
96 населения при воздействии негативных факторов и событий, таких как
97 эпидемии, загрязнение окружающей среды, чрезвычайные ситуации.

98 *Высокая прогностическая и клиническая значимость.* Гаплотипы более
99 информативны, чем аллели, при подборе доноров для трансплантации органов
100 и тканей [11] и оценке риска аутоиммунных заболеваний [30].

101 Комплексы hla класса ii, в частности трёхлокусные гаплотипы *hla-drb1-*
102 *dqa1-dqb1*, формируют гетеродимерные молекулы, вовлечённые в
103 презентацию антигенов cd4⁺ t-клеткам. Эффективность этого процесса
104 напрямую определяет силу и специфичность иммунного ответа [26].

105 **Наиболее известные ассоциации hla-гаплотипов с заболеваниями**

106 *Hla-drb1*04:01-dqa1*03:01-dqb1*03:02*

107 Формирует высокоаффинный гетеродимер, активирующий
108 пролиферацию t-клеток в ответ на аутоантигены. Ассоциирован с мощным
109 иммунным ответом при сд1 [25, 30] и целиакии [33] вероятная вовлечённость
110 данного гаплотипа в патогенез других аутоиммунных состояний зависит от
111 исследуемой популяции [26].

112 *Hla-drb1*03:01-dqa1*05:01-dqb1*02:01*

113 Обладает высокой способностью к презентации глютен-связанных
114 эпитопов, приводящей к сильному кишечному воспалению. Ассоциирован
115 с целиакией и часто выявляется у пациентов с множественными
116 аутоиммунными нарушениями, в том числе при сд1 [7], аутоиммунном
117 гепатите [37], аутоиммунном системном поражении соединительной ткани
118 (синдроме шегрена) [27]. Хотя ассоциации подтверждены в популяционных
119 исследованиях, данный гаплотип демонстрирует высокую чувствительность,
120 но низкую специфичность — он встречается у значительного количества
121 людей, но лишь у части из них развивается патология [33].

122 *Hla-drb1*16-dqa1*01:02-dqb1*05:02*

123 Ассоциирован с повышенной заболеваемостью болезнью
124 грейвса (аутоиммунный тиреоидит) у представителей монголоидной расы
125 [43].

126 *Hla-drb1*15:01-dqa1*01:02-dqb1*06:02*

127 Демонстрирует защитные свойства, подавляя активацию cd4⁺ t-клеток.
128 Является фактором устойчивости к сд1 и другим аутоиммунным патологиям
129 [30, 39]. Ассоциирован у женщин с успешным наступлением и вынашиванием
130 беременностей [6].

131 Комплексное рассмотрение представленных гаплотипов открывает
132 возможности для разработки персонализированных подходов к скринингу,
133 диагностике и профилактике аутоиммунных заболеваний. Их анализ особенно
134 значим в популяционно-специфических исследованиях и в контексте
135 иммуногенетической стратификации пациентов.

136 **Значение системы hla при аллоиммунизации реципиентов в** 137 **результате трансфузий компонентов крови**

138 Роль антигенов hla в трансфузиологии рассматривается обычно с точки
139 зрения hla-аллоиммунизации, то есть синтеза у реципиентов антител к hla
140 антигенам доноров компонентов крови. Hla-аллоиммунизация является
141 причиной иммунной рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов и, как
142 следствие, высокого риска развития неконтролируемого кровотечения у
143 больных с тромбоцитопенией.

144 В литературе практически отсутствуют сведения о влиянии hla-генотипа
145 реципиента на вероятность образования посттрансфузионных анти-hla
146 антител. В то же время хорошо известно, что при сопоставимых клинических
147 факторах (пол, возраст, диагноз, интенсивность трансфузионной терапии)
148 только у части реципиентов диагностируется hla-аллоиммунизация [2].
149 Механизм участия определенных аллелей hla в иммунном ответе при
150 трансфузиях компонентов крови связан с формированием уникальных пептид-
151 кластеров, активирующих субпопуляции cd4⁺ t-клеток и приводящих к
152 усиленной выработке b-клетками анти-hla антител [47]

153 В нескольких совместных иммуногематологических и
154 иммуногенетических исследованиях продемонстрирована ассоциация между
155 аллелями системы hla и аллоиммунизацией к антигенам эритроцитов.
156 Установлена предрасположенность к образованию анти-e
157 антиэритроцитарных антител у реципиентов, имеющих в генотипе hla-drb1*09
158 аллель [44]; анти-s – drb1*07 [40, 44]; анти-fy^a - drb1*03, drb1*04, drb1*15;
159 анти-k - drb1*10, drb1*11, drb1*13 [28, 31]. Verduin et al. Установили
160 склонность к образованию полиспецифических аллоантител к антигенам
161 эритроцитов и лейкоцитов у реципиентов, имеющих в генотипе hla-drb1*15
162 [47].

163 **Значение системы hla при развитии аллергических заболеваний**

164 Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о
165 наличии ассоциативной связи между определёнными аллелями hla ii класса и
166 повышенной восприимчивостью к atopическим заболеваниям. Аллели hla
167 класса ii локализируются в регионе bр21.1-23, где сосредоточен комплекс генов,
168 ответственных за презентацию антигенов и формирование th2-иммунного
169 ответа, лежащего в основе повышения уровня ige и atopического воспаления
170 [18]. Система hla выступает ключевым регулятором, определяя, какие пептиды
171 будут представлены t-лимфоцитам и какой тип иммунной реакции
172 сформируется в ответ на антигены/аллергены. Таким образом, hla может
173 способствовать смещению дифференцировки t-хелперов в сторону th2-

174 фенотипа, а следовательно, усиленной продукции *ige* и формированию
175 гиперчувствительных реакций, характерных для атопии [23].

176 Классическая концепция «атопического марша», предполагающая
177 строго линейную последовательность развития аллергических заболеваний,
178 сегодня утрачивает свою универсальность. Согласно данным проекта medall
179 (14 европейских когорт), в процессе заболевания формируются различные
180 фенотипы и кластеры мультиморбидности, но лишь часть коморбидности
181 связана с *ige*-сенсibilизацией [20]. Во многих случаях атопические
182 заболевания развиваются параллельно, минуя «классический порядок», и
183 традиционный «марш» прослеживается лишь у $\approx 3\%$ детей [38]. В
184 современных исследованиях описаны альтернативные траектории развития
185 атопии со множеством различных последовательностей и «узлов» например,
186 ринит, связанный с астмой, как отдельный эндотип [14]. Обсуждаются
187 механизмы барьерной дисфункции и т2-воспаления в зависимости от органа-
188 мишени и генетического профиля пациента [19].

189 Результаты многочисленных научных работ демонстрируют
190 ассоциацию отдельных аллелей *hla* с аллергическими заболеваниями,
191 например *hla-drb1*08*, *drb1*15* - с повышенным риском сезонного
192 аллергического ринита [12]. У больных атопическим дерматитом
193 констатирована высокая частота аллелей *drb1*04*, *drb1*13* и *dqb1*0602-8* [4, 5,
194 9]. Gwas исследования выявили статистически значимые ассоциации аллелей
195 *hla-drb1*04:01*, *drb1*07*, *dqb1*02:02*, *dqb1*03:01*, *dqb1*06:02* с атопическим
196 дерматитом и бронхиальной астмой [48, 49].

197 **Значение системы *hla* при вирусных заболеваниях**

198 Противовирусный иммунитет в значительной степени зависит от *hla*-
199 рестриктивного т-клеточного ответа, с эффективной презентацией
200 вирусных эпитопов дендритными клетками *cd8+* т-лимфоцитам (через *hla*
201 класса *i*) и *cd4+* т-лимфоцитам (через *hla* класса *ii*) [17]. Презентация *hla* класса
202 *i* приводит к клональной экспансии *cd8+* цитотоксических т-лимфоцитов (*ctl*,
203 т-киллеры), которые играют центральную роль в противовирусной защите во
204 время острой фазы инфекции. *ctl* памяти участвуют в иммунном ответе при
205 латентной реинфекции и реактивации вируса [46].

