

Пархомчук О. Ю., Фомина Е. Г., Новикова Т. П.¹, Доценко Э. А.¹

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА HLA-DQB1: ГЕНОТИПИРОВАНИЕ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЕ

*Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии
и общественного здоровья», г. Минск, Республика Беларусь
¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Аннотация. Главный комплекс генов гистосовместимости человека – HLA-комплекс – является одним из самых сложных и полиморфных участков в геноме человека. Особенности распределения генов этой системы и их продукты выполняют важную роль в развитии различных заболеваний, в том числе аллергических. В многочисленных популяциях можно наблюдать не только многообразное распределение аллелей генов системы HLA, но и неоднозначные выводы относительно их ассоциации с многочисленными патологиями. В данной статье представлена информация о методологии, примененной при генотипировании аллельных вариантов гена HLA-DQB1 (HLA-DQB1*03:01, *04, *05) и результатах распространенности этих вариантов гена в группе лиц, проживающих на территории Республики Беларусь. Показано, что в 57,4 % случаев выявлялась аллель HLA-DQB1*03:01. Группы аллелей HLA-DQB1*04 и HLA-DQB1*05 встречались с более низкой частотой (6,4 % и 40,4 % случаев соответственно). Результаты распределения исследуемых групп аллелей согласуются с аналогичными данными, полученными в ходе исследований, проведенных в Европейском регионе.

Ключевые слова: человеческие лейкоцитарные антигены, главный комплекс гистосовместимости, полиморфизм.

Введение. Человеческие лейкоцитарные антигены (HLA, human leukocyte antigens), или система тканевой совместимости человека, представляют собой группу генов и кодируемых ими антигенов клеточной поверхности, которые играют ключевую роль в распознавании чужеродных белков и развитии иммунного ответа. Гены системы HLA, которых насчитывается более 200, располагаются на коротком плече 6-й хромосомы. Сложно установить точные границы для этой генетической области, так как работа по определению генов внутри и вокруг главного комплекса гистосовместимости продолжается и сейчас. В настоящее время этот регион охватывает около 4 млн пар оснований.

Основная задача системы HLA – это регуляция иммунного ответа, посредством генного контроля взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма. Сила иммунного ответа конкретного человека во многом определяется индивидуальным набором молекул HLA и их свойствами [1].

Гены системы HLA представлены тремя классами (I, II, III), соответственно сгруппированы и антигены (молекулы), кодируемые этими генами. Биологическая роль генов HLA классов I и II состоит в презентации антигенных пептидов Т-лимфоцитам. Антигены класса I экспрессируются практически всеми клетками, содержащими ядра, и представляют чужеродные эндогенные пептиды для распознавания CD8⁺ Т-лимфоцитам. Ближе к центромере находятся гены, кодирующие молекулы HLA класса II, которые экспрессируются на цитоплазматической мембране антигенпрезентирующих клеток. Для связывания экзогенного чужеродного агента CD4⁺ Т-лимфоцитами антиген должен находиться в комплексе с белком, кодируемым геном именно этого класса. Между генами HLA классов I и II расположены гены класса III, продукты которых не связаны с презентацией антигенов.

Выделяют три семейства генов класса II – DR, DQ, DP. Лocus HLA-DQ представляет собой димер, состоящий из двух белковых субъединиц α и β , кодируемых генами HLA-DQA1 и HLA-DQB1 соответственно. Как альфа-, так и бета-цепь характеризуются значительной полиморфностью, определяющей специфичность связывания пептида. Типирование таких вариабельных участков обычно проводится при трансплантации костного мозга [1, 2].

Известно, что для генов системы HLA характерно выраженное популяционное генетическое разнообразие. Из всех генов человека, участвующих в адаптивном иммунном ответе и подверженных естественному отбору, гены главного комплекса гистосовместимости показывают особенно высокий уровень полиморфизма в различных этнических группах [3]. Установлена тесная взаимосвязь между наличием определенных полиморфных аллелей, в том числе и аллелей гена HLA-DQB1, и риском возникновения и развития различных заболеваний. Так, результаты исследования, проведенного

