



Встречаемость аллелей генов *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* при аутоиммунном гепатите (результаты одноцентрового исследования)

М.Д. Чанышев^{1*}, Ю.Г. Сандлер², Н.В. Власенко¹, Н.А. Бодунова², А.Г. Глущенко¹, А.С. Чегодарь², А.В. Выходцева¹, Е.В. Винницкая², К.Ф. Хафизов¹, В.Г. Акимкин¹

¹ БУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Цель работы: определение аллелей генов *HLA*, ассоциированных с аутоиммунным гепатитом (АИГ) и перекрестным синдромом (ПС), в российской популяции.

Материалы и методы. Исследование включало 160 взрослых пациентов с верифицированным диагнозом АИГ или ПС. Контрольная группа — 320 условно здоровых участников. Для типирования аллелей генов *HLA* класса I и II использовали разработанную нами панель NGS. Статистический анализ проводился с использованием критерия согласия Пирсона χ^2 с множественной поправкой FDR при исходном заданном $p < 0,05$. Для оценки аллелей *HLA* как предикторов заболевания применялась модель логистической регрессии.

Результаты. Были определены аллели и гаплотипы, частота встречаемости которых статистически достоверно различалась в исследуемой и контрольной группах. В исследуемой группе чаще встречались аллели *HLA-A*01:01:01* (ОШ = 2,15; 95 % ДИ: 1,43–3,23), *HLA-B*08:01:01* (ОШ = 3,38; 95 % ДИ: 2,10–5,44), *HLA-C*07:01:01* (ОШ = 1,90; 95 % ДИ: 1,30–2,78), *HLA-DPB1*01:01:01* (ОШ = 3,22; 95 % ДИ: 1,58–6,55), *DQB1*02:01:01* (ОШ = 3,11; 95 % ДИ: 2,06–4,70), *HLA-DRB1*03:01:01* (ОШ = 3,03; 95 % ДИ: 2,02–4,55). Частота встречаемости аллеля *DQB1*03:01:01* в исследуемой группе была ниже, чем в контрольной (ОШ = 0,49; 95 % ДИ: 0,34–0,71). Была построена модель логистической регрессии, которая характеризовалась точностью 0,688, чувствительностью 0,487, специфичностью 0,887.

Выводы. На репрезентативной выборке российской популяции были определены аллели и гаплотипы генов *HLA*, ассоциированные с АИГ и ПС.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, человеческий лейкоцитарный антиген, *HLA* I и II класса, аллели, гаплотип

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чанышев М.Д., Сандлер Ю.Г., Власенко Н.В., Бодунова Н.А., Глущенко А.Г., Чегодарь А.С., Выходцева А.В., Винницкая Е.В., Хафизов К.Ф., Акимкин В.Г. Встречаемость аллелей генов *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* при аутоиммунном гепатите (результаты одноцентрового исследования). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):105–118. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-105-118>

Occurrence of Alleles of the *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* Genes in Autoimmune Hepatitis (Results of a Single-Center Study)

Mikhail D. Chanyshv^{1*}, Yulia G. Sandler², Natalia V. Vlasenko¹, Natalia A. Bodunova², Albina G. Glushchenko¹, Anzhelika S. Chegodary², Anastasiya V. Vykhodtseva¹, Elena V. Vinnitskaya², Kamil F. Khafizov¹, Vasily G. Akimkin¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

Aim: determination of alleles of *HLA* genes associated with autoimmune hepatitis (AIH) and overlap syndrome (OS) in the Russian population.

Materials and methods. The study included 160 adult patients with a verified diagnosis of AIH or OS. The control group consisted of 320 conditionally healthy participants. A custom NGS panel was used to type the alleles of the *HLA* class I and II genes. The statistical analysis was carried out using Pearson's χ^2 test with multiple FDR correction ($p < 0.05$). A logistic regression model was used to evaluate *HLA* alleles as predictors of the disease.

Results. Alleles and haplotypes which frequencies have statistically significant difference in the study and control groups were identified. In the study group, alleles *HLA-A*01:01:01* (OR = 2.15; 95 % CI: 1.43–3.23), *HLA-B*08:01:01* (OR = 3.38; 95 % CI: 2.10–5.44), *HLA-C*07:01:01* (OR = 1.90; 95 % CI: 1.30–2.78), *HLA-DPB1*01:01:01* (OR = 3.22; 95 % CI: 1.58–6.55), *DQB1*02:01:01* (OR = 3.11; 95 % CI: 2.06–4.70), *HLA-DRB1*03:01:01* (OR = 3.03; 95 % CI:

2.02–4.55) were more common. Frequency of occurrence of the DQB1*03:01:01 allele in the study group was lower than in the control group (OR = 0.49; 95 % CI: 0.34–0.71). A logistic regression model was built, which was characterized by an accuracy of 0.688, a sensitivity of 0.487, and a specificity of 0.887.

Conclusion. Alleles and haplotypes of *HLA* genes associated with AIH and OS were identified in a representative sample of the Russian population.

Key words: autoimmune hepatitis, human leukocyte antigen, *HLA* class I and II, alleles, haplotype

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Chanyshv M.D., Sandler Yu.G., Vlasenko N.V., Bodunova N.A., Glushchenko A.G., Chegodar A.S., Vykhodtseva A.V., Vinnitskaya E.V., Khafizov K.F., Akimkin V.G. Occurrence of Alleles of the *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* Genes in Autoimmune Hepatitis (Results of a Single-Center Study). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):105–118. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-105-118>

Введение

Аутоиммунные заболевания представляют обширную группу патологических состояний, характеризующихся потерей иммунной системой толерантности к собственным клеткам и тканям. К подобного рода патологиям относится аутоиммунный гепатит (АИГ). Аутоиммунные заболевания печени, в целом, возникают относительно редко. Так, согласно метаанализу J.W. Hahn et al. (2023), глобальная совокупная заболеваемость и распространенность АИГ составили 1,28 случая на 100 тыс. населения в год и 15,65 случая на 100 тыс. населения соответственно [1]. В частности, заболеваемость АИГ в Дании составляет 1,68 случая на 100 тыс. населения в год [2], в США — 4 случая на 100 тыс. населения в год [3]. Следует отметить, что распространенность АИГ среди населения мира имеет стойкую тенденцию к росту с вовлечением пациентов любого возраста, от детского до пожилого. В структуре заболевания АИГ преобладает женский пол, и соотношение женщин к мужчинам составляет в среднем 4:1 [4–6]. Причины возникновения АИГ остаются достоверно неизвестными, но предполагается, что важную роль в развитии заболевания играют генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, в том числе инфекции, принимаемые препараты [7, 8].

Одним из ключевых диагностических маркеров АИГ являются аутоантитела (АТ). Несмотря на то что международная группа по АИГ не рекомендовала классифицировать АИГ по профилю АТ [9], исторически пациенты с АИГ изучались в контексте разделения АИГ на 1-й и 2-й тип в зависимости от профиля АТ. В случае 1-го типа пациенты положительны по ANA (anti-nuclear antibodies — антинуклеарные АТ) и/или SMA (smooth muscular antibodies — антигладкомышечные АТ). Подтип АИГ-2 определяется значительно реже и характеризуется циркулирующими anti-LKM1 (anti-liver kidney microsomal antibody type 1 — АТ к микросомам печени и почек), anti-LKM3 и/или anti-LC1 (anti-liver cytosol type 1 antibody — АТ к печеночному цитозолу) [10]. Титр и спектр АТ в дебюте заболевания и в дальнейшем при терапии не являются у взрослых точными показателями тяжести

заболевания или прогноза [11]. У одного и того же пациента с АИГ могут встречаться сразу несколько АТ, или же их спектр может меняться: «исчезают» одни и появляются другие, потеря АТ может быть связана с улучшением лабораторных показателей и морфологических результатов активности, но их исчезновение не предсказывает успешный результат терапии [12].

У генетически предрасположенных пациентов с АИГ может обостряться аутоиммунная деструкция желчных протоков, что приводит к смешанной клинической картине АИГ и первичного билиарного холангита (ПБХ) у таких пациентов. Наличие двух аутоиммунных заболеваний у одного пациента принято называть аутоиммунным перекрестным синдромом (ПС), или вариантной формой АИГ с признаками ПБХ (АИГ/ПБХ), которая представляет собой особую гибридную форму или атипичный фенотип АИГ, когда пациенты наряду с клинико-морфологической картиной АИГ имеют некоторые лабораторные, и/или иммунологические, и/или гистологические признаки ПБХ. Клиническая значимость выделения фенотипов ПС прежде всего — это выявление пациентов с АИГ, которые, кроме иммуносупрессивной терапии (ИСТ), нуждаются в дополнительной, комбинированной терапии, включающей как урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), так и препараты ИСТ, что может приводить к более благоприятным биохимическим и гистологическим ответам [13, 14].