206 Наиболее изученными с точки зрения *hla*-ассоциаций являются вич-
207 инфекция, вирусные гепатиты и *covid-19*. При вич-1 и коинфекции вич-
208 1/туберкулез аллели *hla-drb1*07:01*, *drb1*11:01*, *drb1*15:01*, *dqa1*02:01*,
209 *dqa1*03:01*, *dqb1*03:01*, *dqb1*05:01* идентифицированы как аллели высокого
210 риска развития тяжелого иммунодефицита [42]. Аллель *hla-drb1*07* связан с
211 вирусной персистенцией гепатита *b* и *c* в различных европейских и азиатских
212 популяциях, а также с неэффективностью вакцины против гепатита *b* [17].
213 Аллель *hla-drb1*09:01* ассоциирован с тяжелым течением *covid-19* [16].

214 Известно, что особенности течения клещевого энцефалита (кэ)
215 обусловлены вирулентностью штамма вируса и выраженностью иммунного
216 ответа организма больного, зависящего от возраста, преморбидного состояния
217 и генетических особенностей, ассоциированных с *hla*-генотипом [8, 32]. При

218 лихорадочной форме кэ отмечается снижение функции клеточного звена
219 иммунитета, при сохраненной функции гуморального звена, что объясняет
220 более благоприятное течение и исход данной формы заболевания. При
221 менингеальной и очаговой формах инфекции с вовлечением в патологический
222 процесс центральной нервной системы (цнс) наблюдается резкое угнетение и
223 дисбаланс как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета в
224 начальном периоде и в период разгара заболевания, что делает возможным
225 неконтролируемое поступление вируса в цнс и развитие очагового воспаления
226 [1].

227 Таким образом, научный и практический интерес представляет изучение
228 роли многолокусных hla гаплотипов в патогенезе заболеваний, зависящих от
229 выраженности и направленности иммунной реакции. Выбор объектов для
230 нашего исследования обусловлен тем, что hla-аллоиммунизация,
231 аллергический ринит/ атопический дерматит и клещевой энцефалит являются
232 релевантными моделями для изучения генетически детерминированного
233 иммунного ответа на три различных типа антигенов – аллоантигенов
234 (антигенов других людей), аллергенов (сенсibiliзирующих веществ
235 природного или искусственного происхождения) и инфекционных, в данном
236 случае вирусных, антигенов. Обзор литературных данных позволил
237 заключить, что до настоящего времени поиск генетических маркеров был
238 сосредоточен на исследовании отдельных аллелей hla без анализа гаплотипов
239 и, соответственно, без оценки возможного синергического взаимодействия
240 hla-генов между собой.

241 **Цель работы** - установить ассоциативные связи между трехлокусными
242 гаплотипами hla-drb1-dqa1-dqb1 и риском развития hla-аллоиммунизации,
243 аллергического ринита, атопического дерматита и клещевого энцефалита.

244 **2 Материал и методы**

245 Типирование генов hla ii класса у 215 пациентов и 317 здоровых людей
246 выполнено в лаборатории иммуногематологии фгбун книигипк фмба россии в
247 2019-2023 гг. Методом пцр в режиме реального времени с использованием
248 оборудования и реактивов ооо «днк-технология» (россия), позволяющих
249 определить 13 групп аллелей гена drb1 (drb1*01, *03, *04, *07, *08, *09, *10,
250 *11, *12, *13, *14, *15, *16), 8 аллелей и групп аллелей гена dqa1 (dqa1*0101,
251 *0102, *0103, *0201, *0301, *0401, *0501, *0601), 12 аллелей и групп аллелей
252 гена dqb1 (dqb1*02, *0301, *0302, *0303, *0304, *0305, *0401/*0402, *0501,
253 *0502/*0504, *0503, *0601, *0602-8). Проанализированы 12 наиболее часто
254 встречающихся среди европейцев трехлокусных гаплотипов hla-drb1-dqa1-
255 dqb1 с выраженным неравновесным сцеплением между hla-аллелями.

256 Генетическая предрасположенность к hla-аллоиммунизации
257 исследована у 61 пациента гематологической клиники фгбун книигипк фмба
258 россии в возрасте от 3 до 78 лет [3]. Все пациенты получали множественные
259 трансфузии компонентов крови при терапии основного заболевания, в
260 частности: острого лейкоза (34 больных), миелодиспластического синдрома
261 (10), апластической анемии (8), других болезней системы крови (9). Hla-

262 аллоиммунизация диагностирована у 31 пациента. Широта спектра
263 реагирования антилимфоцитарных антител превышала 50% у большинства
264 аллоиммунизированных больных (у 27 из 30). Группы больных были
265 сопоставимы по возрасту и диагнозу. Женщины составили 48,4% в группе hla-
266 неиммунизированных больных и 73,3% - иммунизированных. Медиана числа
267 беременностей у женщин, не имевших hla-антител, - 4, у
268 аллоиммунизированных женщин - 3. Для трансфузий использовались
269 компоненты крови, обедненные лейкоцитами. Hla-аллоиммунизацию
270 диагностировали на основании результатов скрининга антилимфоцитарных
271 антител в стандартном комплементзависимом микролимфоцитотоксическом
272 тесте. Широту спектра реагирования антител рассчитывали как процент
273 положительных реакций между сывороткой крови больного и панелью
274 донорских лимфоцитов.

275 Клиническое значение hla-гаплотипов в развитии персистирующего
276 аллергического ринита и атопического дерматита изучено у 50 пациентов в
277 возрасте от 5 до 10 лет, находившихся под наблюдением в когбюз «детский
278 клинический консультативно-диагностический центр» в течение 2 лет. У 25
279 пациентов отмечалось среднетяжелое течение персистирующего
280 аллергического ринита, у 25 - среднетяжелое течение атопического дерматита
281 с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом. Диагноз
282 устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями минздрава
283 россии (2021) на основании жалоб, объективных данных, семейного анамнеза
284 и подтверждения аллергической природы заболевания (кожные прик-тесты
285 и/или специфические ige). Общий ige не использовали как самостоятельный
286 критерий. Для исключения скрытой бронхиальной астмы проводили
287 спирометрию с оценкой офв1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду).
288 Осмотр пациентов проводился оториноларингологом и аллергологом-
289 иммунологом.

290 Ассоциации между hla-гаплотипами пациентов и тяжестью течения
291 клещевого энцефалита изучены у 104 больных в возрасте от 18 до 84 лет
292 (средний возраст $52,3 \pm 11,6$ года, женщины/ мужчины - 50/50%), проходивших
293 лечение в стационарах города кирова и Кировской области. Диагноз кэ
294 установлен на основании данных эпидемиологического анамнеза (факты
295 присасывания клеща, посещения лесов, парков и садовых участков),
296 клинической картины заболевания (интоксикационно-воспалительный,
297 менингеальный синдром и синдром очагового поражения головного и/или
298 спинного мозга) и результатах серологического исследования крови методом
299 ифа (наличие и нарастание специфических к вирусу кэ антител класса jgm и
300 igg). У 39 пациентов подтверждена лихорадочная форма кэ (37,5%), у 40 -
301 очаговая (38,5%), у 25 - менингеальная (24,0%). Сопутствующих заболеваний
302 центральной нервной системы (цнс) аутоиммунного или инфекционного
303 генеза не зарегистрировано. Группы больных были сопоставимы по полу,
304 возрасту и наличию сопутствующей соматической патологии.

305 Группу контроля составили 317 практически здоровых лиц,
306 проживающих в том же регионе.

307 Статистический анализ осуществляли с помощью критерия хи-квадрат
308 (в том числе с поправкой йейтса) и точного критерия фишера. Различия
309 признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Ассоциацию
310 оценивали по отношению шансов (odds ratio, or) и относительному риску
311 (relative risk, rr). Связь считали значимой при $or > 1$. Значение $rr \geq 2$ трактовали
312 как положительную ассоциацию и предрасположенность, $rr < 1$ — как
313 отрицательную ассоциацию и резистентность к патологии. При нулевом
314 значении одной из частот rr корректировали по формуле j.haldane.

315 **3 Результаты**

316 Распределение hla-drb1-dqa1-dqb1 гаплотипов у hla-
317 аллоиммунизированных и hla-неаллоиммунизированных пациентов
318 представлено в таблице 1.