в Китае, показали достоверную ассоциацию плоскоклеточной карциномы пищевода с наличием аллеля HLA-DQB1*03:01 [4]. Известно также, что полиморфные варианты гена HLA-DQB1 в различных популяциях достоверно взаимосвязаны с развитием ряда таких аутоиммунных заболеваний, как целиакия, диабет 1 типа, миастения и ревматоидный артрит [5–8]. Выявлена значимая ассоциация между аллелями гена HLA-DQB1 и формированием аллергических заболеваний. В исследовании, проведенном в Канаде, например, группа аллелей HLA-DQB1*02 и аллель HLA-DQB1*06:03 достоверно связаны с аллергией на арахис [9]. В пакистанской популяции фактором риска развития астмы, возникающей, как известно, в результате сочетания множества факторов, в том числе и аллергенов, является наличие аллеля DQB1*03:03:02 [10]. Значимая ассоциация установлена между аллелем HLA-DQB1*06:01:01 и аллергическим ринитом, вызванным аллергенами клещей домашней пыли, среди китайцев [11]. Варибельные участки гена HLA-DQB1, по данным литературы, в популяции русских имеют прогностическое значение в формировании поллиноза. В результате этого исследования выявлен маркер резистентности к развитию этого заболевания – аллель HLA-DQB1*03:01, а двулокусные гаплотипы HLA-DRB1*08/DQB1*05, HLA-DRB1*17/DQB1*04:01/02 определены как показатели риска формирования пыльцевой аллергии [12].

Представляет интерес распространенность полиморфных вариантов гена HLA-DQB1 среди жителей Республики Беларусь для дальнейшего изучения их влияния на формирование поллиноза.

Цель работы – отработка методологии генотипирования аллелей гена HLA-DQB1 (HLA-DQB1*03:01, *04, *05) и проведение предварительного анализа частоты встречаемости этих аллелей в группе лиц, проживающих на территории Республики Беларусь.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлись образцы цельной крови добровольцев (n = 47), обратившихся за консультацией к врачу-аллергологу в УЗ «6-я городская клиническая больница» и проживающих на территории нашей страны. Забор биологического материала проводили с информированного согласия респондентов в УЗ «6-я городская клиническая больница». Возраст исследуемых составил 18–55 лет. Все участники исследования относятся к условно-здоровым лицам, без аллергопатологии.

Экстракцию ДНК осуществляли методом преципитации с использованием наборов реагентов «НК-экстра» (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Республика Беларусь) и «Рибо-преп» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация) согласно инструкциям производителей.

Для амплификации полиморфных областей исследуемых генов применен метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием специфических праймеров и зондов, синтезированных ОДО «Праймтех».

Для аллеля HLA-DQB1*03:01:

(F) 5'-GACGGAGCGCGTGCGTTA-3';

(R) 5'-GGCTGTTCCAGTACTCGGCGT-3';

(probe) 5'-CCGAGAGGAGTACGCACGCTTCGAC-3'.

Для группы аллелей HLA-DQB1*04:

(F) 5'-TACTTCACCAACGGGACC-3';

(R) 5'-CCAGTACTCGGCGTCAA-3';

(probe) 5'-AGAGGAGTACGCGCGCTTCGACAG-3'.

Для группы аллелей HLA-DQB1*05:

(F) 5'-TGCGGGGTGTGACCAGAC-3';

(R) 5'-CTGTTCCAGTACTCGGC-3';

(probe) 5'-AACCGAGAGGAGTACGTGCGCTTCGA-3' [13].

Постановка ПЦР осуществлялась на приборе QuantStudio 5 (Thermo Scientific, США). Состав реакционной смеси: 2,5 мкл 10xTaq-буфера (Thermo Scientific, США); 2,5 мкл 25 mM MgCl₂ (конечная концентрация – 2,5 mM); 0,5 мкл дНТФ (10 mM каждого); по 15 пМ соответствующих праймеров и 10 пМ зонда; 1 ед. Taq-полимеразы (Thermo Scientific, США); 100 нг ДНК; деионизованная вода до конечного объема 25 мкл.

Программа амплификации фрагментов генов системы HLA включала следующие этапы: первоначальная денатурация при 95 °C в течение 3 мин; 45 циклов, включающих: денатурацию при 95 °C в течение 15 сек; отжиг праймеров при 55 °C в течение 20 сек; элонгацию цепи при 72 °C в течение 20 сек. Зонды, используемые в реакции, мечены флуоресцентными красителями, детектируемыми на канале FAM.

