

УДК 612.386, 575.174.015.3
DOI: 10.21668/health.risk/2025.3.15

Читать
онлайн



Научная статья

ОЦЕНКА ЧАСТОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ВАРИАНТА – МАРКЕРА HLA-DQ2.5, СВЯЗАННОГО С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЦЕЛИАКИИ, В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**И.С. Колесникова¹, Н.С. Широкова¹, В.С. Кушнарченко¹, Н.В. Пантелеева¹,
А.А. Мамчиц¹, А.С. Межевалова¹, А.А. Сивакова¹, И.А. Никитин², А.И. Кузин³,
О.В. Камерер³, В.В. Полуновский¹**

¹Национальный центр генетических исследований (ООО «НЦГИ»), Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, ул. Николаева, 12

²Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова, Российская Федерация, 115054, г. Москва, Стремянный пер., 36

³Южно-Уральский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Опубликованные данные о распространенности генетической предрасположенности к целиакии в Российской Федерации (РФ) скудны, ограничены локальными популяциями, исследования проводились в основном на пациентах, уже страдающих данным заболеванием. Это затрудняет полную комплексную оценку распространенности вариантов, связанных с риском развития заболевания, среди всего населения России. Также крайне мало сведений имеется о распространенности этих вариантов в странах постсоветского пространства.

Нами был проведен анализ частот rs2187668 в интроне гена HLA-DQA1 (аллель A является маркером гаплотипа HLA-DQ2.5) на территории РФ и некоторых стран постсоветского пространства.

Материалом служил буккальный эпителий 33 773 обследуемых. Генотипирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией сигналов.

© Колесникова И.С., Широкова Н.С., Кушнарченко В.С., Пантелеева Н.В., Мамчиц А.А., Межевалова А.С., Сивакова А.А., Никитин И.А., Кузин А.И., Камерер О.В., Полуновский В.В., 2025

Колесникова Ирина Станиславовна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник (e-mail: i.kolesnikova@mygenetics.ru; тел.: 8 (983) 303-47-03; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9527-946X>).

Широкова Нина Сергеевна – клинический биоинформатик (e-mail: n.shirokova@mygenetics.ru; тел.: 8 (983) 131-22-07; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8828-0259>).

Кушнарченко Вера Сергеевна – старший генетик (e-mail: v.kushnarenko@mygenetics.ru; тел.: 8 (903) 903-71-55; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3749-3443>).

Пантелеева Нина Витальевна – заведующий лабораторией (e-mail: n.panteleeva@mygenetics.ru; тел.: 8 (923) 751-72-14; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0936-3906>).

Мамчиц Анастасия Александровна – заместитель заведующего лабораторией (e-mail: a.mamchits@mygenetics.ru; тел.: 8 (923) 246-11-39; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8665-6634>).

Межевалова Анна Сергеевна – старший научный сотрудник (e-mail: a.mezhavalova@mygenetics.ru; тел.: 8 (952) 933-39-13).

Сивакова Анастасия Андреевна – младший генетик (e-mail: a.sivakova@mygenetics.ru; тел.: 8 (913) 011-16-81).

Никитин Игорь Алексеевич – доктор технических наук, заведующий кафедрой пищевых технологий и биоинженерии (e-mail: nikitin.ia@rea.ru; тел.: 8 (929) 644-36-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8988-5911>).

Кузин Анатолий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии Института дополнительного профессионального образования (e-mail: aikq74@mail.ru; тел.: 8 (982) 318-71-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0962-8980>).

Камерер Ольга Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии Института дополнительного профессионального образования (e-mail: okamerer@mail.ru; тел.: 8 (912) 893-28-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5243-3399>).

Полуновский Валерий Владимирович – начальник отдела исследований и разработок (e-mail: v.polunovskiy@mygenetics.ru; тел.: 8 (913) 932-04-05; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7403-0410>).

Распространенность варианта HLA-DQ2.5 составила в среднем по РФ 8,49 % – от 5,13 % (Астраханская область) до 18,06 % (Костромская область). Обнаруженные для РФ частоты сопоставимы с европейскими (1000 Genomes). При этом распространенность аллеля rs2187668 A (HLA-DQ2.5) оказалась выше, чем в Восточной Азии, и сопоставима с частотой в Южной Азии (1000 Genomes). К территориям повышенного риска развития целиакии в РФ отнесены регионы, где частота аллеля, связанного с риском развития заболевания, выше 13 % (Костромская, Липецкая, Ярославская и Смоленская области, Республика Северная Осетия, Республика Марий Эл). Среди исследованных стран постсоветского пространства максимальная частота HLA-DQ2.5 была обнаружена в Казахстане (11,38 %, достоверно выше, чем в РФ), минимальная – в Белоруссии (8,33 %). Частоты вариантов в Белоруссии и на Украине сопоставимы с таковыми в РФ.