319 Частота встречаемости гаплотипа *hla-drb1*04-dqa1*03:01-dqb1*03:02*
320 была достоверно выше у больных с посттрансфузионными анти-hla
321 антителами, чем у пациентов без аллоантител: 33,3% против 3,2% (отношение
322 шансов (or) - 15; относительный риск (rr) - 2,27; $p < 0,05$ в соответствии с
323 точным критерием фишера).

324 У аллоиммунизированных реципиентов достоверно чаще, чем у
325 неиммунизированных, выявлялся *hla-drb1*03-dqa1*05:01-dqb1*02:01*
326 гаплотип: 26,7% против 6,5% (or -5,3; rr - 1,86; $p < 0,05$).

327 Гаплотип *hla-drb1*16-dqa1*01:02-dqb1*05:02* не встречался у hla-
328 аллоиммунизированных больных, но выявлялся у 19,4% больных без анти-hla
329 антител (rr с **коррекцией** haldane - 0,01; $p < 0,05$).

330 Сравнение частоты встречаемости hla-drb1-dqa1-dqb1 гаплотипов у
331 пациентов с атопическим дерматитом (атд) и с сопутствующим
332 персистирующим аллергическим ринитом (пар) и у пациентов с
333 самостоятельным персистирующим аллергическим ринитом (спар) с частотой
334 встречаемости данных гаплотипов у здоровых людей представлено в таблице
335 2.

336 Встречаемость гаплотипа *drb1*01-dqa1*01:01-dqb1*05:01* была
337 достоверно чаще у пациентов с атд+пар, чем в группе сравнения: 44,0% против
338 21,1 % (or -2,9; rr - 2,66; $p < 0,05$ в соответствии с критерием хи-квадрат с
339 поправкой йейтса).

340 Выявление гаплотипа *drb1*12-dqa1*05:01-dqb1*03:01* достоверно выше
341 у пациентов с спар, чем у здоровых: 16% против 3,2% (or -5,85; rr - 4,46;
342 $p < 0,05$).

343 Частота встречаемости гаплотипа *drb1*15-dqa1*01:02-dqb1*06:02-8*
344 достоверно выше у больных спар, чем в контрольной группе: 48,0% против
345 23,3% (or -2,9; rr - 2,62; $p < 0,05$).

346 Сравнение частоты встречаемости hla-drb1-dqa1-dqb1 гаплотипов у
347 пациентов с лихорадочной формой кэ и у больных кэ с вовлечением цнс

348 (менингеальная и очаговая формы) с частотой встречаемости данных
349 гаплотипов у здоровых людей представлено в таблице 3.

350 Встречаемость гаплотипа *drb1*09-dqa1*03:01-dqb1*03:03* была
351 достоверно выше у пациентов с лихорадочной формой кэ, чем в группе
352 здоровых лиц: 15,4% против 2,8 % (ог -6,2; гг – 5,4; $p < 0,05$ в соответствии с
353 критерием хи-квадрат с поправкой йейтса).

354 Гаплотип *drb1*08-dqa1*04:01-dqb1*04:01/*0402* достоверно чаще
355 выявлялся у пациентов с кэ с вовлечением в патологический процесс цнс
356 (лихорадочная и очаговая форма), чем у здоровых: 13,9% против 4,7% (ог -3,2;
357 гг – 2,9; $p < 0,05$). Необходимо отметить, что при менингеальной форме
358 клещевого энцефалита, этот гаплотип встречался достоверно чаще, чем при
359 очаговой: 28,0% против 5,3% (ог -7,39; гг – 5,6; $p < 0,05$)

360 Частота встречаемости гаплотипа *drb1*16-dqa1*01:02-*
361 *dqb1*05:02/*0504* достоверно выше у больных кэ с поражением цнс, чем в
362 группе контроля: 15,4% против 3,2% (ог -5,6; гг – 4,8; $p < 0,05$). Этот гаплотип
363 был выявлен только у лиц с очаговыми формами данной инфекции.

364 **4 Обсуждение**

365 Несмотря на многочисленные исследования, продемонстрировавшие
366 связь между отдельными аллелями hla и предрасположенностью к
367 заболеваниям, интерпретация результатов осложняется сильным
368 неравновесным сцеплением между hla-генами, а также нозологической и
369 генетической гетерогенностью обследованных лиц.

370 Для изучения возможного влияния определенных hla-гаплотипов на
371 выраженность иммунной реакции в ответ на аллоантигены, аллергены и
372 антигены вирусов мы проанализировали частоту встречаемости 12
373 распространенных среди европейцев трехлокусных гаплотипов hla-drb1-dqa1-
374 dqb1 у 215 пациентов и у 317 здоровых людей. Выявленные ассоциации
375 представлены в таблице 4.

376 Установлено, что наличие в генотипах реципиентов *hla-drb1*04-*
377 *dqa1*03:01-dqb1*03:02* и *hla-drb1*03-dqa1*05:01-dqb1*02:01* гаплотипов
378 предрасполагает к выработке анти-hla аллоантител в ответ на трансфузии
379 компонентов крови. Учитывая, что представленные гаплотипы являются
380 общепризнанными маркерами аутоиммунных заболеваний, можно сделать
381 заключение об универсальном механизме презентации $cd4^+$ t-клеткам
382 человеческих антигенов. Рассматриваемые гаплотипы, вероятно, формируют
383 высокоаффинные гетеродимеры, способные с высокой прочностью
384 связываться как с аутоантигенами, так и с антигенами других людей, приводя
385 к пролиферации и дифференцировке t-клеток и активации иммунной системы.

386 Определено, что два клинических варианта аллергии, несмотря на
387 общий клинический компонент (ринит), имеют разную иммуногенетическую
388 составляющую. Самостоятельный персистирующий аллергический ринит
389 ассоциирован с гаплотипами *hla-drb1*12-dqa1*05:01-dqb1*03:01* и *hla-*
390 *drb1*15-dqa1*01:02-dqb1*06:02-8*, которые можно рассматривать как
391 маркеры предрасположенности к преимущественной сенсibilизации

392 слизистых дыхательных путей. Сочетание атопического дерматита и
393 аллергического ринита характерно для пациентов, имеющих в генотипе *hla-*
394 *drb1*01-dqa1*01:01-dqb1*05:01* гаплотип. Этот гаплотип, соответственно,
395 ассоциирован с системным характером атопии, при котором сенсibilизация
396 затрагивает как кожный барьер, так и дыхательные пути. Установленные
397 различия подтверждают концепцию «атопического континуума», где
398 атопический дерматит и аллергический ринит не являются
399 последовательными стадиями, а представляют собой отдельные эндотипы с
400 уникальным набором hla-гаплотипов.

401 Выявлено, что для пациентов, имеющих гаплотип *hla-drb1*09-*
402 *dqa1*03:01-dqb1*03:03*, характерно развитие лихорадочной формы кэ с
403 благоприятным, как правило, исходом заболевания и с сохранностью функции
404 гуморального иммунного ответа. Наличие гаплотипов *hla-drb1*08-*
405 *dqa1*04:01-dqb1*04:01/*0402* и *hla-drb1*16-dqa1*01:02-dqb1*05:02/*0504*
406 предрасполагает, по-видимому, к вирусному повреждению т- и в-звеньев
407 иммунитета и возникновению клинических форм кэ, протекающих с
408 поражением цнс. При этом гаплотип *hla-drb1*08-dqa1*04:01-*
409 *dqb1*04:01/*0402* характерен для менингеальной формы, гаплотип *hla-*
410 *drb1*16-dqa1*01:02-dqb1*05:02/*0504* – для очаговой формы кэ.

411 Необходимо отметить, что гаплотип *hla-drb1*16-dqa1*01:02-*
412 *dqb1*05:02/*0504*, предрасполагающий к развитию очаговой формы кэ,
413 является протективным в отношении посттрансфузионной hla-
414 аллоиммунизации. Это наблюдение дает основание полагать, что данный
415 гаплотип ассоциирован с дефицитом синтеза антител в ответ на чужеродные
416 антигены, в том числе аллоантигены и антигены вирусов.