Продукты амплификации анализировали электрофоретическим методом в 2,0 % агарозном геле. Электрофорез проводили в трис-боратном буфере, pH 8,0, в течение 45 мин. Сравнительную оценку

размеров фрагментов ДНК и их относительной концентрации проводили визуально по отношению к маркеру молекулярных масс нуклеиновых кислот (O'RangeRuler 100 bp Ladder, Thermo Scientific, США).

Результаты и их обсуждение. Для HLA-типирования в настоящее время применяются различные методы. Традиционный молекулярный метод, такой как PCR-SSO (polymerase chain reaction sequence-specific oligonucleotide), требует начальной стадии амплификации ПЦР с последующей гибридизацией с использованием меченых специфических зондов и дальнейшего инструментального учета. В основе метода PCR-SSP (polymerase chain reaction with sequence specific priming) лежит ПЦР с аллель-специфическими праймерами, а при использовании PCR-SBT (polymerase chain reaction-sequencing-based typing) применяется секвенирование. У каждого из этих методов есть свои преимущества и область применения, но основным недостатком является трудоемкость и значительные временные и финансовые затраты. Кроме того, для всех способов характерна дополнительная обработка после ПЦР, что может привести к перекрестному загрязнению образцов и реагентов [14–16]. В то же время использование подхода с использованием ПЦР с детекцией продуктов в режиме реального времени (Real-time PCR, ПЦР-РВ) в сочетании со специфичными для последовательности праймерами и зондами для быстрого субтипирования требует минимального практического времени и относительно небольших материальных затрат по сравнению с существующими альтернативными подходами типирования генов системы HLA. Важным аспектом является отсутствие электрофоретического анализа проб после ПЦР, что позволяет избежать риска контаминации [13, 17].

В связи с вышеизложенными преимуществами было принято решение для генотипирования полиморфных вариантов гена HLA-DQB1 использовать метод ПЦР-РВ.

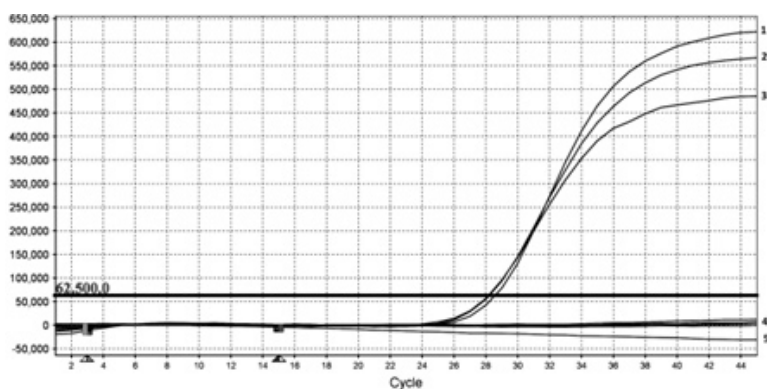
Олигонуклеотидные праймеры и флуоресцентно-меченые зонды, подобранные для одновременной амплификации трех групп аллельных вариантов гена-мишени, были использованы с целью подбора оптимальных условий реакции. В ходе проведения исследований использовали разные концентрации компонентов реакционной смеси: количество праймеров и зондов, ионов Mg^{2+} , Taq-полимеразы; варьировали температурный режим отжига праймеров; изменяли параметры программы амплификации: продолжительность этапов, количество циклов.

На специфичность и эффективность ПЦР значительное влияние оказывает концентрация ионов Mg^{2+} . Поэтому важно подобрать оптимальную концентрацию этого компонента. В результате экспериментов по оценке эффективности ПЦР-РВ при изменении конечной концентрации Mg^{2+} в реакционной смеси в диапазоне 1,5–3,0 мМ с шагом в 0,5 мМ была определена концентрация, при которой наблюдалось минимальное значение порогового цикла в ходе амплификации полиморфных вариантов гена HLA-DQB1 – 2,5 мМ.