На обширной выборке обследованных впервые получены данные о частотах распространения генотипов и аллелей – маркеров HLA-DQ2.5 в РФ в целом и по регионам. Также впервые опубликованы данные о частотах генотипов и аллелей – маркеров HLA-DQ2.5 в Белоруссии, на Украине и в Кыргызстане.

Ключевые слова: генетика, целиакия, непереносимость глютена, главный комплекс гистосовместимости, HLA, HLA-DQ2.5, персонализированное питание, глютен, гастроэнтерология, заболевания кишечника.

Целиакия представляет собой иммунологическое расстройство кишечника, которое развивается при употреблении в пищу продуктов, содержащих глютен. Это заболевание (K90.0 по МКБ-10), определяемое как «хроническое, мультиорганное аутоиммунное заболевание, при котором поражается тонкий кишечник у генетически предрасположенных детей и взрослых» с характерными патологическими морфологическими изменениями ворсин кишечника. Патология развивается в ответ на употребление глютена [1]. Целиакией страдают от 0,7 до 2,9 % населения в мире [2–4]. Однако, помимо явных случаев целиакии, около 8 % людей имеют бессимптомную целиакию и до 20 % – иммунологическую реакцию на глиадин [5]. Следует также различать непосредственно целиакию, аллергию на пшеницу и не ассоциированную с целиакией гиперчувствительность / непереносимость глютена [1].

В Российской Федерации (РФ) масштабных эпидемиологических исследований распространения целиакии, насколько известно, не проводилось. По данным обзора 2018 г. С.В. Быковой и соавт., информация о распространенности диагностированного заболевания в группах риска крайне разрознена и варьируется от 1 : 85 в Рязани до 1,2 : 1000 в Томске. По расчетам общая частота диагностированной целиакии в РФ может составлять от 1 : 100 до 1 : 250 [3]. В обзоре Л.В. Савватеевой и соавт. также приведены результаты отдельных исследований. По этим данным частота целиакии варьировалась в разных регионах от 0,02 % (Архангельская область, Челябинск, Санкт-Петербург) до 0,3 % (Свердлов-

ская область). Однако все принятые во внимание в обоих обзорах исследования были опубликованы еще до 2010 г. и за последние 15 лет могли в значительной степени устареть [6]. Более поздних опубликованных данных обнаружить не удалось.

Развитие непереносимости глютена в значительной степени зависит от наличия генетической предрасположенности. Некоторые генетические детерминанты непереносимости глютена, обуславливающие риск ее развития, хорошо известны, и анализ вариантов этих генов используют в клинической практике. В частности, наиболее известны варианты главного локуса гистосовместимости – HLA-DQ2 (HLA-DQ2.2 и HLA-DQ2.5), HLA-DQ8, HLA-DQ7.5 и некоторые другие, более редкие [7]. Гетеродимер HLA-DQ2 состоит из субъединиц α и β , кодируемых вариантами HLA-DQA1*05 и HLA-DQB1*02 соответственно [8]. Двумя типами гетеродимеров HLA-DQ2 являются HLA-DQ2.5 (образован аллелями DQA1*0501 и B1*0201) и HLA-DQ2.2 (образован аллелями DQA1*0201 и B1*0202). Пациенты с гетеродимерами HLA-DQ2.5 характеризуются особенно высоким, а с гетеродимерами HLA-DQ2.2 – более низким, по сравнению с носителями HLA-DQ2.5, риском развития целиакии [9, 10]. Риск развития целиакии у гомозигот HLA-DQ2.5 по крайней мере в 5 раз выше по сравнению с гетерозиготами [11].

Генетическая диагностика входит в клинические рекомендации РФ и, согласно им, позволяет исключить целиакию (в случае отсутствия связанных с риском аллелей)¹. Однако эти рекомендации также подчеркивают, что для диагностики заболева-

¹ Целиакия. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»; Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов, нутрициологов; Профессиональная общественная организация (ассоциация) детских врачей «Инициатива специалистов педиатрии и неонатологии в развитии клинических практик»; Национальная ассоциация организаций и граждан, осуществляющих поддержку лиц с целиакией и с intolerантностью к глютену «Жизнь без глютена». – 2021. – 58 с. – URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%A6%D0%B5%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D0%BA%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20%D1%81%20%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BA%D0%B0%D0%BC%D0%B8.pdf> (дата обращения: 30.07.2025); Целиакия у детей. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016. – 43 с. – URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%A6%D0%B5%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D0%BA%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20%D1%81%20%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BA%D0%B0%D0%BC%D0%B8.pdf> (дата обращения: 30.07.2025).