При исследовании генетических факторов наибольшее внимание уделялось генам *HLA*, кодирующим компоненты системы главного комплекса гистосовместимости. Гены *HLA* располагаются на 6-й хромосоме и отличаются огромной вариабельностью. В многочисленных работах показана связь определенных аллелей и гаплотипов генов *HLA* и различных заболеваний, в том числе аутоиммунных [15, 16]. В ряде работ уже показана ассоциация аллелей *HLA* и заболеваемости АИГ. Интересно, что для различных популяций аллели высокого риска и протективные аллели различались. Для североамериканской и датской популяций была показана ассоциация между АИГ

и аллелями HLA-DRB1*03:01 и HLA-DRB1*04:01 [17, 18]. HLA-DRB1*04:01 также был отмечен как аллель высокого риска для японской популяции [19]. В исследовании на аргентинской популяции аллели HLA-DRB1*04:05 и HLA-DRB1*13:01 были определены как аллели высокого риска, в то время как HLA-DRB1*13:02 был связан с низким риском АИГ [20]. DRB1*08:02 и DRB1*08:03 были отмечены как факторы высокого риска в Японии, DRB1*04:05 — в корейской популяции, DRB1*13 и DRB1*14 — в Пакистане, DRB1*04:05, DRB1*13:01, DQB1*02 и DQB1*06:03 — в Латинской Америке [8]. В популяции китайских пациентов с АИГ, положительных по anti-SLA/LP, отмечалась повышенная частота встречаемости аллелей В*35:01 и С*08:01 [21]. По нашим сведениям, в России было опубликовано одно исследование АИГ и HLA. На выборке из 54 пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (18 чел. с АИГ, 14 чел. с ПС) и на 100 контрольных образцах было показано увеличение частоты встречаемости аллелей A24, B27, DRB1*04, DQB1*02:01 и DQB1*03:02 при АИГ и В35, DRB1*14, DQB1*06:03 при ПС [22].

Следует отметить, что большинство приведенных выше исследований HLA выполнены при помощи наименее точного серологического метода или при помощи ПЦР [23]. В единственной опубликованной в России работе выборка пациентов с АИГ крайне незначительна. Мы разработали панель NGS для быстрого и надежного типирования аллелей генов *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* и определили аллели данных генов в 160 образцах пациентов с АИГ или ПС и в 320 образцах контрольной группы.

Материалы и методы исследования

Пациенты

Исследуемая группа включала 160 взрослых пациентов с АИГ ($n = 124$) и ПС ($n = 36$), преимущественно женщины (91 %). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Диагноз установлен согласно упрощенным диагностическим критериям [24]. Всем пациентам была проведена биопсия печени с морфологической верификацией. В исследование также были включены 36 пациентов с ПС (АИГ с признаками ПБХ), которые наряду с клинико-иммунологическими и морфологическими признаками АИГ (повышенный уровень IgG, наличие АТ типичных для АИГ (ANA, ASMA, SLA/LP, LKM-1, LC-1), пограничный гепатит с лимфоплазмозитарной инфильтрацией, умеренной или высокой гистологической активностью), имели некоторые признаки ПБХ. Из 36 пациентов у 15 выявлены ПБХ специфичные АТ (AMA или sp100, gp210), 20 — имели уровень ЩФ от 1,5 до 3,0 от ВГН и 17 — неярко выраженные гистологические признаки

поражения желчных протоков. Все пациенты получали ИСТ: системные глюкокортикостероиды (реже топические, $n = 14$) и азатиоприн, а пациенты с АИГ/ПБХ дополнительно получали препараты УДХК.

Контрольная группа включала 320 условно здоровых взрослых участников исследования. На рисунке 1 представлена половозрастная диаграмма исследуемой и контрольной группы. Для сравнения групп использовался *U*-критерий Манна — Уитни. Исследуемая и контрольная группы не характеризуются статистически значимым ($p < 0,05$) различием в возрасте как отдельно для каждого пола ($p = 0,54$ — для женщин, $p = 0,81$ — для мужчин), так и для всех участников ($p = 0,6$)

Секвенирование HLA

Выделение ДНК из образцов крови проводили с использованием набора реагентов «РИБО-преп» («АмплиСенс», Россия). Концентрацию геномной ДНК измеряли с помощью набора Quantum («Евроген», Россия). Для амплификации экзонов генов *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* использовалась разработанная нами панель праймеров. Мультиплексную ПЦР-амплификацию проводили в двух отдельных реакциях, содержащих по 10 нг матричной ДНК, 10 мкл PCR-mix-2-blue («АмплиСенс», Россия), 1,4 мкл dNTP 4,4 mM («АмплиСенс», Россия), праймеры и стерильную воду в конечном объеме 25 мкл. Профиль амплификации: 1) денатурация при 95 °C, 3 мин; 2) 16 циклов амплификации: 95 °C, 30 с; 55 °C, 30 с; 72 °C, 20 с; 3) финальная элонгация при 72 °C в течение 3 мин. Объединенные продукты ПЦР

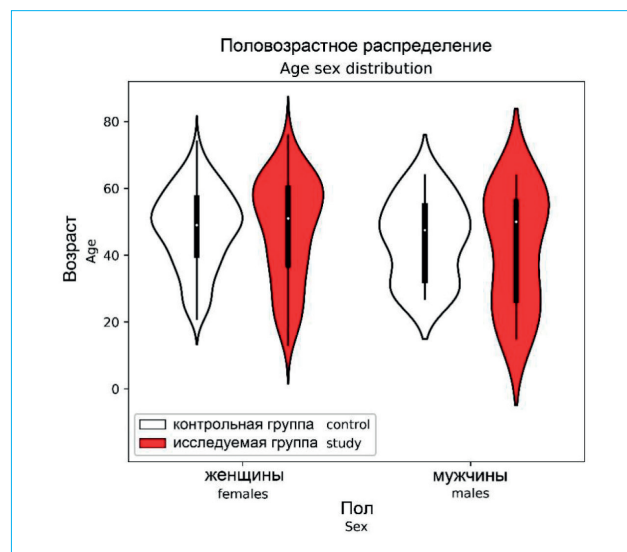


Рисунок 1. Половозрастная диаграмма исследуемой ($n = 160$; 145 женщин и 15 мужчин) и контрольной ($n = 320$; 290 женщин и 30 мужчин) групп

Figure 1. Age and gender diagram of the study ($n = 160$; 145 women and 15 men) and control ($n = 320$; 290 women and 30 men) groups

Таблица 1. Общая характеристика пациентов
Table 1. Overall characteristics of patients

