



## Результаты исследований

Пациент  
Заказ

Пол женский Возраст 25  
Д.п.м.

Показатель	Результат	Референсный интервал
<b>HLA-типирование</b>		
<b>[01225] HLA типирование 1 и 2 класса: HLA - типирование 1 класса (локусы A, B, C) на низком (групп-аллельном) уровне разрешения / HLA-типирование 2 класса DRB1, DQA1, DQB1 - кровь</b>		
<b>[00601] HLA - типирование 1 класса (локусы A, B, C) на низком (групп-аллельном) уровне разрешения - кровь</b>		
<b>Альфа-блок</b>		
HLA-A	*11	
HLA-A	*30	
<b>Бета-блок</b>		
HLA-B	*13	
HLA-B	*35	
HLA-C	*04 [группа C2]	
HLA-C	*06 [группа C2]	
<b>Заключение HLA</b>		
HLA A*29	Не обнаружено	
HLA B*27	Не обнаружено	
HLA B*51	Не обнаружено	
Наличие варианта A*29 ассоциировано с развитием хориоретинопатии birdshot (одна из форм заднего увеита). Вариант B*27 ассоциирован с развитием анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева) и других связанных серонегативных спондилоартропатий. Вариант B*51 ассоциирован с болезнью Бехчета (хроническое воспалительное мультисистемное заболевание с развитием васкулита артерий и вен).		
<b>[00342] HLA-типирование 2 класса DRB1, DQA1, DQB1 - буккальный эпителий</b>		
Гаплотип* 1, частота	DRB1*15:01; DQA1*01:02; DQB1*06:02; частое сцепление	
Гаплотип* 2, частота	DRB1*15:01; DQA1*01:02; DQB1*06:02; частое сцепление	
Серологическая специфичность 1	DR15(2)-DQ6.2	
Серологическая специфичность 2	DR15(2)-DQ6.2	
<b>Дельта-блок</b>		
DRB1	*15:01-20 (HΥ-рестриктивный аллель)	
DRB1	*15:01-20 (HΥ-рестриктивный аллель)	
DQA1	*01:02/06/08/09	
DQA1	*01:02/06/08/09	
DQB1	*06:01-03/07	
DQB1	*06:01-03/07	
* - наиболее вероятные сцепления. При «похожести» генов тканевой совместимости, речь идет о совпадениях по гаплотипу. Гаплотипы - это сочетания вариантов антигенов тканевой совместимости (HLA), которые наследуются в связке из поколения в поколение. Например, DRB1*01; DQA1*0101; DQB1*0501. Гаплотипы встречаются с разной частотой. Например, гаплотип DQB107, DQA102 и DQB1*02 встречается у 14% населения. При совпадениях в супружеской паре чаще всего наблюдается сочетание двух частых гаплотипов или частого гаплотипа и редкого гаплотипа. И крайне редко - сочетание двух редких гаплотипов. При наличии совпадений по гаплотипам между мужем и женой повышается частота невынашивания беременности; увеличивается интервал между началом половой жизни и наступлением первой беременности, увеличиваются интервалы между беременностями. Получить консультацию и пройти обследование можно в Центре иммунологии и репродукции.		

Результаты исследований не являются диагнозом и интерпретируются лечащим врачом с учетом всех данных о пациенте (лабораторных, инструментальных и клинических).  
Записаться на приём к врачу: [cironline.ru](http://cironline.ru)



Врач КДЛ: Аряева Д.А.,  
Печёрина Е.Ю.

**Гаплотип DR15(2)-DQ6 (жен.)**

Формула гаплотипа

№	DRB1	DQA1	DQB1	Фенотипы	%	DRB3	DRB4	DRB5
68	15:01	01:02	06:02	DR15(2) DQ6.2 DR51	24,32			01:01

Гаплотип имеет №68 по действующей американской номенклатуре 75 частей европейских гаплотипов. Гаплотип является НУ-рестриктивным гаплотипом у женщин (выделен красным фоном): фактор риска вторичного невынашивания беременности и бесплодия неясного генеза после беременности плодом мужского пола. Не рекомендуются ЛИТ и другие виды тканевой терапии дериватами мужских клеток: подколы трофобласта, препараты плаценты и пр.).

Частота гетерозигот среди лиц европейского происхождения по большой американской базе данных доноров крови около 24%. Частота гетерозигот в практике ЦИР около 20%. Среди потомков древних русов максимальная частота гетерозигот в Витебской и Смоленской областях (кривичи). Имеется тенденция постепенного снижения частоты гаплотипа в России с Запада на Восток.