ния одного только генотипирования может быть недостаточно, поскольку около 30–40 % здорового населения имеют варианты *HLA-DQ2/DQ8*¹. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической ассоциации называют указанные факторы самыми важными генетическими факторами в развитии целиакии². У примерно 95 % пациентов северо-европейского происхождения, у которых диагностируют целиакию, обнаруживаются варианты *HLA-DQ2*, у остальных – *HLA-DQ8* [12]. Таким образом, считается, что наличие аллелей риска *HLA* – это необходимый, но не достаточный фактор для развития целиакии (у < 1 % пациентов отсутствуют *DQ2* и *DQ8*) [7].

Исследований распространенности генетической предрасположенности (*HLA-DQ2/DQ8*) к непереносимости глютена в РФ крайне мало, они ограничены отдельными локальными популяциями, что затрудняет полную комплексную оценку по России в целом. Данные по всей РФ и многим областям, насколько нам известно, до настоящего времени отсутствовали / не были опубликованы. Также достаточно мало данных имеется о распространении генетических факторов, связанных с риском целиакии, в государствах постсоветского пространства, равно как и эпидемиологических исследований. Наконец, что наиболее существенно, подавляющее большинство исследований выполнено на больных с диагностированной целиакией, не давая истинного представления о распространенности генотипов среди населения в целом. Среди исследований последних лет можно упомянуть работу Л.А. Опрятна и соавт., посвященную распространенности целиакии среди детей, имеющих дерматологические проявления. Однако, опять же, работа касалась группы детей с уже диагностированными патологическими состояниями. Интересно, что в этой работе обнаружили полное совпадение наличия антител IgA, IgG и аллелей риска *HLA-DQ2/DQ8* [13].

Цель исследования – анализ частот генетического варианта rs2187668 в качестве маркера варианта *HLA-DQ2.5*, наиболее существенно связанного с риском развития целиакии, на территории РФ в целом и в различных ее областях, а также в соседних государствах постсоветского пространства.

Материалы и методы. В исследовании анализировали буккальный эпителий 33 773 человек обоего пола из 67 регионов Российской Федерации для каждого варианта, наличие признаков непереносимости глютена не оценивали. Выборки регионов, в которых количество обследованных было меньше 30, считали нерепрезентативными и не анализиро-

вали. Также были генотипированы жители некоторых стран постсоветского пространства: Беларуси – 336, Украины – 625, Казахстана – 2646, Кыргызстана – 112, Узбекистана – 122.

Материал буккального эпителия исследуемые собирали самостоятельно с помощью специальных наборов для забора (ватных зондов в стерильной упаковке), после чего высушенный запечатанный материал курьером доставлялся в лабораторию. При сдаче биоматериала обследованные подписывали информированное согласие на обработку и использование персональных данных в целях научно-исследовательской деятельности.

ДНК выделяли методом адсорбции на кристаллах диоксида кремния (на основе³ [14]). Генотипирование rs2187668 проводили методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени. Полиморфизм был выбран в качестве маркера гаплотипа *HLA-DQ2.5* на основании работы A.J. Monsuur et al. [15]. Праймеры, зонды и условия для амплификации были разработаны ООО «Национальный центр генетических исследований» и разрешены для использования в медицинских целях в составе набора реагентов Metabolic Kit 60 (регистрационное удостоверение № P012-001110-77/00651190 от 15.05.2023).

Статистическую обработку результатов проводили следующим образом. Тест на соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга проводили с помощью метода χ^2 . Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах, подсчет стандартного отклонения выборки, стандартной ошибки частот аллелей, построение графика нормального распределения осуществляли с помощью программы Excel. Сравнение российских частот с результатами для соседних стран СНГ и с данными по европейской и азиатской популяциям (1000 Genomes) проводили с помощью критерия χ^2 . Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Распространение *HLA-DQ2.5* в областях РФ. Частоты встречаемости вариантов по регионам РФ указаны в табл. 1. Распространенность аллеля А (*HLA-DQ2.5*) составила в среднем по РФ 8,49 % – от 5,13 % (минимально – в Астраханской области) до 18,06 % (максимально – в Костромской области), то есть разница между максимумом и минимумом составляет 3,52 раза. Обнаруженные частоты аллелей и генотипов в целом по РФ сопоставимы с европейскими (1000 Genomes). При этом распространенность аллеля А (*HLA-DQ2.5*) в РФ оказалась выше, чем в Восточной Азии, и сопоставима

² Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Целиакия [Электронный ресурс] // World Gastroenterology Organisation (WGO). – 2016. – 38 с. – URL: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/ceciac-disease-russian-2016.pdf> (дата обращения: 30.07.2025).