Характеристика <i>Characteristics</i>	Включенные пациенты <i>Patients included in the study</i> <i>n = 160</i>
Демографические данные / <i>Demographics</i>	
Возраст, лет / <i>Age, years; Me (IQR)</i>	51,0 (36,0–60,0)
Женщины, <i>n (%)</i> / <i>Women; n (%)</i>	145 (91 %)
ИМТ / <i>BMI; Me (IQR)</i>	25,0 (20,5–27,0)
Биохимические показатели / <i>Biochemical parameters, Me (IQR)</i>	
Аланинаминотрансфераза, Ед./л / <i>Alanine aminotransferase, U/L</i>	610,0 (260–1100)
Аспаратаминотрансфераза, Ед./л / <i>Aspartate aminotransferase, U/L</i>	450,0 (190,0–965,0)
Гамма-глутамилтранспептидаза, Ед./л / <i>Gamma-glutamyltranspeptidase, U/L</i>	83,0 (39,0–175,0)
Общий билирубин, мкмоль/л / <i>Total bilirubin, umol/L</i>	19,7 (14,0–49,0)
Щелочная фосфатаза, Ед./л / <i>Alkaline phosphatase, U/L</i>	121 (105–230)
Иммуноглобулин G, г/л / <i>Immunoglobulin G, g/L</i>	21,5 (17,0–29,0)
Наличие антител / <i>Presence of antibodies</i>	
ANA, <i>n</i>	159/160
ASMA, <i>n</i>	53/139
LKM-1, <i>n</i>	9/130
АМА / sp100, gp210, <i>n</i>	15/160
Серонегативные, <i>n</i> / <i>Seronegative, n</i>	1/160
Морфологическая верификация, <i>n (%)</i> / <i>Morphological verification, n (%)</i>	
Аутоиммунный гепатит / <i>Autoimmune hepatitis</i>	125 (78,1)
Аутоиммунный гепатит с признаками первичного билиарного холангита <i>Autoimmune hepatitis with signs of primary biliary cholangitis</i>	25 (21,9)
Гистологические признаки: активность и фиброз (по METAVIR) <i>Histological features: activity and fibrosis (according to METAVIR)</i>	
F0, <i>n (%)</i>	18 (11,2 %)
F, <i>n (%)</i>	36 (22,5 %)
F2, <i>n (%)</i>	30 (18,8 %)
F3, <i>n (%)</i>	39 (24,4 %)
F4, <i>n (%)</i>	37 (23,1 %)
Тяжелый фиброз $\geq$ F3, <i>n (%)</i> / <i>Severe fibrosis $\geq$ F3, n (%)</i>	76 (47,5 %)
Цирроз печени F4, <i>n (%)</i> / <i>Liver cirrhosis F4, n (%)</i>	37 (23,1 %)
A0, <i>n (%)</i>	0 (0 %)
A1, <i>n (%)</i>	41 (25,6 %)
A2, <i>n (%)</i>	60 (37,5 %)
A3, <i>n (%)</i>	59 (36,9 %)
Активность $\geq$ A2, <i>n (%)</i> / <i>Activity $\geq$ A2, n (%)</i>	119 (74,4 %)
Наличие иммуноопосредованных заболеваний, <i>n (%)</i> <i>Presence of immune-mediated diseases, n (%)</i>	
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, <i>n</i> <i>Autoimmune thyroid diseases, n</i>	21 / 64
Аутоиммунное заболевание соединительной ткани, <i>n</i> <i>Autoimmune connective tissue disease, n</i>	15 / 64
Воспалительные заболевания кишечника, <i>n</i> / <i>Inflammatory bowel diseases, n</i>	10 / 64
Другие, <i>n</i> / <i>Others, n</i>	18 / 64

Примечание: F – стадия фиброза по шкале METAVIR; A – степень гистологической активности по шкале METAVIR.
Note: F – stage of fibrosis according to the METAVIR scale; A – degree of histological activity according to the METAVIR scale.

очищали с использованием магнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter, США) в соотношении 0,8 : 1, объем элюирования составлял 15 мкл. ПЦР-индексацию проводили в реакционном объеме 25 мкл, содержащем 10 мкл PCR-mix-2-blue («АмплиСенс», Россия), 1,4 мкл dNTP 4,4 mM («АмплиСенс», Россия), 5 мкл очищенных ПЦР-продуктов, стерильную воду и индексные адаптеры Nextera Illumina, конечная концентрация каждого праймера составляла 200 нМ. Профиль амплификации: 1) денатурация при 95 °C в течение 1 мин; 2) 25 циклов амплификации: 95 °C, 20 с; 55 °C, 30 с; 72 °C, 20 с; 3) финальная элонгация при 72 °C в течение 3 мин. Продукты ПЦР визуализировали с помощью электрофореза в 1,7 % агарозном геле. Смешанные продукты индексации очищали при помощи магнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter, США) в соотношении 0,8 : 1. Концентрации очищенной библиотеки измеряли с использованием набора Qubit dsDNA HS Assay Kit и флуориметра Qubit 4.0 (Invitrogen, США). Высокопроизводительное секвенирование проводили на платформе Illumina MiSeq с набором реагентов MiSeq Reagent Kit v3 (600 циклов).

Биоинформатика: титрование аллелей HLA

Качество данных секвенирования контролировали с помощью FastQC. Адаптерные последовательности удалялись с использованием утилиты Trimmomatic. Праймерные последовательности удалялись с помощью утилиты Cutadapt. Утилита Bowtie2 использовалась для картирования прочтений на референс. Для типирования аллелей использовалась программа SpecHLA [25]. Результаты SpecHLA были дополнительно верифицированы собственным скриптом Python.

Статистика

Все статистические расчеты проводились в программной среде Python с использованием библиотек NumPy, Pandas, SciPy, Stats. Визуализация полученных данных осуществлялась с использованием библиотек Seaborn и Matplotlib.

Статистика хи-квадрата Пирсона использовалась для сравнения частот аллелей и гаплотипов. Поправку на множественные сравнения проводили с помощью FDR, $p_{FDR} < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты исследования

Встречаемость аллелей HLA

В первую очередь нами была проанализирована частота встречаемости отдельных аллелей HLA в исследуемой и контрольной группах. Полученные результаты представлены на рисунках 2–7. Аллель HLA-A*01:01:01 статистически достоверно чаще встречался в исследуемой группе (ОШ = 2,15; 95 % ДИ: 1,43–3,23; $p_{FDR} = 0,0128$), эффект был более выражен для пациентов с АИГ, чем с ПС. Частота встречаемости HLA-B*08:01:01 в исследуемой группе была статистически значимо выше, чем в контрольной группе (ОШ = 3,38; 95 % ДИ: 2,10–5,44; $p_{FDR} < 0,01$). HLA-B*08:01:01 с одинаковой частотой встречался среди пациентов как с АИГ, так и с ПС. Аллель HLA-C*07:01:01 статистически достоверно чаще встречался в исследуемой группе (ОШ = 1,90; 95 % ДИ: 1,30–2,78; $p_{FDR} = 0,0391$), эффект был более выражен для пациентов с АИГ, чем с ПС. Частота встречаемости HLA-DPB1*01:01:01 в исследуемой группе была статистически значимо выше, чем в контрольной группе (ОШ = 3,22; 95 % ДИ: 1,58–6,55; $p_{FDR} = 0,0433$). Данный эффект был более выражен для пациентов с АИГ, чем с ПС. Частота аллеля DQB1*02:01:01 была увеличена в исследуемой группе по сравнению с контролем (ОШ = 3,11; 95 % ДИ: 2,06–4,70; $p_{FDR} < 0,01$). При этом данный аллель с одинаковой частотой встречался среди пациентов как с АИГ, так и с ПС. Частота встречаемости аллеля DQB1*03:01:01 была снижена в исследуемой группе по сравнению с контролем (ОШ = 0,49; 95 % ДИ: 0,34–0,71; $p_{FDR} = 0,0083$). Аллель HLA-DRB1*03:01:01 статистически

Таблица 2. Аллели генов HLA, встречаемость которых различается в исследуемой и контрольной группах ($p_{FDR} < 0,05$)

Table 2. Alleles of HLA genes, which occurrence differs in the study and control groups ($p_{FDR} < 0.05$)

Аллель <i>Allele</i>	Исследуемая группа <i>Study group</i> <i>n = 160</i>	Контрольная группа <i>Control group</i> <i>n = 320</i>	p_{χ^2}	p_{FDR}	ОШ (95 % ДИ) <i>OR (95 % CI)</i>
A*01:01:01	52	53	0,0003	0,0128	2,15 (1,43; 3,23)
B*08:01:01	47	31	$2,7910^{-7}$	$2,01 \times 10^{-5}$	3,38 (2,10; 5,44)
C*07:01:01	59	68	0,0011	0,0391	1,90 (1,30; 2,78)
DPB1*01:01:01	20	13	0,0014	0,0433	3,22 (1,58; 6,55)
DQB1*02:01:01	61	45	$3,85 \times 10^{-8}$	$6,05 \times 10^{-6}$	3,11 (2,06; 4,70)
DQB1*03:01:01	44	157	0,0002	0,0083	0,49 (0,34; 0,71)
DRB1*03:01:01	62	47	$5,60 \times 10^{-8}$	$6,05 \times 10^{-6}$	3,03 (2,02; 4,55)