417 **5 Заключение**

418 Таким образом, установлено, что *hla-drb1*04-dqa1*03:01-dqb1*03:02* и
419 *hla-drb1*03-dqa1*05:01-dqb1*02:01* гаплотипы ассоциированы с высоким
420 риском развития hla-аллоиммунизации в результате трансфузий компонентов
421 крови. Совпадение данных гаплотипов с генетическими маркерами
422 аутоиммунных заболеваний свидетельствует об универсальном механизме
423 участия молекул hla в презентации человеческих ауто- и аллоантигенов.
424 Результаты исследования могут использоваться в трансфузионной медицине
425 при оценке вероятности возникновения иммунной рефрактерности к
426 переливаниям тромбоцитов с целью проведения своевременного подбора hla-
427 совместимых доноров для реципиентов из группы высокого риска развития
428 hla-аллоиммунизации.

429 Показано, что разные hla-гаплотипы соответствуют разным
430 клиническим фенотипам атопии: гаплотипы *hla-drb1*12-dqa1*05:01-*
431 *dqb1*03:01* и *hla-drb1*15-dqa1*01:02-dqb1*06:02* ассоциированы с
432 избирательной предрасположенностью к респираторной сенсibilизации, а
433 гаплотип *hla-drb1*01-dqa1*01:01-dqb1*05:01* отражает предрасположенность
434 к системной атопии с кожным компонентом. Иммуногенетическая
435 гетерогенность подтверждает, что аллергический ринит и атопический

436 дерматит не являются последовательными стадиями одного процесса, а
437 представляют собой разные эндотипы в рамках «атопического континуума».
438 В клинической практике результаты hla-типирования могут быть
439 использованы при стратификации пациентов, прогнозирования прогрессии
440 атопии и выборе оптимальных методов профилактики и терапии
441 аллергических заболеваний.

442 Выявлено, что характер клинического течения клещевого энцефалита во
443 многом предопределен специфичностью hla-гаплотипов в генотипе больного.
444 Относительно благоприятная форма кэ – лихорадочная, при которой не
445 повреждается противовирусный гуморальный иммунный ответ,
446 ассоциирована с *hla-drb1*09-dqa1*03:01-dqb1*03:03* гаплотипом. В то время
447 как формы кэ, протекающие с поражением цнс и угнетением обоих звеньев
448 иммунитета, ассоциированы с гаплотипами *hla-drb1*08-dqa1*04:01-*
449 *dqb1*04:01/*0402* (менингеальная форма) и *hla-drb1*16-dqa1*01:02-*
450 *dqb1*05:02/*0504* (очаговая форма). Полученные сведения могут
451 использоваться в качестве критериев прогноза течения болезни, для
452 определения тактики лечения и при назначении вакцинопрофилактики.

453 **Благодарности**

454 Авторы выражают признательность фгбоу во кировский гму минздрава
455 россии за субсидирование проведения части исследований в рамках
456 внутривузовских грантов.

457 1. Исследовательская работа одобрена локальным этическим комитетом
458 ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»
459 Минздрава России. Протокол №17/2021 от 03.09.2021.

460 2. Этическая экспертиза статьи «Роль трехлокусных HLA-гаплотипов
461 (HLA-DRB1-DQA1-DQB1) в патогенезе аллоиммунизации, атопии и вирусной
462 инфекции», авторы: Бутина Е.В., Суетина И.Г., Любезнова О.Н., проведена на
463 заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «Кировский
464 государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол
465 №11/2025 от 22.09.2025.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Распределение гаплотипов HLA-DRB1-DQA1-DQB1 у HLA-аллоиммунизированных и HLA-неаллоиммунизированных реципиентов компонентов крови

Table 1. Prevalence of HLA-DRB1-DQA1-DQB1 haplotypes in HLA-immunized and HLA-nonimmunized blood recipients

Гаплотипы HLA-DRB1-DQA1-DQB1 Haplotypes HLA-DRB1-DQA1-DQB1	Частота HLA-гаплотипов Frequency of HLA haplotypes, %		<i>p</i>	OR	RR
	HLA-иммунизированные больные HLA-immunized patients (n=30)	HLA-неиммунизированные больные HLA-nonimmunized patients (n=31)			
<i>DRB1*01-DQA1*01:01-DQB1*05:01</i>	30,0	38,7	>0,05		
<i>DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01</i>	26,7	6,5	<0,05	5,3	1,86
<i>DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02</i>	33,3	3,2	<0,05	15,0	2,27
<i>DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:01</i>	20,0	12,9	>0,05		
<i>DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*03:03</i>	0	16,1	>0,05		
<i>DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*04:01/*0402</i>	6,7	0	>0,05		
<i>DRB1*09-DQA1*03:01-DQB1*03:03</i>	0	6,5	>0,05		
<i>DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01</i>	13,3	9,7	>0,05		
<i>DRB1*12-DQA1*05:01-DQB1*03:01</i>	6,7	0	>0,05		

<i>DRB1*13- DQA1*01:03- DQB1*06:02-8</i>	23,3	9,7	>0,05		
<i>DRB1*15- DQA1*01:02- DQB1*06:02-8</i>	23,3	45,2	>0,05		
<i>DRB1*16- DQA1*01:02- DQB1*05:02/*0504</i>	0,0	19,4	<0,05		0,01

Таблица 2. Частоты гаплотипов HLA-DRB1-DQA1-DQB1 у пациентов с атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, у больных с самостоятельным персистирующим аллергическим ринитом и у здоровых людей

Table 2. Frequencies of HLA-DRB1-DQA1-DQB1 haplotypes in patients with atopic dermatitis with concomitant persistent allergic rhinitis, in patients with persistent allergic rhinitis, and in healthy individuals.

Гаплотипы HLA-DRB1-DQA1-DQB1 Haplotypes HLA-DRB1-DQA1-DQB1	Частота HLA-гаплотипов Frequency of HLA haplotypes, %			<i>p</i>	RR	OR
	Атопический дерматит и персистирующий ринит Atopic dermatitis with persistent allergic rhinitis (n=25)	Персистирующий ринит Persistent allergic rhinitis (n=25)	Здоровые Healthy (n=317)			
<i>DRB1*01-DQA1*01:01-DQB1*05:01</i>	44,0	16,0	21,1	<0,05	2,66	2,9
<i>DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01</i>	4,0	24,0	15,1	>0,05		
<i>DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02</i>	4,0	12,0	10,7	>0,05		
<i>DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:01</i>	28,0	32,0	21,5	>0,05		
<i>DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*03:03</i>	8,0	0	11,4	>0,05		
<i>DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*04:01/*0402</i>	4,0	0	4,7	>0,05		
<i>DRB1*09-DQA1*03:01-DQB1*03:03</i>	4,0	0	2,8	>0,05		
<i>DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01</i>	12,0	12,0	15,1	>0,05		

<i>DRB1*12- DQA1*05:01- DQB1*03:01</i>	0	16,0	3,2	<0,0 5	4,46	5,85
<i>DRB1*13- DQA1*01:03- DQB1*06:02-8</i>	8,0	4,0	9,8	>0,0 5		
<i>DRB1*15- DQA1*01:02- DQB1*06:02-8</i>	24,0	48,0	23,3	<0,0 5	2,62	2,90
<i>DRB1*16- DQA1*01:02- DQB1*05:02/*0504</i>	0	0	3,2	>0,0 5		

Таблица 3. Частоты гаплотипов HLA-DRB1-DQA1-DQB1 у пациентов с различными формами клещевого энцефалита и у здоровых людей

Table 3. Frequencies of HLA-DRB1-DQA1-DQB1 haplotypes in patients with various forms of tick-borne encephalitis and in healthy individuals

Гаплотипы HLA-DRB1-DQA1-DQB1 Haplotypes HLA-DRB1-DQA1-DQB1	Частота HLA-гаплотипов Frequency of HLA haplotypes, %			p	RR	OR
	Лихорадочная форма Fever form of tick-borne encephalitis (n=39)	Менингеальная + очаговая форма Meningeal + Focal forms of tick-borne encephalitis (n=65)	Здоровые Healthy (n=317)			
<i>DRB1*01-DQA1*01:01-DQB1*05:01</i>	25,6	23,1	21,1	>0,05		
<i>DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01</i>	10,3	18,5	15,1	>0,05		
<i>DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02</i>	10,3	7,7	10,7	>0,05		
<i>DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:01</i>	20,5	24,6	21,5	>0,05		
<i>DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*03:03</i>	2,6	7,7	11,4	>0,05		
<i>DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*04:01/*0402</i>	5,1	13,9	4,7	<0,05	2,9	3,2
<i>DRB1*09-DQA1*03:01-DQB1*03:03</i>	15,4	6,2	2,8	<0,05	5,4	6,2
<i>DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01</i>	18,0	12,3	15,1	>0,05		
<i>DRB1*12-DQA1*05:01-DQB1*03:01</i>	0	3,1	3,2	>0,05		