³ Rapid and simple method for purification of nucleic acids / R. Boom, C.J. Sol, M.M. Salimans, C.L. Jansen, P.M. Wertheim-van Dillen, J. van der Noordaa // J. Clin. Microbiol. – 1990. – Vol. 28, № 3. – P. 495–503. DOI: 10.1128/jcm.28.3.495-503.1990

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей rs2187668 (*HLA-DQ2.5*) в Российской Федерации по регионам

Регион	n	AA, %	GA, %	GG, %	A, %	G, %	Стандартная ошибка для аллелей, %
Алтайский край	183	0,55	14,21	85,25	7,65	92,35	0,18
Амурская область	60	1,67	16,67	81,67	10,00	90,00	0,31
Архангельская область	108	1,85	15,74	82,41	9,72	90,28	0,23
Астраханская область	39	0,00	10,26	89,74	5,13	94,87	0,38
Белгородская область	174	2,30	10,92	86,78	7,76	92,24	0,18
Брянская область	102	3,92	17,65	78,43	12,75	87,25	0,23
Владимирская область	76	0,00	14,47	85,53	7,24	92,76	0,27
Волгоградская область	141	0,00	12,06	87,94	6,03	93,97	0,20
Вологодская область	370	1,08	17,30	81,62	9,73	90,27	0,12
Воронежская область	240	1,67	16,25	82,08	9,79	90,21	0,15
Забайкальский край	645	1,09	17,98	80,93	10,08	89,92	0,09
Ивановская область	98	0,00	15,31	84,69	7,65	92,35	0,24
Иркутская область	664	1,20	13,86	84,94	8,13	91,87	0,09
Кабардино-Балкарская Республика	44	2,27	9,09	88,64	6,82	93,18	0,36
Калининградская область	198	1,01	16,16	82,83	9,09	90,91	0,17
Калужская область	73	1,37	12,33	86,30	7,53	92,47	0,28
Камчатский край	83	1,20	14,46	84,34	8,43	91,57	0,26
Кемеровская область	294	1,02	16,33	82,65	9,18	90,82	0,14
Кировская область	191	1,05	17,80	81,15	9,95	90,05	0,17
Костромская область	72	4,17	27,78	68,06	18,06	81,94	0,28
Краснодарский край	1304	1,61	14,03	84,36	8,63	91,37	0,07
Красноярский край	343	2,33	10,79	86,88	7,73	92,27	0,13
Курская область	41	4,88	9,76	85,37	9,76	90,24	0,37
Ленинградская область	2648	1,21	16,20	82,59	9,31	90,69	0,05
Липецкая область	54	1,85	25,93	72,22	14,81	85,19	0,32
Московская область	12429	1,34	13,88	84,79	8,28	91,72	0,02
Мурманская область	56	1,79	12,50	85,71	8,04	91,96	0,32
Нижегородская область	324	1,23	10,80	87,96	6,64	93,36	0,13
Новосибирская область	2280	1,05	14,39	84,56	8,25	91,75	0,05
Омская область	112	2,68	11,61	85,71	8,48	91,52	0,22
Оренбургская область	111	1,80	19,82	78,38	11,71	88,29	0,22
Пензенская область	68	0,00	13,24	86,76	6,62	93,38	0,29
Пермский край	234	1,28	12,39	86,32	7,48	92,52	0,15
Приморский край	345	1,16	10,43	88,41	6,38	93,62	0,13
Республика Башкортостан	417	0,72	14,39	84,89	7,91	92,09	0,12
Республика Бурятия	82	0,00	12,20	87,80	6,10	93,90	0,26
Республика Дагестан	146	3,42	13,70	82,88	10,27	89,73	0,20
Республика Карелия	74	1,35	10,81	87,84	6,76	93,24	0,28
Республика Коми	33	0,00	21,21	78,79	10,61	89,39	0,41
Республика Крым	721	0,97	13,04	85,99	7,49	92,51	0,09
Республика Марий Эл	39	2,56	23,08	74,36	14,10	85,90	0,38
Республика Мордовия	128	3,13	10,94	85,94	8,59	91,41	0,21
Республика Северная Осетия	35	0,00	28,57	71,43	14,29	85,71	0,40
Республика Татарстан	1079	0,74	14,83	84,43	8,16	91,84	0,07
Республика Хакасия	58	1,72	17,24	81,03	10,34	89,66	0,31
Ростовская область	660	1,21	14,55	84,24	8,48	91,52	0,09
Рязанская область	155	0,65	13,55	85,81	7,42	92,58	0,19
Самарская область	747	1,34	11,91	86,75	7,30	92,70	0,09
Саратовская область	148	2,03	15,54	82,43	9,80	90,20	0,19
Сахалинская область	563	1,24	11,19	87,57	6,84	93,16	0,10
Свердловская область	1231	1,62	14,87	83,51	9,06	90,94	0,07
Смоленская область	76	3,95	18,42	77,63	13,16	86,84	0,27
Ставропольский край	252	1,19	14,29	84,52	8,33	91,67	0,15
Тамбовская область	84	0,00	15,48	84,52	7,74	92,26	0,26
Тверская область	194	2,58	11,86	85,57	8,51	91,49	0,17
Томская область	179	1,12	17,88	81,01	10,06	89,94	0,18