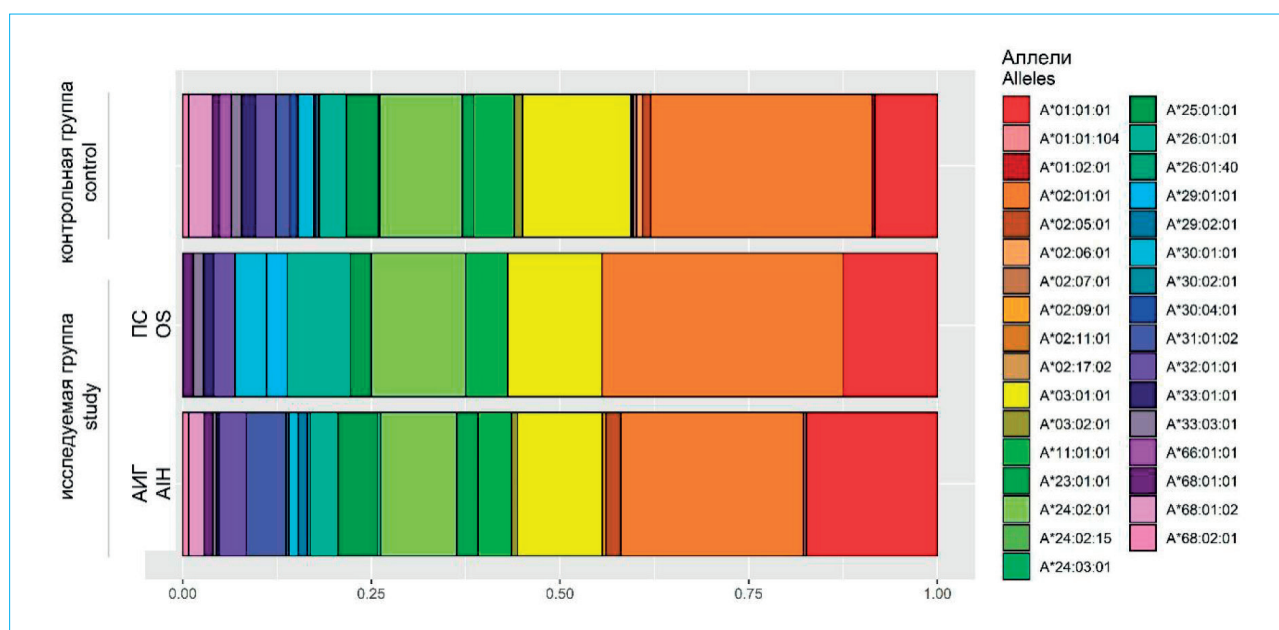


Рисунок 2. Распределение аллелей гена *HLA-A* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ; $n = 124$) и перекрестным синдромом (ПС; $n = 36$)

Figure 2. Distribution of *HLA-A* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH; $n = 124$) and overlap syndrome (OS; $n = 36$)

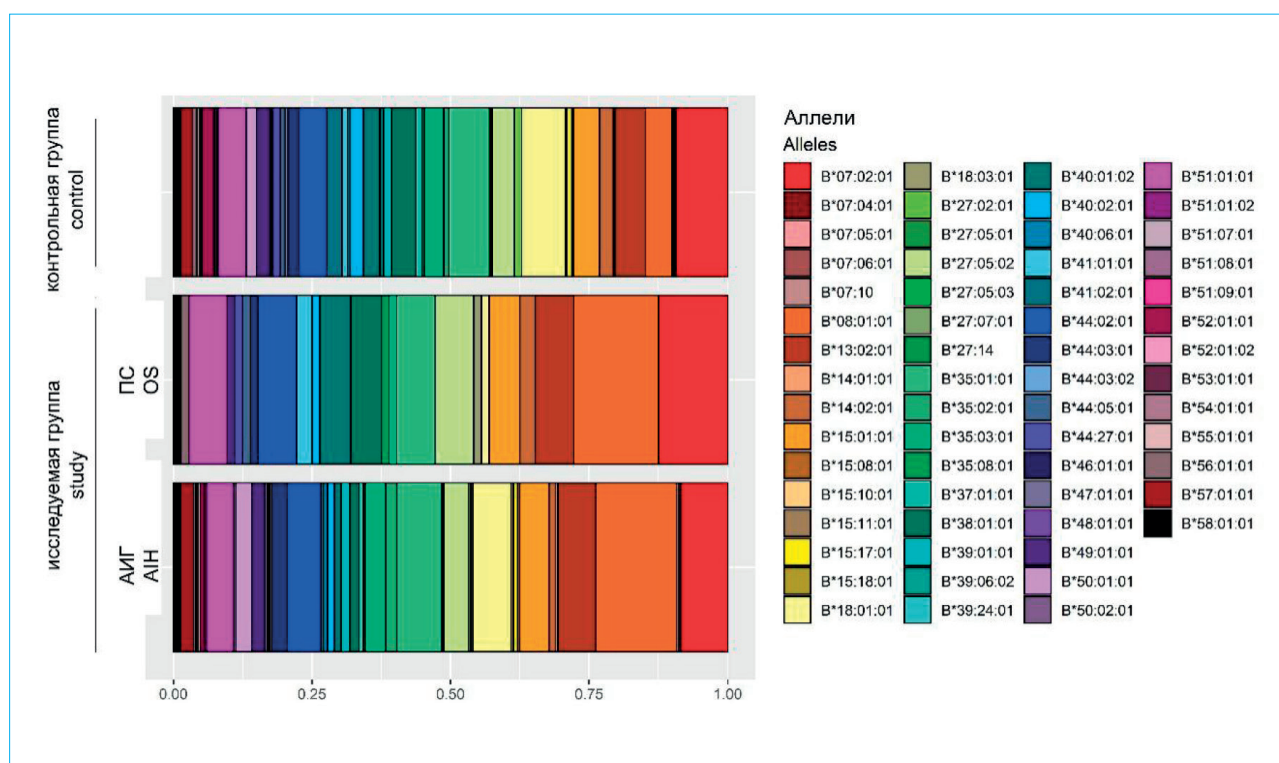


Рисунок 3. Распределение аллелей гена *HLA-B* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ; $n = 124$) и перекрестным синдромом (ПС; $n = 36$)

Figure 3. Distribution of *HLA-B* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH; $n = 124$) and overlap syndrome (OS; $n = 36$)

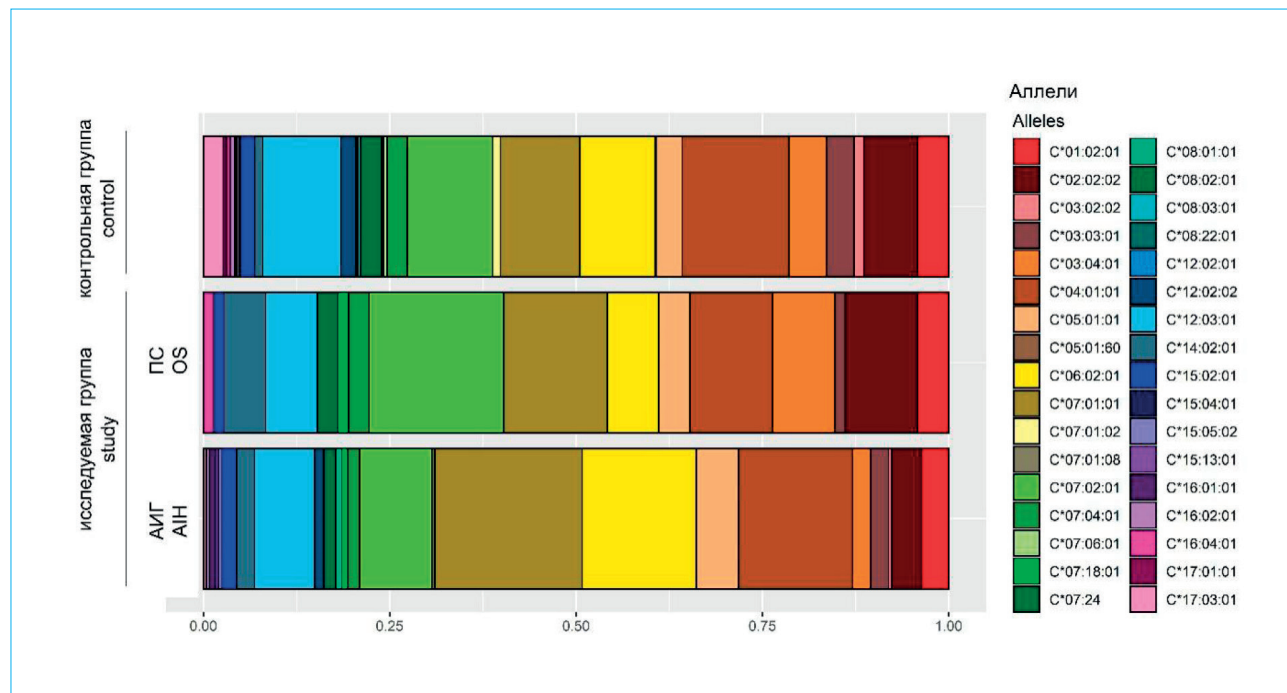


Рисунок 4. Распределение аллелей гена *HLA-C* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ; $n = 124$) и перекрестным синдромом (ПС; $n = 36$)