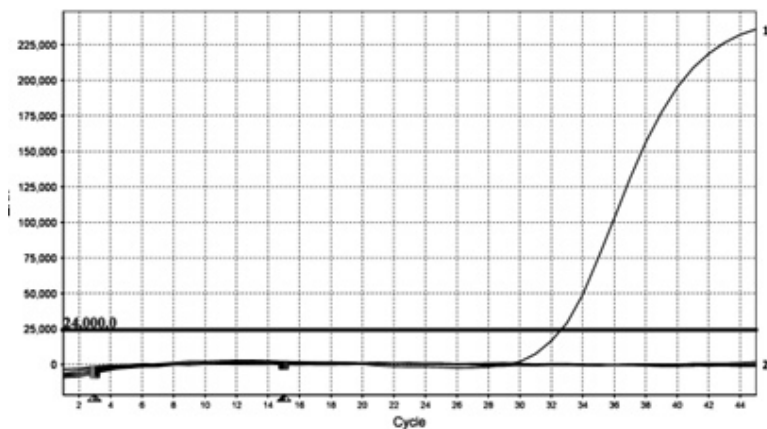
Важным параметром, определяющим чувствительность и специфичность ПЦР, является температура отжига праймеров. Определение оптимальных температурных условий реакции проводилось с использованием градиента температур для отжига праймеров в диапазоне 55–65 °С. Накопление продукта амплификации в указанном температурном интервале характеризовалось практически одинаковым C_t и близкими значениями уровня флуоресценции. Наилучшее соотношение уровней флуоресценции и максимальной эффективности реакции наблюдалось при температуре отжига праймеров 55 °С.

На следующем этапе была проведена оценка влияния последовательных 10-кратных разведений ДНК на ход реакции. Чрезмерное количество ДНК-матрицы может стать причиной ингибирования ПЦР или привести к накоплению неспецифических продуктов, если число циклов амплификации велико. При недостаточном количестве ДНК получение ампликонов может быть затруднено. В реакции использовано 100 нг тотальной ДНК, выделенной из ядерных клеток крови. Такое количество ДНК оказалось необходимым и достаточным для эффективного протекания реакции, накопления специфического продукта и отсутствия неспецифического взаимодействия между матрицей и гибридизационным зондом. Наблюдалось увеличение порогового цикла при каждом последующем разведении, что свидетельствовало о снижении эффективности процесса. Опытным путем установлена оптимальная продолжительность этапов и количество циклов амплификации, равное 45.

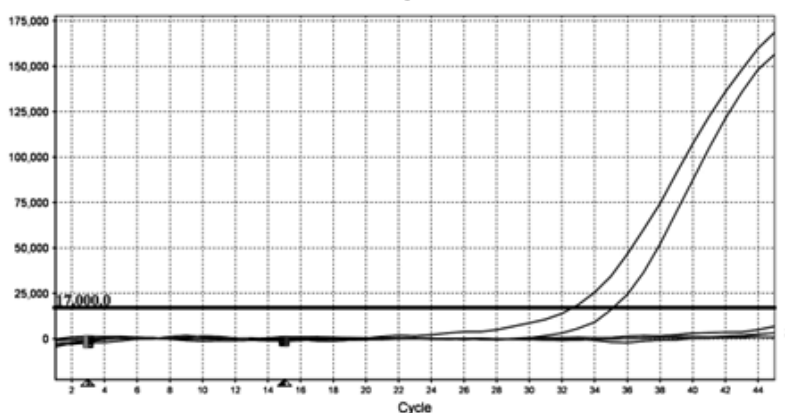
Для детекции продуктов амплификации в реакционную смесь вводился зонд, содержащий флуоресцентную метку (FAM) и гаситель флуоресценции (TAMRA). В случае образования специфического продукта зонд разрушался, что приводило к возрастанию уровня флуоресценции, который фиксировался оптической системой амплификатора. Накопление флуоресцентного сигнала по каналу FAM при отсутствии такового для отрицательных образцов свидетельствовало об амплификации специфических аллелей на матрице хромосомальной ДНК (рисунок 1).