В европейской популяции имеются более редкие варианты гаплотипа:

№	DRB1	DQA1	DQB1	Фенотипы	%	DRB3	DRB4	DRB5
70	15:02	01:03	06:01	DR15(2) DQ6.1 DR51	1,31			01:02
69	15:01	01:02	06:03	DR15(2) DQ6.3 DR51	0,42			01:01
71	15:02	01:03	06:02	DR15(2) DQ6.2 DR51	0,06			01:02
72	15:03	01:02	06:02	DR15(2) DQ6.2 DR51	0,06			01:01

Два последних гаплотипа в практике ЦИР в последние 3 года не встречались. Гаплотип №69 за последние годы среди пациентов ЦИР встретился один раз. Таким образом, практически значимыми в европейской популяции являются гаплотипы №68 (частый) и №70 (относительно редкий). Частота гетерозигот по гаплотипу №70 в практике ЦИР составляет 2,5%, что несколько выше среднеевропейской частоты. Среди потомков древних русов максимальная частота гетерозигот по гаплотипу №70 зарегистрирована в Брестской и Смоленской областях (около 3,7% населения), что хорошо коррелирует с высокой частотой гаплотипа №69 (основного гаплотипа DR15-DQ6) на этих же территориях. В Европе частоты гаплотипа №70 максимальны в Средиземноморье и в Малой Азии (до 7%). Более высокая частота минорного гаплотипа №70 среди пациентов ЦИР может объясняться примесью тюркского и причерноморского компонентов.

В азиатских популяциях встречаются те же гаплотипы, что и у европейского населения, но с противоположными частотами:

DRB1	DQA1	DQB1	Фенотипы	%	DRB3	DRB4	DRB5
15:02	01:03	06:01	DR15(2) DQ6.2 DR51	22,47			01:02
15:01	01:02	06:02	DR15(2) DQ6.2 DR51	11,28			01:01

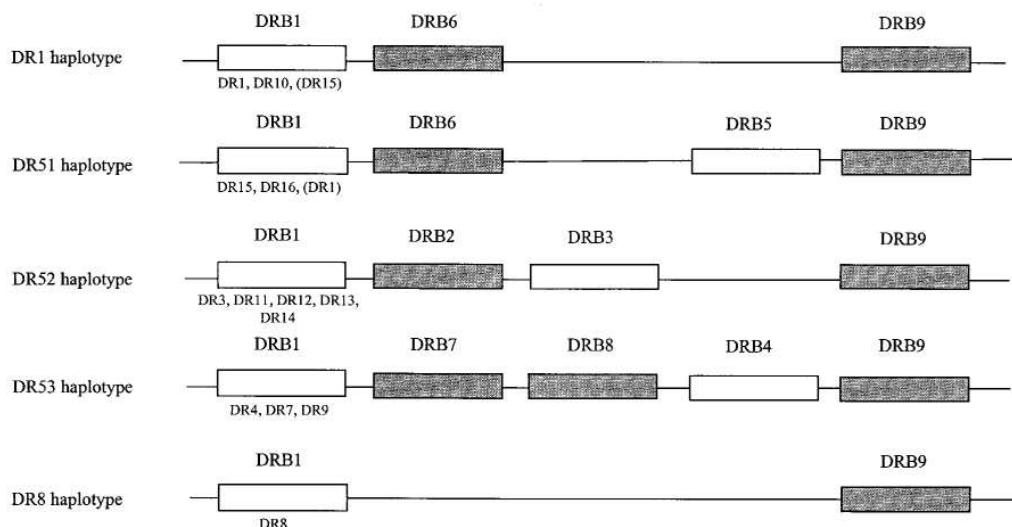
В результате древних миграций как с Запада на Восток, так и с Востока на Запад европейские гаплотипы были занесены в Азию, а азиатские – в Европу, и в результате рекомбинаций возникли смешанные гаплотипы, когда исходно азиатские гаплотипы II класса соединились с европейскими гаплотипами генов I класса, и наоборот.

Риски для здоровья обоих аллельных вариантов гаплотипов DR15-DQ6 в целом совпадают. Однако аллель DQA1\*01:03, входящий в состав «азиатского» гаплотипа, обладает значительным протективным действием в отношении ряда состояний и снижает риски, традиционно ассоциируемые с DR15-DQ6. Снижается риск болезни Бехчета, вульгарной пузырчатки, чувствительного к стероидам нефротического синдрома, миастении, целиакии, рассеянного склероза, хронического активного гепатита С, синдрома Фогта-Коянаги-Харады. Однако повышаются риски некоторых хронических инфекций, таких как проказа, лимфомы желудка на фоне положительного теста на *Helicobacter pylori* и ВИЧ-инфекции.