Figure 4. Distribution of *HLA-C* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH; $n = 124$) and overlap syndrome (OS; $n = 36$)

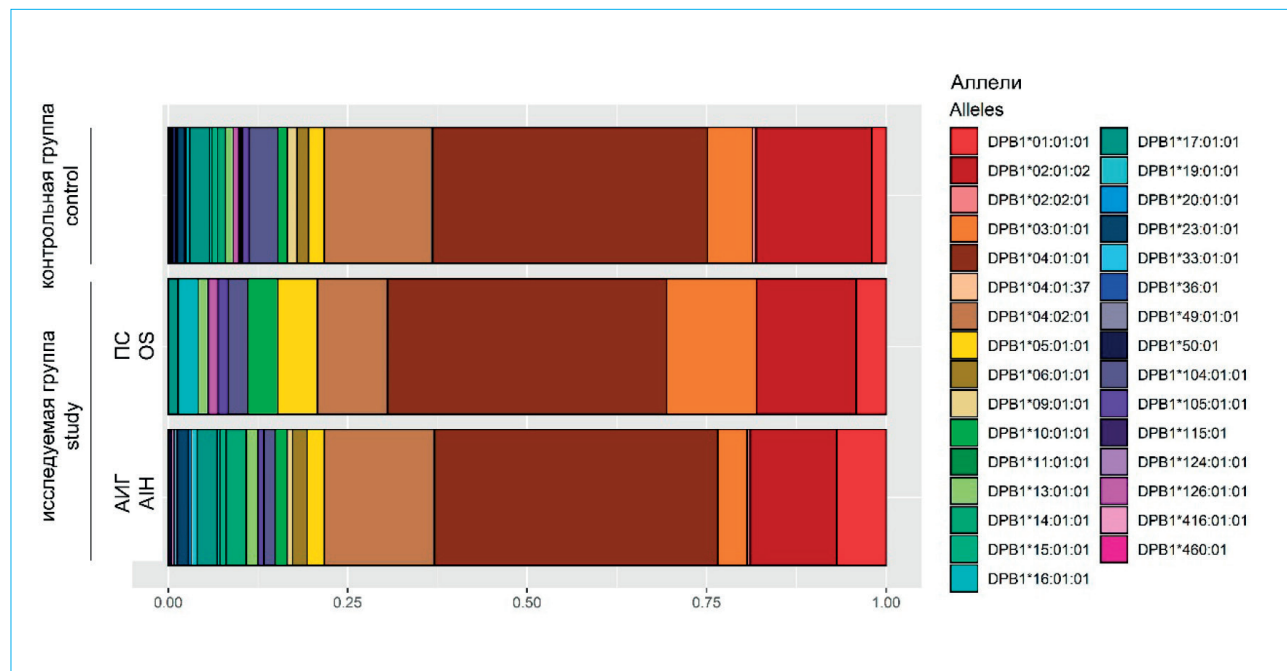


Рисунок 5. Распределение аллелей гена *HLA-DPB1* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ; $n = 124$) и перекрестным синдромом (ПС; $n = 36$)

Figure 5. Distribution of *HLA-DPB1* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH; $n = 124$) and overlap syndrome (OS; $n = 36$)

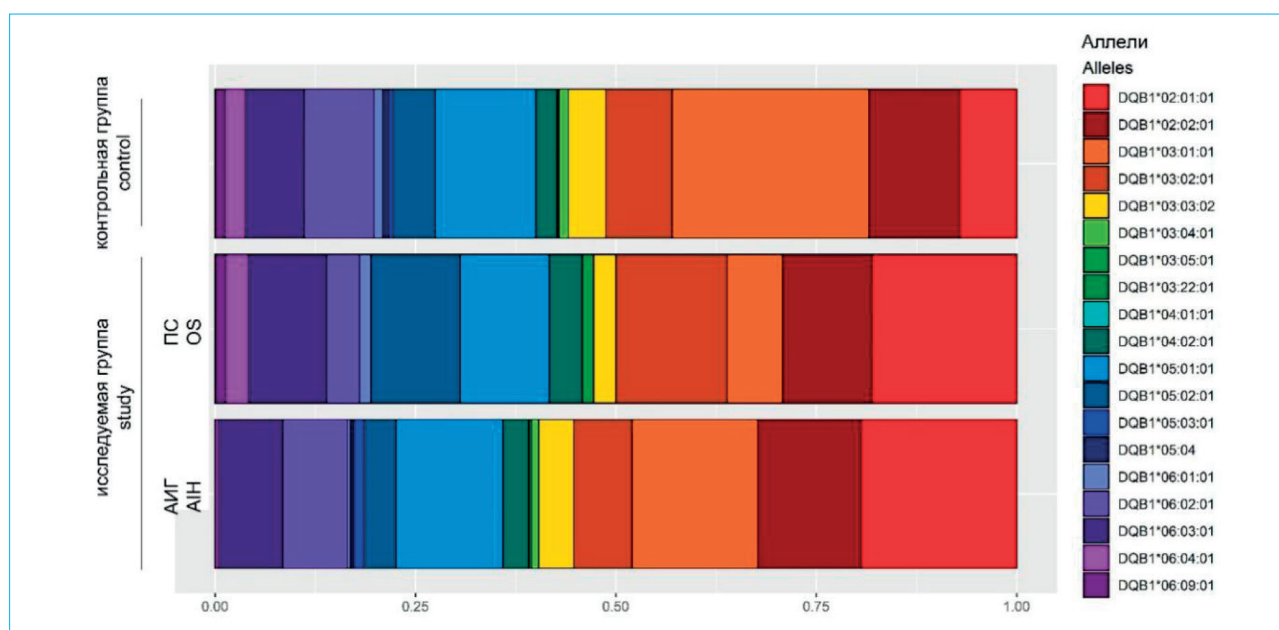


Рисунок 6. Распределение аллелей гена *HLA-DQB1* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ; $n = 124$) и перекрестным синдромом (ПС; $n = 36$)

Figure 6. Distribution of *HLA-DQB1* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH; $n = 124$) and overlap syndrome (OS; $n = 36$)

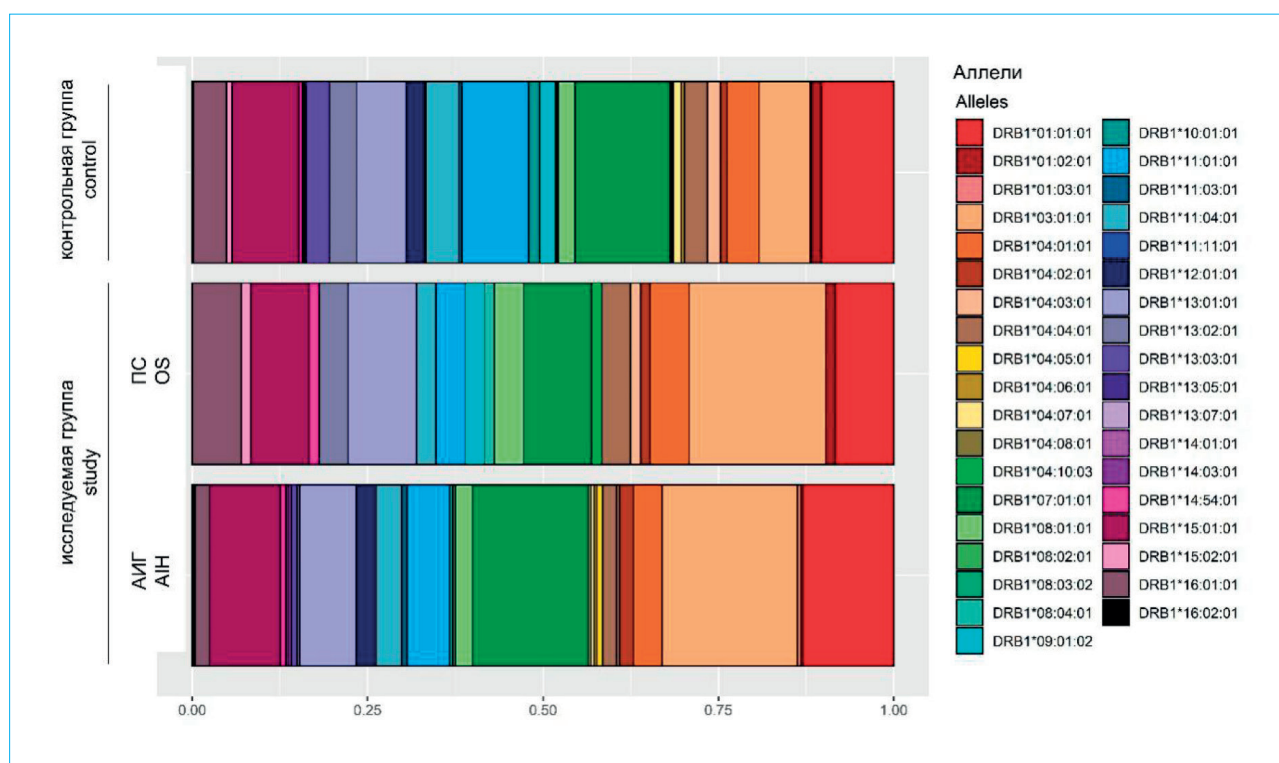


Рисунок 7. Распределение аллелей гена *HLA-DRB1* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ; $n = 124$) и перекрестным синдромом (ПС; $n = 36$)