А



Б

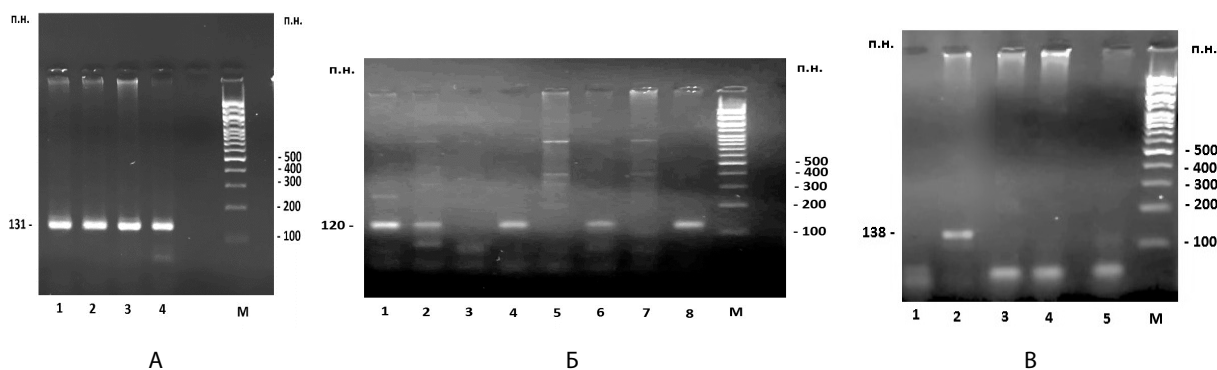


В

- А) 1–3 – ДНК, содержащие фрагмент гена HLA-DQB1*03:01; 4 – ДНК, не содержащие фрагмент гена HLA-DQB1*03:01; 5 – отрицательный контроль;
 Б) 1 – ДНК, содержащая фрагмент гена HLA-DQB1*04; 2 – ДНК, не содержащие фрагмент гена HLA-DQB1*04 и отрицательный контроль;
 В) 1, 2 – ДНК, содержащая фрагмент гена HLA-DQB1*05; 3 – ДНК, не содержащие фрагмент гена HLA-DQB1*05 и отрицательный контроль.

Рисунок 1 – Оценка наличия специфических фрагментов гена HLA-DQB1 методом ПЦР-РВ

Несмотря на то, что специфичность реакции ПЦР в режиме реального времени обеспечивается комплементарным взаимодействием зонда и матрицы, дополнительным подтверждением является также размер полученного в реакции фрагмента, ограниченного используемыми праймерами. Параллельно был проведен контроль накопления амплифицированных продуктов и их размера электрофоретическим методом (рисунок 2).



М – ДНК-маркер «O'RangeRuler 100 bp DNA Ladder» (Thermo Scientific, США);
 А) 1–4 – амплификаты, полученные с использованием олигонуклеотидных праймеров к аллели HLA-DQB1*03:01;
 Б) 1, 2, 4, 6, 8 – амплификаты, полученные с использованием олигонуклеотидных праймеров к группе аллелей HLA-DQB1*05;
 В) 2 – амплификат, полученный с использованием олигонуклеотидных праймеров к группе аллелей HLA-DQB1*04.

Рисунок 2 – Анализ продуктов амплификации полиморфных вариантов гена HLA-DQB1

Анализ образцов в агарозном геле, положительных по результатам ПЦР-РВ, показал наличие ампликонов размером 120, 131 и 138 п. н., что соответствует, по данным литературы, размерам аллельных вариантов исследуемого гена – HLA-DQB1*05, 03:01, *04 соответственно [13].

Проведен предварительный анализ частоты встречаемости исследуемых аллелей/групп аллелей в группе добровольцев, проживающих на территории Республики Беларусь (таблица 1).

Таблица 1 – Анализ частоты встречаемости аллелей / групп аллелей гена HLA-DQB1

Наименование аллелей / групп аллелей гена HLA-DQB1					
*03:01 (n = 47)		*04 (n = 47)		*05 (n = 47)	
абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
27	57,4	3	6,4	19	40,4