Гаплотип DR15-DQ6 является самым большим генетическим риском рассеянного склероза.

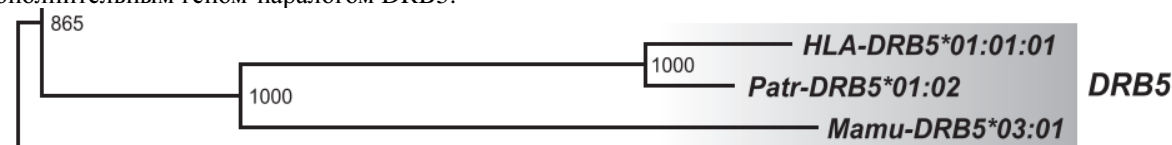
Вместе с аллелем DR16 аллель DR15 составляет группу гаплотипов DR2 (обозначается в скобках после кода аллеля).

В процессе эволюции приматов в зоне DR комплекса MCH [major histocompatibility complex, у человека = HLA] появлялись дубликации гена DRB, приводящие к возникновению сразу нескольких копий гена на одной хромосоме, располагающихся рядом, но отдельно эволюционирующих: функциональные (гены-паралоги) или утратившие функциональность (псевдогены). Ген DRB1 (который типизируется в анализе) является главным и определяющим. Но рядом с DRB1 могут располагаться гены-паралоги DRB3, DRB4 или DRB5, а также реликтовые остатки древних гаплотипов приматов: утратившие свою функциональность псевдогены DRB2, DRB6, DRB7, DRB8 и DRB9. Комбинации генов, паралогов и псевдогенов DRB носят не случайный характер, а образуют 5 неслучайных комбинаций, которые называются гаплотипами DR:



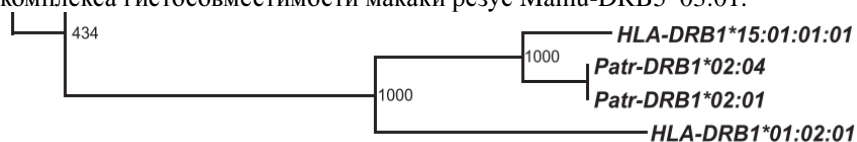
**FIGURE 1.** DRB gene organization with different composition of the haplotypes depending on the allele present on the DRB1 gene. The open boxes indicate loci believed to be pseudogenes.

На данной схеме мы видим, что аллели группы DR2 (DR15 и DR16) образуют обособленный гаплотипу DR51 (=DRB5). Мы видим, что гаплотип очень близок по структуре к DR1 и отличается от него только дополнительным геном-паралогом DRB5.



(По Doxiadis et al, 2012).

На этой схеме филогенеза мы видим, что ген DRB5 сформировался очень рано, еще до отделения предков макаки резус от предков человека. Человеческий ген DRB5 сохраняет очень высокую степень гомологии с аллелем главного комплекса гистосовместимости шимпанзе Patr-DRB5\*01:02 и с аллелем главного комплекса гистосовместимости макаки резус Mamu-DRB5\*03:01.



А на этой схеме филогенеза мы видим, что гаплотип DR2 отделился от гаплотипа DR1 довольно рано в эволюции приматов, и что аллели DR2 (DR15 и DR16) человека имеют высокую степень гомологии с аллелями DR2 шимпанзе (Patr-DRB1\*02:04 и Patr-DRB1\*02:01). Очень высокий уровень гомологии некоторых аллелей DR человека и приматов может объяснять успех некоторых случаев пересадки ксенотенной ткани половых желез от обезьян к человеку в практике доктора Воронова в 1910-е-1940-е годы. Эволюционно группа DR2 произошла от DR1, унаследовав от нее ряд свойств, в частности, повышение риска аутоиммунных состояний (но не ревматоидного артрита!). Аллель DQ6 эволюционно отделился от аллеля DQ5. Оба аллеля (DQ5 и DQ6) образуют группу DQ1, наследуя от гаплотипа DR1-DQ5 целый ряд рисков.