Figure 7. Distribution of *HLA-DRB1* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH; $n = 124$) and overlap syndrome (OS; $n = 36$)

Таблица 3. Гаплотипы генов HLA, встречаемость которых различается в исследуемой и контрольной группах ($p_{\text{FDR}} < 0,05$)

Table 3. Haplotypes of HLA genes, which occurrence differs in the study and control groups ($p_{\text{FDR}} < 0.05$)

Гаплотип <i>Haplotype</i>	Исследуемая группа <i>Study group</i> <i>n = 160</i>	Контрольная группа <i>Control group</i> <i>n = 320</i>	p_{χ^2}	p_{FDR}	ОИ (95 % ДИ) <i>OR (95 % CI)</i>
A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	32	16	$5,66 \times 10^{-7}$	0,0340	4,75 (2,52; 8,96)
A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01	32	16	$5,66 \times 10^{-7}$	0,0075	4,75 (2,52; 8,96)
A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01-DRB1*03:01:01	32	16	$5,66 \times 10^{-7}$	0,0075	4,75 (2,52; 8,96)
A*01:01:01-B*08:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	33	17	$5,21 \times 10^{-7}$	0,0075	4,63 (2,49; 8,62)
A*01:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	32	16	$5,66 \times 10^{-7}$	0,0075	4,75 (2,52; 8,96)
B*08:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	39	21	$6,09 \times 10^{-8}$	0,0040	4,59 (2,59; 8,12)
A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01	33	19	$2,30 \times 10^{-6}$	0,0081	4,12 (2,26; 7,51)
A*01:01:01-B*08:01:01-DQB1*02:01:01	33	17	$5,21 \times 10^{-7}$	0,0022	4,63 (2,49; 8,62)
A*01:01:01-B*08:01:01-DRB1*03:01:01	33	17	$5,21 \times 10^{-7}$	0,0022	4,63 (2,49; 8,62)
A*01:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01	32	16	$5,66 \times 10^{-7}$	0,0022	4,75 (2,52; 8,96)
A*01:01:01-C*07:01:01-DRB1*03:01:01	32	16	$5,66 \times 10^{-7}$	0,0022	4,75 (2,52; 8,96)
A*01:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	34	21	$4,02 \times 10^{-6}$	0,0127	3,84 (2,15; 6,88)
B*08:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01	39	21	$6,09 \times 10^{-8}$	0,0005	4,59 (2,59; 8,12)
B*08:01:01-C*07:01:01-DRB1*03:01:01	39	21	$6,09 \times 10^{-8}$	0,0005	4,59 (2,59; 8,12)
B*08:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	46	25	$2,61 \times 10^{-9}$	$8,23 \times 10^{-5}$	4,76 (2,79; 8,11)
C*07:01:01-DPB1*04:01:01-DQB1*02:01:01	27	15	$1,84 \times 10^{-5}$	0,0484	4,13 (2,13; 8,01)
C*07:01:01-DPB1*04:01:01-DRB1*03:01:01	27	15	$1,84 \times 10^{-5}$	0,0484	4,13 (2,13; 8,01)
C*07:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	42	23	$2,00 \times 10^{-8}$	0,0003	4,60 (2,65; 7,98)
A*01:01:01-B*08:01:01	34	20	$2,04 \times 10^{-6}$	0,0016	4,05 (2,24; 7,30)
A*01:01:01-C*07:01:01	36	27	$3,21 \times 10^{-5}$	0,0175	3,15 (1,83; 5,41)
A*01:01:01-DQB1*02:01:01	34	21	$4,02 \times 10^{-6}$	0,0024	3,84 (2,15; 6,88)
A*01:01:01-DRB1*03:01:01	34	21	$4,02 \times 10^{-6}$	0,0024	3,84 (2,15; 6,88)
B*08:01:01-C*07:01:01	40	26	$8,64 \times 10^{-7}$	0,0008	3,77 (2,20; 6,45)
B*08:01:01-DQB1*02:01:01	46	25	$2,61 \times 10^{-9}$	$7,10 \times 10^{-6}$	4,76 (2,79; 8,11)
B*08:01:01-DRB1*03:01:01	46	25	$2,61 \times 10^{-9}$	$7,10 \times 10^{-6}$	4,76 (2,79; 8,11)
C*07:01:01-DQB1*02:01:01	42	23	$2,00 \times 10^{-8}$	$2,72 \times 10^{-5}$	4,60 (2,65; 7,98)
C*07:01:01-DRB1*03:01:01	42	23	$2,00 \times 10^{-8}$	$2,72 \times 10^{-5}$	4,60 (2,65; 7,98)
DPB1*04:01:01-DQB1*02:01:01	36	28	$5,46 \times 10^{-5}$	0,0248	3,03 (1,77; 5,18)
DPB1*04:01:01-DRB1*03:01:01	36	28	$5,46 \times 10^{-5}$	0,0248	3,03 (1,77; 5,18)
DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	58	44	$2,66 \times 10^{-8}$	$2,90 \times 10^{-5}$	3,57 (2,27; 5,61)

достоверно чаще встречался в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой (ОП = 3,03; 95 % ДИ: 2,02–4,55; $p_{\text{FDR}} < 0,01$). Данный аллель с одинаковой частотой встречался среди пациентов как с АИГ, так и с ПС. В целом, мы не наблюдали значимых различий встречаемости аллелей *HLA* в зависимости от пола участников исследования. Описанные результаты представлены в таблице 2.

Также была проанализирована встречаемость гаплотипов *HLA* в исследуемой и контрольной группах. Принимая в расчет, что аллели *HLA-A*01:01:01*, *HLA-B*08:01:01*, *HLA-C*07:01:01*, *HLA-DQB1*02:01:01* и *HLA-DRB1*03:01:01* статистически достоверно чаще встречались в исследуемой группе, гаплотипы данных аллелей также чаще регистрировались у участников исследования с АИГ и ПС. Кроме того, в исследуемой группе чаще встречались гаплотипы *DPB1*04:01:01-DQB1*02:01:01* и *DPB1*04:01:01-DRB1*03:01:01*. В таблице 3 приведены гаплотипы, частота встречаемости которых статистически достоверно различалась для исследуемой группы и группы сравнения.

Для оценки аллелей генов *HLA* в качестве прогностических маркеров использовалась логистическая регрессия. Для выравнивания шансов половина группы сравнения была случайным образом удалена; таким образом, в анализе использовались по 160 участников исследуемой группы и группы сравнения. Была построена таблица, отображающая наличие или отсутствие аллелей и гаплотипов, приведенных в таблицах 2 и 3. Участники исследования были поделены поровну на две выборки со стратификацией по заболеванию. Первая группа использовалась для обучения модели логистической регрессии, вторая — для тестирования. Для модели логистической регрессии были получены следующие параметры: точность — 0,688, чувствительность — 0,487, специфичность — 0,887. Полученная ROC-кривая представлена на рисунке 8.