<i>DRB1*13- DQA1*01:03- DQB1*06:02-8</i>	18,0	0	9,8	>0,0 5		
<i>DRB1*15- DQA1*01:02- DQB1*06:02-8</i>	25,6	10,8	23,3	>0,0 5		
<i>DRB1*16- DQA1*01:02- DQB1*05:02/*0504</i>	10,3	15,4	3,2	<0,0 5	4,8	5,6

Таблица 4. Ассоциации гаплотипов HLA-DRB1-DQA1-DQB1 с HLA-аллоиммунизацией, атопическими заболеваниями и клиническими формами клещевого энцефалита

Table 4. Association of HLA-DRB1-DQA1-DQB1 haplotypes with HLA-alloimmunization, atopic diseases and tick-borne encephalitis clinical forms

Гаплотипы HLA-DRB1-DQA1-DQB1 Haplotypes HLA-DRB1-DQA1-DQB1	Предрасположенность к патологии Disease risk
<i>DRB1*01-DQA1*01:01-DQB1*05:01</i>	Атопический дерматит и сопутствующий персистирующий аллергический ринит Atopic dermatitis with persistent allergic rhinitis
<i>DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01</i>	Посттрансфузионная HLA-аллоиммунизация Post-transfusion HLA-alloimmunization
<i>DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02</i>	Посттрансфузионная HLA-аллоиммунизация Post-transfusion HLA-alloimmunization
<i>DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*04:01/*0402</i>	Менингеальная форма клещевого энцефалита Meningeal forms of tick-borne encephalitis
<i>DRB1*09-DQA1*03:01-DQB1*03:03</i>	Лихорадочная форма клещевого энцефалита Fever form of tick-borne encephalitis
<i>DRB1*12-DQA1*05:01-DQB1*03:01</i>	Персистирующий аллергический ринит Persistent allergic rhinitis
<i>DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02-8</i>	Персистирующий аллергический ринит Persistent allergic rhinitis
<i>DRB1*16-DQA1*01:02-DQB1*05:02/*0504</i>	Очаговая форма клещевого энцефалита Focal forms of tick-borne encephalitis

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Бутина Елена Владимировна – доктор медицинских наук, руководитель научного направления;

адрес: ООО «Остеосинтез», 610017, Киров, ул. Свободы, 84;

телефон: 8(922) 907-50-05;

телефон/факс: 88332212314;

e-mail: butinalena@yandex.ru

Elena V. Butina, MD, PhD, Dr. Sci. Med., Head of Research;

address: LLC, Kirov, Svobody St., 84. 610017, Russian Federation;

telephone: 8(922) 907-50-05;

telephone /fax: 88332212314;

e-mail: butinalena@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Сутина Ирина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии;

Irina G. Suetina, MD, PhD, Cand. Sci. Med., associate Professor of the Department of Pediatrics;

Любезнова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней;

Olga N. Lyubeznova, MD, PhD, Cand. Sci. Med., associate Professor of the Department of Infectious Diseases.

Блок 3. Метаданные статьи

РОЛЬ ТРЕХЛОКУСНЫХ HLA-ГАПЛОТИПОВ (HLA-DRB1-DQA1-DQB1) В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛОИММУНИЗАЦИИ, АТОПИИ И ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

THE ROLE OF THREE-LOCUS HLA HAPLOTYPES (HLA-DRB1-DQA1-DQB1) IN THE PATHOGENESIS OF ALLOIMMUNIZATION, ATOPY, AND VIRAL INFECTION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

**HLA-ГАПЛОТИПЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ
HLA HAPLOTYPES AND DISEASES**

Ключевые слова: HLA-гаплотип; HLA-DRB1-DQA1-DQB1; аллоиммунизация; атопический дерматит; персистирующий ринит; клещевой энцефалит; относительный риск.

Keywords: HLA haplotype; HLA-DRB1-DQA1-DQB1; alloimmunization; atopic dermatitis; persistent allergic rhinitis; tick-borne encephalitis; relative risk.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 11,

Количество таблиц – 4,

Количество рисунков – 0.

02.10.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Бондаренко А.Л., Контякова Е.Л., Тихомолова Е.Г., Зыкова И.В., Зянчурина Г.М.. Клинико-иммунологические прогностические критерии развития очаговых форм клещевого энцефалита // Медицинский альманах. – 2011. – Т.18, №5. С. 228-231.	Bondarenko A.L., Kontyakova E.L., Tikhomolova E.G., Zyкова I.V., Zyanchurina G.M. Clinical and immunological prognostic criteria for the development of focal forms of tick-borne encephalitis. <i>Medical almanac. 2011; Vol. 18, no. 5, pp. 228-231.</i> (in Russ.)	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16972005
2	Бутина Е.В., Шерстнев Ф.С., Максимов О.Д., Зайцева Г.А., Попонина Е.А., Йовдий А.В., Парамонов И.В. Технические и организационные аспекты профилактики HLA-аллоиммунизации и рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов у гематологических	Butina E.V., Sherstnev F.S., Maximov O.D., Zaitseva G.A., Poponina E.A., Yovdiy A.V., Paramonov I.V. Technical and organizational aspects of prophylaxis of HLA-alloimmunization and platelet refractoriness in hematological patients. <i>Transfusiology, 2018; Vol.19, no. 4, pp. 59-66.</i> (in Russ.)	https://transfusion-web.ru/f/4-2018.pdf

	больных // Трансфузиология. – 2018. – Т.19, №4. С. 59–66.		
3	Бутина Е.В., Шерстнев Ф.С., Максимов О.Д., Йовдий А.В., Парамонов И.В. Роль генов HLA в развитии HLA-аллоиммунизации у реципиентов компонентов крови. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, №5. С. 292-295.	Butina E.V., Sherstnev F.S., Maksimov O.D., Yovdiy A.V., Paramonov I.V. Role of HLA genes in development of HLA-alloimmunization in blood recipients. <i>Clinical laboratory diagnostics, 2022; Vol. 67, no. 5, pp. 292-295. (in Russ.)</i>	https://clinlabdia.ru/article/rol-genov-hla-v-razvitii-hla-alloimmunizacz/
4	Галанина А.В., Иллек Я.Ю., Рыбакова Т.Н., Рассанова Е.А., Сулова Е.В. Полиморфизм генов HLA и их связь с atopическим дерматитом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т.67, № 4. С. 213–214.	Galanina A.V., Illek Ya.Yu., Rybakova T.N., Rassanova E.A., Suslova E.V.. Polymorphism of HLA genes and their association with atopic dermatitis. <i>Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii, 2022, Vol. 67, no. 4, pp. 213-214. (in Russ.)</i>	https://doi.org/10.21508/1027-4065-congress-2022
5	Иллек Я.Ю., Суетина И.Г., Хлебникова Н.В., Сулова Е.В. HLA-ассоциации у детей с atopическими заболеваниями // Практика педиатра. – 2023. - №2. С. 60–63.	Illek Ya.Yu., Suetina I.G., Khlebnikova N.V., Suslova E.V. HLA-associations in children with atopic diseases. <i>Pediatrician's Practice, 2023, Vol. 2, pp. 60–63. (In Russ.)</i>	https://medi.ru/pp/2023/03/28006/