Эволюционное расхождение между DR1 и DR2 знаменовалось появлением в составе гаплотипа дополнительного гена-паралога DRB5, имеющегося в сцепке только с аллелями группы DR2 (DR15 и DR16). Продукт гена-паралога DRB5 на уровне фенотипа обозначается как DR51. Таким образом, гаплотип производит два типа бета-субъединиц антигена DRB: продукт аллеля DRB1\*15 и продукт аллеля DRB5\*01. Каждая из этих субъединиц соединяются с непалиморфной альфа субъединицей (продукт малополиморфного гена DRA) и в виде димеров DR15(2) и DR51 экспрессируются на мембране антиген-презентирующих клеток. Появление DRB5 в результате дубликации гена в составе генотипа DR2 произошло около 4 миллионов лет назад, после чего эволюция DRB5 пошла отдельным от DRB1 путем. Особенностью гена DRB5 является очень высокий уровень экспрессии, и в большинстве тканей уровень экспрессии DRB5 не уступает уровню экспрессии DRB1. При целом ряде аутоиммунных заболеваний происходит избирательная овер-экспрессия DRB5 путем ап-регуляции, и это может иметь большое значение для развития ряда заболеваний. Полонка механизма аутоотолерантности при носительстве сцепки DRB1\*15-

DRB5 приводит к резкому повышению риска целого ряда состояний, прежде всего – развития аутоиммунного воспалительного процесса, повреждающего нервную ткань. В результате чего повышается риск таких состояний как рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, острый рассеянный энцефаломиелит. При этом надо принимать во внимание, что аллель DQ6, также входящий в состав гаплотипа является защитным фактором в отношении риска развития ряда состояний. Эта защитная роль в большей степени выражена при носительстве DQ6.1, чем при носительстве DQ6.2 или DQ6.3. Таким образом, при носительстве гаплотипа DR15-DR51-DQ6 имеется тонкий баланс между антигенами HLA II класса на поверхности антиген-презентирующих клеток, и поломка этого баланса приводит к резкому повышению риска развития целого ряда заболеваний. Поэтому носителям гаплотипа DR15-DQ6 следует обращать особое внимание на здоровый образ жизни и правильное питание. Тогда риск развития опасных для здоровья состояний будет меньше.

Итак, на уровне фенотипа продукт гена DRB5 обозначается как DR51. Активный DR51 придает гаплотипам группы DR2 2 важных свойства: 1) значимое повышение риска рассеянного склероза и 2) протективное действие в отношении ревматоидного артрита. Мощное защитное действие в отношении развития сахарного диабета I типа, присущее гаплотипам группы DR2, возможно тоже связано с наличием DRB5 и DQ6 в составе гаплотипа.

DR2 повышает риск аутоиммунных заболеваний: СКВ, синдрома Гудпасчера, первичного билиарного холангита (=аутоиммунный гепатит), системной склеродермии, ревматизма, аутоиммунных васкулитов, хронического аутоиммунного тиреоидита. Аллель DR15 ассоциирован с риском синдрома Шегрена, при котором выявляются антитела анти-Ro52, анти-SS-A и анти-SS-B, которые могут являться факторами риска внезапной остановки сердца у плода). При гаплотипе DR15-DQ6 эти риски значительно меньше, чем при DR17(3), при DR7 или при DR1. Для исключения данных видов патологии дополнительно провести анализ на антиядерные антитела методом иммуноблот.

Повышение риска аутоиммунных состояний при наличии гаплотипа группы DR2 связано с риском и первичного невынашивания беременности и ранних репродуктивных потерь.

Аллель DR15(2) ассоциирован с повышением риска B12-дефицитной анемии из-за появления аутоиммунных антител против слизистой желудка. Кроме того, этот аллель ассоциирован с повышением риска саркоидоза.

Аллель DR15(2) повышает риск аспергиллеза и туберкулеза, нарколепсии. Риск нарколепсии повышается при носительстве DQ6.2. DQ6.1 снижает риск нарколепсии.

Гаплотип DR15(2) - DQ6 повышает риски развития рака шейки матки, в связи с чем обязательным является проведение ВПЧ-теста, мазка на онкоцитологию и кольпоскопии ежегодно.

Повышен риск постменопаузального остеопороза.

Повышается риск развития кардиомиопатии как осложнения болезни Шагаса (инфекция *T. cruzi*).

*Гаплотип DR15(2)-DQ6 может быть частью ancestrальных гаплотипов AN 7.1, AN 18.1, AN 52.1. AN 7.1 может быть ассоциирован с повышением риска гемохроматоза. AN 52.1 может быть ассоциирован с носительством мутаций гена CYP21A2 (АГС [адено-генитальный синдром] = CAH [congenital adrenal hyperplasia]). Гетерозиготное носительство мутаций гена CYP21A2, входящего в модуль RCCX внутри комплекса генов HLA III класса, ассоциировано со снижением фертильности у женщин и целым рядом рисков для здоровья, согласно гипотезе RCCX. Поэтому рекомендуется дополнительное типирование на HLA аллели I класса, и в случае обнаружения B\*52 – дополнительный анализ на мутации гена CYP21A2.*

© И.И.Гузов, Е.Ю.Печёрина, 2023 г.