Обсуждение

В данной работе были получены распределения аллелей генов *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* на репрезентативной выборке пациентов с АИГ/ПС и условно здоровых участников исследования. Нами была обнаружена статистически достоверная ассоциация аллелей *A*01:01:01*, *B*08:01:01*, *C*07:01:01* с АИГ/ПС. В большинстве недавних исследований, посвященных *HLA* и АИГ, аллели данных генов не определялись. Интересно, что в ряде ранних работ отмечены данные аллели. Впервые ассоциация *HLA-A1* и *HLA-B8* была отмечена в работе I.R. Mackay и P.J. Morris (1972) и позже была отмечена еще в ряде работ [26–29]. В работе M.D. Strettell et al. (1997) была отмечена повышенная частота встречаемости *HLA-C*07* на выборке из 87 пациентов с АИГ и 100 условно здоровых участников английской популяции [30].

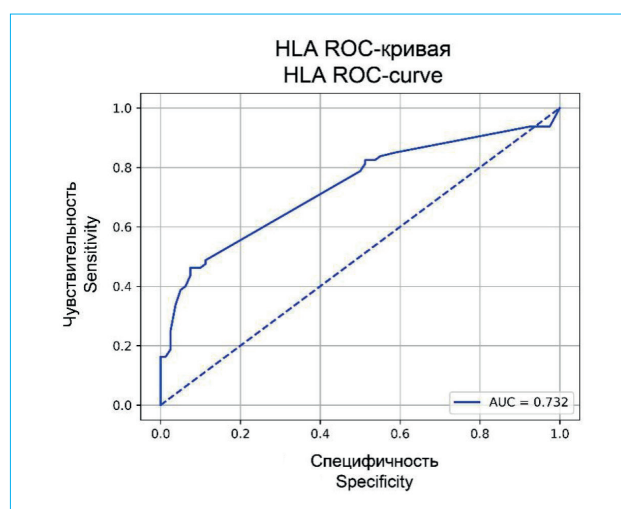


Рисунок 8. ROC-кривая логистической регрессии, построенной на аллелях и гаплотипах, приведенных в таблицах 1 и 2; AUC — площадь под кривой

Figure 8. ROC-curve of logistic regression built on the alleles and haplotypes given in Tables 1 and 2; AUC — area under the curve

Также нами было отмечено, что аллель *HLA-DPB1*01:01:01* достоверно чаще определяется в исследуемой группе по сравнению с контрольной. По нашим сведениям, данное наблюдение не было отмечено в других работах. G. Opelz et al. (1977) выявили, что аллель *DPB1*04* более характерен для пациентов с АИГ в сравнении с группой здорового населения (26 аллелей на 38 пациентов с АИГ, 22 аллеля на 91 контроль) в датской популяции [28]. В нашем исследовании частота встречаемости *DPB1*04:01:01* в исследуемой и контрольной группах не различалась. Аллель *HLA-DQB1*02:01:01* встречался с большей частотой в исследуемой группе, чем в контрольной. Данное наблюдение согласуется с результатами исследований как на российской популяции [22], так и на английской [31].

Аллель *DQB1*03:01:01* статистически достоверно чаще встречался в контрольной группе, чем в исследуемой. В работе M.N. Vázquez-García et al. (1998) на мексиканской популяции данный аллель также чаще регистрировался в контрольной группе, чем у пациентов с АИГ [32]. Аллели гена *HLA-DRB1* наиболее часто встречаются в исследованиях АИГ. В настоящей работе была получена статистически достоверная ассоциация между *DRB1*03:01:01* и АИГ. Следует отметить, что *DRB1*03* является хорошо описанным фактором риска для многих популяций [29, 31, 33, 34]. Согласно литературным данным, аллель *DRB1*04* также часто ассоциирован с АИГ. Например, повышенная частота *DRB1*04* была отмечена для российской [22], мексиканской [32] и индийской популяций [35]. Однако в данном исследовании частота встречаемости аллелей

DRB1*04 в исследуемой и контрольной группах значимо не различалась. При этом гаплотипы DPB1*04:01:01-DQB1*02:01:01 и DPB1*04:01:01-DRB1*03:01:01 чаще встречались в исследуемой группе.

Для проверки возможности использования описанных аллелей/гаплотипов как предикторов АИГ нами была использована модель логистической регрессии. Данная модель характеризовалась сравнительно небольшой точностью (0,688), что может отражать то, что развитие АИГ и ПС может быть связано со множеством факторов, кроме генов *HLA*. Была получена сравнительно низкая чувствительность (0,487). В целом низкая чувствительность генетических факторов при аутоиммунных болезнях со сложным генезом является нормальной, так как развитие болезни, очевидно, зависит от множества факторов. Например, было показано, что более 90 % пациентов с анкилозирующим спондилитом обладают аллелем HLA-B*27 [36], но в то же время только у 1–2 % носителей данного аллеля развивается заболевание [37]. При этом в нашем исследовании модель логистической регрессии характеризовалась сравнительно высокой специфичностью (0,887). В целом можно отметить, что, несмотря на невысокую точность предсказания, с учетом

высокой специфичности аллели *HLA* могут быть использованы для определения вероятной группы риска.

Выводы

В настоящем исследовании на репрезентативной выборке российской популяции были определены аллели и гаплотипы генов *HLA*, потенциально ассоциированные с развитием АИГ и его ПС. Проведенное исследование в отношении российской выборки пациентов с АИГ по определению роли генов системы *HLA* в развитии заболевания указывает на значимые отличия встречаемости отдельных аллелей в исследуемой группе. В целом, полученные нами результаты соответствуют данным, представленным в ряде зарубежных работ. В частности, аллель HLA-DRB1*03:01:01 был ассоциирован с заболеванием, что отражено во множестве публикаций. Модель логистической регрессии, построенная на полученных данных, не отличалась высокой точностью, что может быть связано со сложным генезом заболевания и множеством предикторов. С другой стороны, высокая специфичность модели может говорить о том, что на основании аллелей генов *HLA* возможно сформировать потенциальную группу риска.

Литература / References

- Hahn J.W., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Lee K., Kim G.A., et al. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970–2022: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;65:102280. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102280
- Grønbaek L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: Incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol*. 2014;60(3):612–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.10.020
- Bittermann T., Lewis J.D., Levy C., Goldberg D.S. Sociodemographic and geographic differences in the US epidemiology of autoimmune hepatitis with and without cirrhosis. *Hepatology*. 2023;77(2):367–78. DOI: 10.1002/hep.32653
- Lim J., Kim H.J. Epidemiology of autoimmune liver disease in Korea: Evidence from a nationwide real-world database. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):178. DOI: 10.1186/s13023-024-03086-0
- Durazzo M., Belci P., Collo A., Prandi V., Pistone E., Martorana M., et al. Gender specific medicine in liver diseases: A point of view. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2127–35. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2127
- Buzzetti E., Parikh P.M., Gerussi A., Tsochatzis E. Gender differences in liver disease and the drug-dose gender gap. *Pharmacol Res*. 2017;120:97–108. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.014
- Higuchi T., Oka S., Furukawa H., Tohma S., Yatsushashi H., Migita K. Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: Implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response. *Hum Genomics*. 2021;15(1):6. DOI: 10.1186/s40246-020-00301-4
- Sirbe C., Simu G., Szabo I., Grama A., Pop T.L. Pathogenesis of autoimmune hepatitis-cellular and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13578. DOI: 10.3390/ijms222413578
- Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L., et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929–38. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80297-9
- Manns M.P., Lohse A.W., Vergani D. Autoimmune hepatitis — Update 2015. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S100–1. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.005
- Czaja A.J. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;30(3):394–401. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80096-8
- Muratori P., Lalanne C., Fabbri A., Cassani F., Lenzi M., Muratori L., et al. Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(12):1281–7. DOI: 10.1111/apt.13210
- Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Александрова Е.Н. Клинические фенотипы аутоиммунного гепатита. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(2):86–97. [Sandler Y.G., Vinnitskaya E.V., Aleksandrova E.N. Clinical phenotypes of autoimmune hepatitis. *Effective pharmacotherapy*. 2024;20(2):86–97. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-2-86-97
- Freedman B.L., Danford C.J., Patwardhan V., Bondar A. Treatment of overlap syndromes in autoimmune liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(5):1449. DOI: 10.3390/jcm9051449
- Medhasi S., Chantratita N. Human leukocyte antigen (HLA) system: Genetics and association with bacterial and viral infections. *J Immunol Res*. 2022;2022:9710376. DOI: 10.1155/2022/9710376
- Berryman M.A., Ilonen J., Triplett E.W., Ludvigsson J. Important denominator between autoimmune comorbidities: A review of class II HLA, autoimmune disease, and the gut. *Front Immunol*. 2023;14:1270488. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1270488
- Donaldson P.T. Genetics in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2002;22(4):353–64. DOI: 10.1053/s-2002-35705
- van Gerven N.M., de Boer Y.S., Zwieters A., Verwer B.J., Drenth J.P., van Hoek B., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. HLA-DRB1*03:01 and HLA-DRB1*04:01 modify the presentation and outcome in auto-