Установлено, что преобладающими аллелями среди исследуемых являются HLA-DQB1*03:01 (57,4 %). Реже других встречалась группа аллелей HLA-DQB1*04 (6,4 %). В настоящее время информация о частотах аллелей генов системы HLA размещена в международных базах данных GENE[VA] [20] и AFND [3]. Северо-восточный регион Европы, к которому относится и Республика Беларусь, представлен в этих базах данных не в полной мере, в связи с чем сведения о распространенности некоторых аллелей могут быть ограниченными по отношению к другим европейским популяциям. Исходя из информации, представленной в источнике AFND, процент выявления группы аллелей HLA-DQB1*04 в популяциях немцев, испанцев, поляков, русских (6,3 %, 6,1 %, 6,1 %, 6,3 % соответственно) практически идентичен полученному результату. Наиболее близкая частота встречаемости аллеля HLA-DQB1*03:01 наблюдалась в ходе исследования, проведенного в Италии, – 57 %. Вариант обнаружения группы аллелей HLA-DQB1*05 в изучаемой группе согласуется с данными, собранными в этнических группах Чехии и России, – 41,2 %, 41,5 % соответственно [3, 18, 19].

Заключение. Отработана методология генотипирования полиморфных вариантов гена HLA-DQB1 на основе ПЦР в режиме реального времени. Определены оптимальные температурно-временные параметры и состав реакционной смеси для выявления искоемых аллелей. Проведен анализ частоты встречаемости исследуемых аллелей в группе лиц, проживающих на территории Республики Беларусь. Преобладающим является аллель HLA-DQB1*03:01 (57,4 % случаев), реже встречались группы аллелей HLA-DQB1*04 и HLA-DQB1*05 (6,4 % и 40,4 % случаев соответственно). Полученный профиль частоты распределения аллелей гена HLA-DQB1 согласуется с результатами популяционных исследований, проведенных на территории Европы. Результаты исследования будут использованы при изучении частоты встречаемости и влияния исследуемых варибельных вариантов гена HLA-DQB1 на формирование аллергических заболеваний, в частности поллиноза.

Сведения о НИР. НИР «Изучить аллельные полиморфизмы генов, ассоциированных с развитием поллиноза» подпрограммы «Геномика, эпигеномика, биоинформатика» государственной программы научных исследований «Биотехнологии-2» на 2021–2025 годы, регистрационный номер 20230261.