6	Киселева А.Н., Бутина Е.В., Исаева Н.В., Зайцева Г.А., Поздеев Н.М., Овчинников В.В. Характер распределения антигенов системы HLA у супружеских пар с репродуктивными расстройствами // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – Т.13, №2. С. 111-118.	Kiseleva A.N., Butina E.V., Isaeva N.V., Zaitseva G.A., Pozdeev N.M., Ovchinnikov V.V. Distribution of antigens of the HLA-system in married couples with reproductive disorders. <i>Obstetrics Gynecology and Reproduction</i> , 2019, Vol. 13, no. 2, pp. 111-118. (In Russ.)	https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.2.111-118
7	Лаптев Д.Н., Еремина И.А., Шубина Е.С., Янкевич Т.Э., Сечко Е.А., Гончарова Н.А., Петеркова В.А. Аллельные варианты генов главного комплекса гистосовместимости у детей с сахарным диабетом 1 типа, заболевших в дошкольном возрасте // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27, №4. С. 313–320.	Laptev D.N., Eremina I.A., Shubina E.S., Yankevich T.E., Sechko E.A., Goncharova N.A., Peterkova V.A. Allelic variants of genes of the main histocompatibility complex in children with type 1 diabetes mellitus who became ill at preschool age. <i>Diabetes mellitus</i> , 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 313-320. (In Russ.)	https://doi.org/10.14341/DM13101
8	Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л. Клиническое значение определения генов HLA II типа (DRB1, DQA1 и DQB1) при клещевом энцефалите //	Lyubeznova O.N., Bondarenko A.L. Clinical significance of class II HLA genes (DRB1, DQA1 and DQB1) in tick-born encephalitis. <i>Medical</i>	https://doi.org/10.15789/1563-0625-SCO-3016

	Медицинская иммунология. 2025 – Т.27, №2. С. 317–328.	<i>Immunology (Russia)</i> , 2025, Vol. 27, no. 2, pp. 317-328. (In Russ.)	
9	Сулова Е.В., Хлебникова Н.В., Суетина И.Г., Иллек Я.Ю. Иммуногенетические параметры при атопическом дерматите у детей разного возраста // Вятский медицинский вестник. – 2020. – Т.68, №4. С. 8–11.	Suslova E.V., Khlebnikova N.V., Suetina I.G., Illek Ya. Yu Immunogenetic parameters in children of different ages with atopic dermatitis. <i>Medical newsletter of Vyatka</i> , 2020, Vol. 68, no. 4, pp. 8-11. (In Russ.)	doi:10.24411/2220-7880-2020-10121
10	Хамаганова Е.Г., Абдрахимова А.Р., Леонов Е.А., Хижинский С.П., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. Секвенирование следующего поколения в HLA-типировании больных с показаниями к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и их доноров // Гематология и трансфузиология. – 2021. – Т. 66, №2. С. 206–217.	Khamaganova E.G., Abdrakhimova A.R., Leonov E.A., Khizhinskiy S.P., Gaponova T.V., Savchenko V.G. Next generation sequencing HLA-typing of recipients and donors of allogeneic haematopoietic stem cells. <i>Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology</i> , 2021, Vol. 66, no. 2, pp. 206-217. (In Russ.)	https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-206-217
11	Хамаганова Е.Г., Хижинский С.П., Абдрахимова А.Р., Кузьминова Е.П., Леонов Е.А., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. Мультилокусные HLA-гаплотипы	Khamaganova E.G., Khizhinskiy S.P., Abdrakhimova A.R., Kuzminova E.P., Leonov E.A., Pokrovskaya O.S., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N. Multilocus HLA haplotypes (A-	https://doi.org/10.15789/1563-0625-MHH-2651

	(A-B-C-DRB1-DRB3/DRB4/DRB5-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1) в семьях больных с назначением к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // Медицинская иммунология. – 2024. Т. 26, №2. С. 291-302.	B-C-DRB1-DRB3/DRB4/DRB5-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1) in families of patients scheduled for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Medical Immunology (Russia)</i> , 2024, Vol. 26, no. 2, pp. 291-302. (In Russ.)	
12	Шамгунова Б.А., Попов Е.А., Левитан Б.Н. <u>Ассоциация аллелей HLA-DRB1 И HLA-DQB1 с сезонным аллергическим ринитом и атопической (пыльцевой) бронхиальной астмой</u> // Фундаментальные исследования. – 2011. – Т.11, №3. С. 578-581.	Shamgunova B.A., Popov E.A., Levitan B.N. Association of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles with seasonal allergic rhinitis and atopic (pollen) bronchial asthma. <i>Fundamental Research</i> , 2011, Vol. 11, no. 3, pp. 578-581. (In Russ.)	https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29277
13	Abels W.C., Celik A.A., Simper G.S., Blasczyk R., Bade-Döding C. Polypeptide - New Insight into Drug Discovery and Development. <i>InTech</i> ; 2018.	-	http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76871
14	Agache I., Akdis C.A., Akdis M., Canonica G.W., Casale T., Chivato T., Corren J., Chu D.K., Del Giacco S., Eiwegger T., Flood B., Firinu D., Gern J.E., Hamelmann E., Hanania N.,	-	doi: 10.1111/all.14425

	Hernández-Martín I., Knibb R., Mäkelä M., Nair P., O'Mahony L., Papadopoulos N.G., Papi A., Park H.S., Pérez de Llano L., Pfaar O., Quirce S., Sastre J., Shamji M., Schwarze J., Palomares O., Jutel M.. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. <i>Allergy</i> , 2021, Vol. 76, no. 1, pp. 14-44.		
15	Álvaro-Benito M., Morrison E., Ebner F, Abualrous E., Urbicht M., Wiczorek M. Distinct editing functions of natural HLA-DM allotypes impact antigen presentation and CD4 ⁺ T cell activation. <i>Cell. Mol. Immunol.</i> , 2020, Vol. 17, pp. 133–142.	-	https://doi.org/10.1038/s41423-018-0181-1

16	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. <i>HLA</i> , 2021, Vol. 98, no. 1, pp. 37-42.	-	doi: 10.1111/tan.14256
17	Blackwell J.M., Jamieson S.E., Burgner D. HLA and Infectious Diseases. <i>Clin. Microbiol. Rev.</i> , 2009, 22.	-	https://doi.org/10.1128/cmr.00048-08
18	Bousquet J., Anto J.M., Wickman M., Keil T, Valenta R., Haahtela T., Lodrup Carlsen K., van Hage M., Akdis C., Bachert C., Akdis M.,	-	doi: 10.1111/all.12637

	<p>Auffray C., Annesi-Maesano I., Bindslev-Jensen C., Cambon-Thomsen A., Carlsen K.H., Chatzi L., Forastiere F., Garcia-Aymerich J., Gehrig U., Guerra S., Heinrich J., Koppelman G.H., Kowalski M.L., Lambrecht B., Lupinek C., Maier D., Melén E., Momas I., Palkonen S., Pinart M., Postma D., Siroux V., Smit H.A., Sunyer J., Wright J., Zuberbier T., Arshad S.H., Nadif R., Thijs C., Andersson N., Asarnej A., Ballardini N., Ballereau S., Bedbrook A., Benet M., Bergstrom A., Brunekreef B., Burte E., Calderon M., De Carlo G., Demoly P., Eller E., Fantini M.P., Hammad H., Hohman C., Just J., Kerkhof M., Kogevinas M., Kull I., Lau S., Lemonnier N., Mommers M., Nawijn M., Neubauer A., Oddie S., Pellet J., Pin I., Porta D., Saes Y., Skrindo I., Tischer C.G., Torrent M., von Hertzen L. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL</p>		
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

	hypothesis. <i>Allergy</i> , 2015, Vol. 70, no. 9, pp. 1062-1078.		
19	Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A., Zuberbier T., Baena-Cagnani C.E., Canonica G.W., van Weel C., Agache I., Ait-Khaled N., Bachert C., Blaiss M.S., Bonini S., Boulet L.P., Bousquet P.J., Camargos P., Carlsen K.H., Chen Y., Custovic A., Dahl R., Demoly P., Douagui H., Durham S.R., van Wijk R.G., Kalayci O., Kaliner M.A., Kim Y.Y., Kowalski M.L., Kuna P., Le L.T., Lemiere C., Li J., Lockey R.F., Mavale-Manuel S., Meltzer E.O., Mohammad Y., Mullol J., Naclerio R., O'Hehir R.E., Ohta K., Ouedraogo S., Palkonen S., Papadopoulos N., Passalacqua G., Pawankar R., Popov T.A., Rabe K.F., Rosado-Pinto J., Scadding G.K., Simons F.E., Toskala E., Valovirta E., van Cauwenberge P., Wang D.Y., Wickman M., Yawn B.P., Yorgancioglu A., Yusuf O.M., Zar H., Annesi-Maesano I., Bateman E.D., Ben Kheder A., Boakye D.A.,	-	doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.