- immune hepatitis type-1. *Genes Immun.* 2015;16(4):247–52. DOI: 10.1038/gene.2014.82
19. Furumoto Y., Asano T., Sugita T., Abe H., Chuganji Y., Fujiki K., et al. Evaluation of the role of HLA-DR antigens in Japanese type 1 autoimmune hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:144. DOI: 10.1186/s12876-015-0360-9
 20. Pando M., Larriba J., Fernandez G.C., Fainboim H., Ciocca M., Ramonet M., et al. Pediatric and adult forms of type 1 autoimmune hepatitis in Argentina: Evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology.* 1999;30(6):1374–80. DOI: 10.1002/hep.510300611
 21. Zhang H.P., Liu Y.M., Li Z., Ma Y.X., Li L.J., Zhao D.T., et al. Clinical characteristics and HLA genotypes in Chinese patients with anti-SLA/LP-positive autoimmune hepatitis. *Ann Transl Med.* 2021;9(2):153. DOI: 10.21037/atm-20-8036
 22. Барановский А.Ю., Мительглик У.А., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Зубарева А.С., Семенов Н.В. и др. HLA-антигены I и II класса при аутоиммунных заболеваниях печени в Северо-Западном регионе России. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2010;2(4):55–8. [Baranovsky A.Yu., Mitelglik U.A., Raikhelson K.L., Marchenko N.V., Zubareva A.S., Semenov N.V., et al. HLA-antigenes class I and II in autoimmune liver diseases in the North-Western region of Russia. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2010;2(4):55–8. (In Russ.)].
 23. Kishore A., Petrek M. Next-generation sequencing based HLA typing: Deciphering immunogenetic aspects of sarcoidosis. *Front Genet.* 2018;9:503. DOI: 10.3389/fgene.2018.00503
 24. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Parés A., Dalekos G.N., Krawitt E.L., et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169–76. DOI: 10.1002/hep.22322
 25. Wang S., Wang M., Chen L., Pan G., Wang Y., Li S.C. SpecHLA enables full-resolution HLA typing from sequencing data. *Cell Rep Methods.* 2023;3(9):100589. DOI: 10.1016/j.crmeth.2023.100589
 26. Mackay I.R., Morris P.J. Association of autoimmune active chronic hepatitis with HL-A1,8. *Lancet.* 1972;2(7781):793–5. DOI: 10.1016/s0140-6736(72)92149-6
 27. Lindberg J., Lindholm A., Lundin P., Iwarson S. Trigger factors and HL-A antigens in chronic active hepatitis. *Br Med J.* 1975;4(5988):77–9. DOI: 10.1136/bmj.4.5988.77
 28. Opelz G., Vogten A.J., Summerskill W.H., Schalm S.W., Terasaki P.I. HLA determinants in chronic active liver disease: Possible relation of HLA-Dw3 to prognosis. *Tissue Antigens.* 1977;9(1):36–40. DOI: 10.1111/j.1399-0039.1977.tb01077.x
 29. Donaldson P.T., Doherty D.G., Hayllar K.M., McFarlane I.G., Johnson P.J., Williams R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: Human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology.* 1991;13(4):701–6.
 30. Strettell M.D., Thomson L.J., Donaldson P.T., Bunce M., O'Neill C.M., Williams R. HLA-C genes and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 1997;26(4):1023–6. DOI: 10.1002/hep.510260434
 31. Manabe K., Donaldson P.T., Underhill J.A., Doherty D.G., Mieli-Vergani G., McFarlane I.G., et al. Human leukocyte antigen A1-B8-DR3-DQ2-DPB1*0401 extended haplotype in autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 1993;18(6):1334–7.
 32. Vázquez-García M.N., Aláez C., Olivo A., Debaz H., Pérez-Luque E., Burquete A., et al. MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1998;28(6):985–90. DOI: 10.1016/s0168-8278(98)80347-4
 33. Oliveira L.C., Porta G., Marin M.L., Bittencourt P.L., Kalil J., Goldberg A.C. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. *Autoimmun Rev.* 2011;10(4):189–93. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.09.024
 34. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. HLA, gut microbiome and hepatic autoimmunity. *Front Immunol.* 2022;13:980768. DOI: 10.3389/fimmu.2022.980768
 35. Kaur N., Minz R.W., Anand S., Saikia B., Aggarwal R., Das A., et al. HLA DRB1 alleles discriminate the manifestation of autoimmune hepatitis as type 1 or type 2 in North Indian population. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(1):14–8. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.12.002
 36. Sheehan N.J. The ramifications of HLA-B27. *J R Soc Med.* 2004;97(1):10–4. DOI: 10.1177/014107680409700102
 37. Reveille J.D. The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(4):332–41. DOI: 10.1097/01.bor.0000231899.81677.04

Сведения об авторах

Чанышев Михаил Дамирович* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномных исследований, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Контактная информация: chanish@mail.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>

Сандлер Юлия Григорьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского отдела гепатологии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: sandlerjulia2012@gmail.com;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>

Власенко Наталья Викторовна — научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Information about the authors

Mikhail D. Chanyshev* — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory for Genomic Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Contact information: chanish@mail.ru;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>

Yulia G. Sandler — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: sandlerjulia2012@gmail.com;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>

Natalia V. Vlasenko — Researcher, Laboratory of Viral Hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: vlasenko@cmd.su;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

Бодунова Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, заведующий Центром персонализированной медицины, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: n.bodunova@mknc.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3119-7673>

Глущенко Альбина Григорьевна — лаборант лаборатории геномных исследований, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Контактная информация: albinagluschenko@gmail.com;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8851-8703>

Чегодар Анжелика Сергеевна — врач-генетик Центра персонализированной медицины, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: a.chegodar@mknc.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3698>

Выходцева Анастасия Владимировна — технолог лаборатории геномных исследований, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Контактная информация: vyhodtseva@cmd.su;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1911-9620>

Винницкая Елена Владимировна — доктор медицинских наук, заведующий отделом гепатологии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: evinn@mail.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

Хафизов Камил Фаридович — кандидат биологических наук, руководитель лаборатории геномных исследований, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Контактная информация: kkhafizov@gmail.com;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

Акимкин Василий Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, директор, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Контактная информация: vgakimkin@yandex.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Contact information: vlasenko@cmd.su;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

Natalia A. Bodunova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Center for Personalized Medicine, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: n.bodunova@mknc.ru;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3119-7673>

Albina G. Glushchenko — Laboratory Assistant, Laboratory for Genomic Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Contact information: albinagluschenko@gmail.com;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8851-8703>

Anzhelika S. Chegodar — Clinical Geneticist, Center for Personalized Medicine, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: a.chegodar@mknc.ru;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3698>

Anastasiia V. Vykhotdseva — Technologist, Laboratory for Genomic Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Contact information: vyhodtseva@cmd.su;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1911-9620>

Elena V. Vinnitskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: evinn@mail.ru;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

Kamil F. Khafizov — Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory for Genomic Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Contact information: kkhafizov@gmail.com;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

Vasiliy G. Akimkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Contact information: vgakimkin@yandex.ru;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Чанышев М.Д., Сандлер Ю.Г.
Сбор и обработка материалов: Власенко Н.В., Бодунова Н.А., Чегодарь А.С., Выходцева А.В.
Статистическая обработка: Глущенко А.Г.
Написание текста: Чанышев М.Д., Сандлер Ю.Г.
Редактирование: Винницкая Е.В., Хафизов К.Ф., Акимкин В.Г.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Чанышев М.Д.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Chanyshv M.D., Sandler Yu.G.
Collection and processing of the material: Vlasenko N.V., Bodunova N.A., Chegodar A.S., Vykhotseva A.V.
Statistical analysis: Glushchenko A.G.
Writing of the text: Chanyshv M.D., Sandler Yu.G.
Editing: Vinnitskaya E.V., Khafizov K.F., Akimkin V.G.
Proof checking and approval with authors: Chanyshv M.D.

Поступила: 22.08.2024 Принята: 24.10.2024 Опубликовано: 30.04.2025
Submitted: 22.08.2024 Accepted: 24.10.2024 Published: 30.04.2025