Литература

1. Kenneth, M. The major histocompatibility complex and its function / M. Kenneth, W. Casey // *Janeway's Immunology*. – 9th ed. – New York, NY, 2016. – Ch. 6. – P. 231–251. – URL: https://immunologos.files.wordpress.com/2020/08/janeways-immunobiology-9th-ed_booksmedicos.org_pdf (date of access: 26.10.2023).
2. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease / T. Shiina, K. Hosomichi, H. Inoko, J. K. Kulski // *Journal of Human Genetics*. – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 15–39.
3. The Allele Frequency Net Database (AFND) : [website] – URL: <http://www.allelefrequencies.net>. (date of access: 26.10.2023).
4. HLA-DRB1*1501 and HLA-DQB1*0301 alleles are positively associated with HPV16 infection-related Kazakh esophageal squamous cell carcinoma in Xinjiang China / J. Hu, L. Li, L. Pang [et al.] // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. – 2012. – Vol. 61, № 11. – P. 2135–2141.
5. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 alleles, conferring susceptibility to celiac disease and type 1 diabetes, are more expressed than non-predisposing alleles and are coordinately regulated / F. Farina, S. Picascia, L. Pisapia [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 7. – P. 751.
6. Human leukocyte antigen DQ (HLA-DQ) genotypes and haplotypes and their association with phenotype in patients with celiac disease in India / B. S. Ramakrishna, G. Venugopal, A. Singh [et al.] // *JGH Open*. – 2021. – Vol. 5, № 10. – P. 1190–1196.
7. HLA-DQB1*05:02, *05:03, and *03:01 alleles as risk factors for myasthenia gravis in a Spanish cohort / M. Salvado, J. L. Caro, C. Garcia [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2022. – Vol. 43, № 8. – P. 5057–5065.
8. Association of human leukocyte antigen (HLA) class II (DRB1 and DQB1) alleles and haplotypes with rheumatoid arthritis in Sudanese patients / A. A. Ali, K. E. Khalid, S. E. Mohammed [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1178546.
9. HLA-DQB1*02 and DQB1*06:03P are associated with peanut allergy / A. M. Madore, V. T. Vaillancourt, Y. Asai [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2013. – Vol. 21, № 10. – P. 1181–1184.
10. Study of HLA class II loci reveals DQB1*03:03:02 as a risk factor for asthma in a Pakistani population / N. Saba, G. K. Raja, O. Yusuf [et al.] // *International Journal of Immunogenetic*. – 2022. – Vol. 49, № 6. – P. 372–378.
11. HLA-DRB1*08:03:02 and HLA-DQB1*06:01:01 are associated with house dust mite-sensitive allergic rhinitis in Chinese subjects / Y. Zhao, Y. Zhao, J. Li [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2016. – Vol. 6, № 8. – P. 854–861.
12. Иммуногенетические маркеры поллинозов из числа аллельных вариантов генов HLA-DRB1 и DQB1 / Е. Е. Андреева, Б. А. Шамгунова, Е. А. Попова, Л. В. Заклякова // *Астраханский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 25–30.
13. Allele-specific quantification of HLA-DQB1 gene expression by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction / B. Ferstl, T. Zacher, B. Lauer [et al.] // *Genes and Immunity*. – 2004. – Vol. 5, № 5. – P. 405–416.
14. Dunckley, H. HLA typing by SSO and SSP methods / H. Dunckley // *Methods in Molecular Biology*. – 2012. – Vol. 882. – P. 9–25.
15. Comparison of HLA-DRB1 typing by DNA-RFLP, PCR-SSO and PCR-SSP methods and their application in providing matched unrelated donors for bone marrow transplantation / F. Jordan, A. J. McWhinnie, S. Turner [et al.] // *Tissue Antigens*. – 1995. – Vol. 45, № 2. – P. 103–110.
16. High throughput HLA sequence-based typing (SBT) utilizing the ABI Prism 3700 DNA Analyzer / S. D. Adams, K. C. Barracchini, T. B. Simonis [et al.] // *Tumori*. – 2001. – Vol. 87, № 2. – P. 340–43.
17. Development of a new HLA-DRB real-time PCR typing method / N. Casamitjana, R. Faner, A. Santamaria [et al.] // *Human Immunology*. – 2005. – Vol. 66, № 1. – P. 85–91.
18. The HLA-net GENE[RATE] pipeline for effective HLA data analysis and its application to 145 population samples from Europe and neighbouring areas / J. M. Nunes, S. Buhler, D. Roessli, A. Sanchez-Mazas // *Tissue Antigens*. – 2014. – Vol. 83, № 5. – P. 307–323.
19. Common and well-documented HLA alleles over all of Europe and within European sub-regions: A catalogue from the European Federation for Immunogenetics / A. Sanchez-Mazas, J. M. Nunes, D. Middleton [et al.] // *HLA*. – Vol. 89, № 2. – P. 104–113.

**POLYMORPHIC VARIANTS OF THE HLA-DQB1 GENE:
GENOTYPING AND PREVALENCE IN THE STUDY GROUP**

State institution «Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health», Minsk, Belarus

¹Education Institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus

The major human histocompatibility gene complex – the HLA complex – is one of the most complicated and polymorphic regions in the human genome. The distribution features of the genes of this system and their products play an important role in the development of various diseases, including allergic ones. In numerous populations not only a diverse distribution of alleles of the HLA system can be observed, but also ambiguous conclusions regarding their association with multiple pathologies. This article provides information on the methodology used in genotyping allelic variants of the HLA-DQB1 gene (HLA-DQB1*03:01, *04, *05) and the results of the prevalence of these gene variants in a group of people living on the territory of the Republic of Belarus. In 57.4 % of cases the HLA-DQB1*03:01 alleles were detected. The HLA-DQB1*04 and HLA-DQB1*05 allele groups occurred at a lower frequency (6.4 % and 40.4 % of cases, respectively). The distribution results of the allele groups studied are consistent with similar data obtained in researches conducted in the European Region.

Keywords: human leukocyte antigens, major histocompatibility complex, polymorphism.