	<p>Bouchard J., Burney P., Busse W.W., Chan-Yeung M., Chavannes N.H., Chuchalin A., Dolen W.K., Emuzyte R., Grouse L., Humbert M., Jackson C., Johnston S.L., Keith P.K., Kemp J.P., Klossek J.M., Larenas-Linnemann D., Lipworth B., Malo J.L., Marshall G.D., Naspitz C., Nekam K., Niggemann B., Nizankowska-Mogilnicka E., Okamoto Y., Orru M.P., Potter P., Price D., Stoloff S.W., Vandenplas O., Viegi G., Williams D.; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). <i>Allergy</i>, 2008, Vol. 63, Suppl. 86, pp. 8-160.</p>		
20	<p>Bousquet J., Melén E., Haahtela T., Koppelman G.H., Togias A., Valenta R., Akdis C.A., Czarlewski W., Rothenberg M., Valiulis A., Wickman M., Akdis M., Aguilar D., Bedbrook A., Bindslev-Jensen C., Bosnic-</p>	-	doi: 10.1111/all.15679

<p>Anticevich S., Boulet L.P., Brightling C.E., Brussino L., Burte E., Bustamante M., Canonica G.W., Cecchi L., Celedon J.C., Chaves Loureiro C., Costa E., Cruz A.A., Erhola M., Gemicioglu B., Fokkens W..J, Garcia-Aymerich J., Guerra S., Heinrich J., Ivancevich J.C., Keil T., Klimek L., Kuna P., Kupczyk M., Kvedariene V, Larenas-Linnemann D.E., Lemonnier N., Lodrup Carlsen K.C., Louis R., Makela M., Makris M., Maurer M., Momas I., Morais-Almeida M., Mullol J., Naclerio R.N., Nadeau K., Nadif R., Niedozytko M., Okamoto Y., Ollert M., Papadopoulos N.G, Passalacqua G., Patella V., Pawankar R, Pham-Thi N., Pfaar O., Regateiro F.S., Ring J., Rouadi P.W., Samolinski B., Sastre J., Saviouré M., Scichilone N., Shamji M.H., Sheikh A., Siroux V., Sousa-Pinto B., Standl M, Sunyer J., Taborda-Barata L., Toppila-Salmi S., Torres M.J., Tsiligianni I., Valovirta E., Vandenplas O., Ventura M.T., Weiss S., Yorgancioglu A., Zhang L., Abdul</p>		
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>Latiff A.H., Aberer W., Agache I., Al-Ahmad M., Alobid I., Ansotegui I.J., Arshad S.H., Asayag E., Barbara C., Baharudin A., Battur L., Bennoor K.S, Berghea E.C, Bergmann K.C., Bernstein D., Bewick M., Blain H., Bonini M., Braido F., Buhl R., Bumbacea R.S., Bush A., Calderon M., Calvo-Gil M., Camargos P., Caraballo L., Cardona V., Carr W., Carreiro-Martins P., Casale T., Cepeda Sarabia A.M., Chandrasekharan R., Charpin D., Chen Y.Z., Cherrez-Ojeda I., Chivato T., Chkhartishvili E., Christoff G., Chu D.K., Cingi C., Correia de Sousa J., Corrigan C., Custovic A., D'Amato G., Del Giacco S., De Blay F., Devillier P, Didier A., do Ceu Teixeira M., Dokic D., Douagui H, Doulaptsi M, Durham S., Dykewicz M., Eiwegger T., El-Sayed Z.A., Emuzyte R., Fiocchi A., Fyhrquist N., Gomez R.M., Gotua M., Guzman M.A., Hagemann J., Hamamah S, Halken S., Halpin D.M.G., Hofmann M., Hossny E., Hrubisko M., Irani C., Ispayeva Z.,</p>		
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>Jares E., Jartti T., Jassem E., Julge K., Just J., Jutel M., Kaidashev I., Kalayci O., Kalyoncu A.F., Kardas P., Kirenga B., Kraxner H., Kull I., Kulus M., La Grutta S., Lau S., Le Tuyet Thi L., Levin M., Lipworth B., Lourenço O., Mahboub B., Martinez-Infante E., Matricardi P., Miculinic N., Migueres N., Mihaltan F., Mohammad Y., Moniuszko M., Montefort S., Neffen H., Nekam K., Nunes E., Nyembue Tshipukane D., O'Hehir R., Ogulur I., Ohta K., Okubo K., Ouedraogo S., Olze H., Pali-Schöll I., Palomares O., Palosuo K., Panaitescu C., Panzner P., Park H.S., Pitsios C., Plavec D., Popov T.A., Puggioni F., Quirce S., Recto M., Repka-Ramirez M.S., Robalo Cordeiro C., Roche N., Rodriguez-Gonzalez M., Romantowski J., Rosario Filho N., Rottem M., Sagara H., Serpa F.S., Sayah Z., Scheire S., Schmid-Grendelmeier P., Sisul J.C., Sole D., Soto-Martinez M., Sova M., Sperl A., Spranger O., Stelmach R., Suppli Ulrik C., Thomas M., To T., Todo-Bom A., Tomazic P.V., Urrutia-</p>		
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

	Pereira M., Valentin-Rostan M., Van Ganse E., van Hage M., Vasankari T., Vichyanond P., Viegi G., Wallace D., Wang D.Y., Williams S., Worm M., Yiallourous P., Yusuf O., Zaitoun F., Zernotti M., Zidarn M., Zuberbier J., Fonseca J.A., Zuberbier T., Anto J.M. Rhinitis associated with asthma is distinct from rhinitis alone: The ARIA-MeDALL hypothesis. <i>Allergy</i> , 2023 Vol. 78, no.5, pp. 1169-1203.		
21	Brandt D.YC., César J., Goudet J., Meyer D. The Effect of Balancing Selection on Population Differentiation: A Study with HLA Genes. <i>G3 (Bethesda)</i> , 2018, Vol. 8, no. 8, pp. 2805-2815.	-	doi: 10.1534/g3.118.200367
22	Brewerton D.A., Hart F.D., Nicholls A. Caffrey M., James D.C., Sturrock R.D. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. <i>Lancet</i> , 1973, Vol.1(7809):904-907.	-	doi: 10.1016/s0140-6736(73)91360-3
23	Delves P.J. Human Leukocyte Antigen (HLA) System. <i>MSD Professional Manual</i> , 2024	-	https://www.msdmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/biology-of-the-

			immune-system/human-leukocyte-antigen-hla-system
24	Dendrou C., Petersen J., Rossjohn J., Fugger L. HLA variation and disease. <i>Nat. Rev. Immunol.</i> , 2018, Vol. 18, pp. 325–339.	-	https://doi.org/10.1038/nri.2017.143
25	Erlich H., Valdes A.M., Noble J., Carlson J.A., Varney M., Concannon P., Mychaleckyj J.C., Todd J.A., Bonella P., Fear A.L., Lavant E, Louey A., Moonsamy P. Type 1 Diabetes Genetics Consortium. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. <i>Diabetes</i> , 2008, Vol. 57, no. 4, pp.1084-1092.	-	doi: 10.2337/db07-1331
26	Flesch B.K., Matheis N., Alt T., Weinstock C., Bux J., Kahaly G. J. HLA Class II Haplotypes Differentiate Between the Adult Autoimmune Polyglandular Syndrome Types II and III. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> , 2014; Vol. 99, no. 1, pp. E177–E182.	-	https://doi.org/10.1210/jc.2013-2852

27	Gambino C..M, Aiello A., Accardi G., Caruso C., Candore G. Autoimmune diseases and 8.1 ancestral haplotype: An update. <i>HLA</i> , 2018, Vol. 92, no. 3, pp. 137-143.	-	doi: 10.1111/tan.13305
28	Gerritsma J.J., Oomen I., Meinderts S., van der Schoot C.E., Biemond B.J., van der Bom J.G., Fijnvandraat K. SCORE consortium. Back to base pairs: What is the genetic risk for red blood cell alloimmunization? <i>Blood Rev.</i> , 202,; Vol.48, pp. 100794.	-	doi: 10.1016/j.blre.2020.100794
29	Gregersen P.K., Silver J., Winchester R.J. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> , 1987, Vol. 30, no. 11, pp. 1205-1213.	-	doi: 10.1002/art.1780301102
30	Ilonen J., Kiviniemi M., El-Amir M.I., Nygård L., Härkönen T., Lempainen J., Knip M. Finnish Pediatric Diabetes Register. Increased Frequency of the HLA-DRB1*04:04-DQA1*03-DQB1*03:02 Haplotype Among HLA-DQB1*06:02-Positive Children	-	https://doi.org/10.2337/db23-0387

	With Type 1 Diabetes. <i>Diabetes</i> , 2024, Vol. 73, no. 2, pp. 306-311.		
31	Kargar M., Kaydani G.A., Keikhaei B., Saki N., Jalalifar M.A. Association between HLA-DRB1*04, HLA-DQB1*03, and HLA-DQB1*06 with alloimmunization in transfusion-dependent patients with thalassemia: the first case-control study in Iran. <i>Ann Hematol.</i> , 2025, Vol. 104, pp.1493–1499.	-	https://doi.org/10.1007/s00277-025-06288-z
32	Kovalchuka L., Eglite J., Zalite M. The frequency of HLA-DR alleles in patients with tick-borne disease from Latvia. <i>Res. J. Infect. Dis.</i> , 2014, Vol. 2, 4.	-	doi: 10.7243/2052-5958-2-4
33	Megiorni F., Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. <i>J Biomed. Sci.</i> , 2012; Vol. 19, article number: 88.	-	https://doi.org/10.1186/1423-0127-19-88
34	MHC Haplotype Consortium Web Resource		http://www.sanger.ac.uk/HGP/Chr6/MHC/

35	Muñiz-Castrillo S., Vogrig A., Honnorat J. Associations between HLA and autoimmune neurological diseases with autoantibodies. <i>Autoimmun Highlights.</i> , 2020; Vol. 11, article number: 2.	-	https://doi.org/10.1186/s13317-019-0124-6
36	Natarajan K., Jiang J., May N.A., Mage M.G., Boyd L.F., McShan A.C. The Role of Molecular Flexibility in Antigen Presentation and T Cell Receptor-Mediated Signaling. <i>Front. Immunol.</i> , 2018; Vol. 9.	-	https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01657
37	Oliveira L.C., Porta G., Marin M.L., Bittencourt P.L, Kalil J., Goldberg AC. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. <i>Autoimmun Rev.</i> , 2011, Vol. 10, no. 4, pp.189-193.	-	doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.024
38	Pinart M., Benet M., Annesi-Maesano I, von Berg A., Berdel D., Carlsen K.C., Carlsen K.H., Bindslev-Jensen C., Eller E., Fantini M.P., Lenzi J., Gehring U., Heinrich J., Hohmann C, Just J., Keil T., Kerkhof M, Kogevinas M., Koletzko S., Koppelman G.H., Kull I., Lau S, Melén E., Momas I,	-	doi: 10.1016/S2213-2600(13)70277-7

	<p>Porta D., Postma D.S., Rancièrè F., Smit H.A., Stein R.T., Tischer C.G., Torrent M., Wickman M., Wijga A.H., Bousquet J., Sunyer J., Basagaña X., Guerra S., Garcia-Aymerich J., Antó J.M. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. <i>Lancet Respir. Med.</i>, 2014, Vol. 2, no. 2, pp. 131-40.</p>		
39	<p>Pugliese A., Boulware D., Yu L., Babu S., Steck A.K., Becker D., Rodriguez H., DiMeglio L., Evans-Molina C., Harrison L.C., Schatz D., Palmer J.P., Greenbaum C, Eisenbarth G.S, Sosenko J.M. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. HLA-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 Haplotype Protects Autoantibody-Positive Relatives From Type 1 Diabetes Throughout the Stages of Disease Progression. <i>Diabetes</i>, 2016, Vol. 65, no.4, pp. 1109-19.</p>	-	doi: 10.2337/db15-1105

40	<p>Schonewille H., Doxiadis I., Levering W., Roelen D.L., Claas F.H.J., Brand A. HLA-DRB1 associations in individuals with single and multiple clinically relevant red blood cell antibodies. <i>Transfusion</i>, 2014 Vol. 54, np. 8, pp. 1971-80.</p>	-	doi: 10.1111/trf.12624
41	<p>Shirafkan F., Hensel L., Rattay K. Immune tolerance and the prevention of autoimmune diseases essentially depend on thymic tissue homeostasis. <i>Front. Immunol.</i>, 2024, Vol. 15.</p>	-	https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1339714
42	<p>Soha A., Azina I., Rozentale B., Kramicha K., Sture G., Savicka O., Titovica G. HLA class II DRB1, DQA1, DQB1 loci in patients with HIV infection and tuberculosis in a Latvian cohort group. <i>Cent. Eur. J. Immunol.</i>, 2024, Vol. 49, no. 1, pp. 37-44.</p>	-	doi: 10.5114/ceji.2024.138738
43	<p>Stasiak M., Stasiak B., Zawadzka-Starczewska K., Lewiński A. Significance of HLA in Graves' disease and Graves' orbitopathy in Asian and Caucasian populations – a</p>	-	doi: 10.3389/fimmu.2023.1256922

	systematic review. <i>Front. Immunol.</i> , 2023, Vol. 14, pp. 1256922.		
44	Tian L., Hou L., Wang .L, Xu H., Xiao J., Ying B. HLA-DRB1*09:01 allele is associated with anti-E immunization in a Chinese population. <i>Transfusion</i> , 2018, Vol. 58, no. 6, pp. 1536-1539.	-	doi: 10.1111/trf.14568
45	Thorstenson Y.R., Creary L.E., Huang H., Rozot V., Nguyen T.T., Babrzadeh F., Kancharla S., Fukushima M., Kuehn R., Wang C., Li M., Krishnakumar S., Mindrinos M., Fernandez Vina M. A., Scriba T.J., Davis M.M. Allelic resolution NGS HLA typing of class I and class II loci and haplotypes in Cape Town, South Africa. <i>Hum. Immunol.</i> 2018, 79(12): 839-847.	-	https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.09.004
46	Van Lier R.A., ten Berge I.J., Gamadia L.E. Human CD8(+) T-cell differentiation in response to viruses. <i>Nat. Rev. Immunol.</i> , 2003, Vol. 3, no. 12, pp. 931-939.	-	doi: 10.1038/nri1254

47	Verduin E.P., Brand A., van de Watering L.M., Roelen D.L., Kanhai H.H., Doxiadis I.I., Claas F.H., Schonewille H. The HLA-DRB1*15 phenotype is associated with multiple red blood cell and HLA antibody responsiveness. <i>Transfusion</i> , 2016, Vol. 56, no. 7, pp. 1849-1856.	-	doi: 10.1111/trf.13648
48	Waage J., Standl M., Curtin J.A et al. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. <i>Nat. Genet.</i> , 2018, Vol. 50, no. 8, pp. 1072-1080.	-	doi: 10.1038/s41588-018-0157-1
49	Weidinger S., Willis-Owen S.A., Kamatani Y., Baurecht H., Morar N., Liang L., Edser P., Street T., Rodriguez E., O'Regan G.M., Beattie P., Fölster-Holst R., Franke A., Novak N., Fahy C.M., Winge M.C., Kabesch M., Illig T., Heath S., Söderhäll C., Melén E., Pershagen G., Kere J., Bradley M., Lieden A., Nordenskjöld M.,	-	doi: 10.1093/hmg/ddt317

	Harper J.I., McLean W.H., Brown S.J., Cookson W.O., Lathrop G.M., Irvine A.D., Moffatt M.F. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. <i>Hum. Mol. Genet.</i> , 2013, Vol. 22, no. 23, pp. 4841-4856.		
50	Zhang T., Li Y., Yuan X., Bao X., Chen L., Jiang X., He J. Establishment of NGS-based HLA 9-locus haplotypes in the Eastern Han Chinese population highlights the role of HLA-DP in donor selection for transplantation. <i>HLA</i> , 2022, Vol. 100, no. 6, pp. 582-596.	-	https://doi.org/10.1111/tan.14798