References

1. Kenneth M., Casey W. The major histocompatibility complex and its function. *Janeway's Immunology*. Chap. 6. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC. 9th ed.; 2016: 231–51. Available at: https://immunologos.files.wordpress.com/2020/08/janeways-immunobiology-9th-ed_booksmedicos.org_pdf (accessed 26 October 2023).
2. Shiina T., Hosomichi K., Inoko H., Kulski J. K. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*. 2009; 54(1): 15–39.
3. The Allele Frequency Net Database (AFND). Available at: <http://www.allelefrequencies.net> (accessed 26 October 2023).
4. Hu J., Li L., Pang L. et al. HLA-DRB1*1501 and HLA-DQB1*0301 alleles are positively associated with HPV16 infection-related Kazakh esophageal squamous cell carcinoma in Xinjiang China. *Cancer Immunol Immunother*. 2012; 61(11): 2135–41.
5. Farina F., Picascia S., Pisapia L. et al. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 alleles, conferring susceptibility to celiac disease and type 1 diabetes, are more expressed than non-predisposing alleles and are coordinately regulated. *Cells*. 2019; 8(7): 751.
6. Ramakrishna B. S., Venugopal G., Singh A. et al. Human leukocyte antigen DQ (HLA-DQ) genotypes and haplotypes and their association with phenotype in patients with celiac disease in India. *JGH Open*. 2021; 5(10): 1190–6.
7. Salvado M., Caro J. L., Garcia C. et al. HLA-DQB1*05:02, *05:03, and *03:01 alleles as risk factors for myasthenia gravis in a Spanish cohort. *Neurol Sci*. 2022; 43(8): 5057–65.
8. Ali A. A., Khalid K. E., Mohammed S. E. et al. Association of Human Leukocyte Antigen (HLA) class II (DRB1 and DQB1) alleles and haplotypes with rheumatoid arthritis in Sudanese patients. *Front Immunol*. 2023; 14: DOI: 10.3389/fimmu.2023.1178546.
9. Madore A. M., Vaillancourt V. T., Asai Y. et al. HLA-DQB1*02 and DQB1*06:03P are associated with peanut allergy. *Eur J Hum Genet*. 2013; 21(10): 1181–4.
10. Saba N., Raja G. K., Yusuf O. et al. Study of HLA class II loci reveals DQB1*03:03:02 as a risk factor for asthma in a Pakistani population. *Int J Immunogenet*. 2022; 49(6): 372–8.
11. Zhao Y., Zhao Y., Li J. et al. HLA-DRB1*08:03:02 and HLA-DQB1*06:01:01 are associated with house dust mite-sensitive allergic rhinitis in Chinese subjects. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6(8): 854–61.
12. Andreeva E. E., Shamgunova B. A., Popov E. A., Zaklyakova L. V. Hla-genes Drb1 and Dqb1 as immunogenetic markers of pollinosis. *Astrakhan Med J*. 2010; 5(3): 25–30.
13. Ferstl B., Zacher T., Lauer B. et al. Allele-specific quantification of HLA-DQB1 gene expression by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Genes Immun*. 2004; 5(5): 405–16.
14. Dunckley H. HLA typing by SSO and SSP methods. *Methods Mol Biol*. 2012; 882: 9–25.
15. Jordan F., McWhinnie A. J., Turner S. et al. Comparison of HLA-DRB1 typing by DNA-RFLP, PCR-SSO and PCR-SSP methods and their application in providing matched unrelated donors for bone marrow transplantation. *Tissue antigens*. 1995; 45(2): 103–10.

16. Adams S. D., Barracchini K. C., Simonis T. B. et al. High throughput HLA sequence-based typing (SBT) utilizing the ABI Prism 3700 DNA Analyzer. *Tumori*. 2001; 87(2): S40–3.

17. Casamitjana N., Faner R., Santamaria A. et al. Development of a new HLA-DRB real-time PCR typing method. *Hum Immunol*. 2005; 66(1): 85–91.

18. Nunes J. M., Buhler S., Roessli D., Sanchez-Mazas A. et al. The HLA-net GENE[RATE] pipeline for effective HLA data analysis and its application to 145 population samples from Europe and neighbouring areas. *Tissue Antigens*. 2014; 83(5): 307–23.

19. Sanchez-Mazas A., Nunes J. M., Middleton D. et al. Common and well-documented HLA alleles over all of Europe and within European sub-regions: a catalogue from the European Federation for Immunogenetics. *HLA*. 2017; 89(2): 104–13.

e-mail для переписки: olgaparhom4uk@mail.ru

Поступила 01.10.2024

ISSN 2076-3778

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ
И ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ»

ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

Сборник научных трудов

Выпуск 34

Гомель
Редакция газеты «Гомельская праўда»
2024