Регион	n	AA, %	GA, %	GG, %	A, %	G, %	Стандартная ошибка для аллелей, %
Тульская область	87	1,15	9,20	89,66	5,75	94,25	0,25
Тюменская область	310	0,65	14,84	84,52	8,06	91,94	0,13
Удмуртская Республика	74	1,35	14,86	83,78	8,78	91,22	0,28
Ульяновская область	75	1,33	9,33	89,33	6,00	94,00	0,27
Хабаровский край	338	0,89	16,27	82,84	9,02	90,98	0,13
Ханты-Мансийский автономный округ	404	1,24	16,34	82,43	9,41	90,59	0,12
Челябинская область	701	1,57	14,55	83,88	8,84	91,16	0,09
Чувашская Республика	39	2,56	10,26	87,18	7,69	92,31	0,38
Якутия	118	3,39	18,64	77,97	12,71	87,29	0,22
Ямало-Ненецкий автономный округ	205	0,00	15,61	84,39	7,80	92,20	0,17
Ярославская область	117	4,27	18,80	76,92	13,68	86,32	0,22
Всего в РФ	33773	1,32	14,35	84,33	8,49	91,51	0,01

Примечание: n – количество обследованных; вариант A соответствует гаплотипу *HLA-DQ2.5*.

с частотой в Южной Азии (1000 Genomes). Однако при этом следует иметь в виду относительно небольшие выборки проекта 1000 Genomes, по сравнению с нашей, и относительно невысокую частоту аллеля в популяциях.

Распространенность гомозиготного генотипа, соответствующего особенно высокому риску развития целиакии, была максимальной в Курской области (4,88 %), также высокая частота гомозигот обнаружена в Костромской (показавшей максимум распространения аллеля) (4,17 % гомозигот), Ярославской (4,27 %), Смоленской (3,95 %) областях.

Наши данные не включали информацию о рационе обследуемых и кишечных симптомах, поэтому сделать выводы о зависимости наличия проявлений непереносимости глютена от уровня его потребления и наличия вариантов *HLA-DQ2.5* не представляется возможным. Однако сопоставление полученных нами данных, например, с данными Федеральной службы государственной статистики, позволяет поднять ряд вопросов. Так, Курская область, где обнаружена максимальная распространенность гомозиготы *HLA-DQ2.5*, характеризуется весьма высоким уровнем потребления хлебобулочных изделий (142 кг/чел. в год, на 2023 г. – третье место среди областей РФ по данному показателю)⁴. С другой стороны, Астраханская область, где частота *HLA-DQ2.5* оказалась минимальной среди регионов РФ, по потреблению хлебобулочных изделий (135 кг/чел. в год) не намного уступает Курской области⁴. Таким образом, сопоставив потребление глютеносодержащих продуктов с распространенностью генетических факторов риска развития целиакии, возможно выделить регионы, где стоит обратить особое внимание на скрининг, симптоматику и профилактику заболевания.

Ранее исследования выявили более низкую частоту неблагоприятных с точки зрения целиакии аллелей *HLA-DQ2* и / или *HLA-DQ8* в РФ по сравнению с Европой [16, 17]. Однако следует учесть, что в обеих работах обследовали исключительно пациентов с диагностированной целиакией, поэтому сопоставлять их с нашей работой не правомерно. Полноценные данные о распространении генотипов *HLA-DQ2* среди населения РФ в целом ранее отсутствовали.

Таким образом, наши данные впервые показывают реальную распространенность *HLA-DQ2.5*, связанного с предрасположенностью к развитию целиакии, среди населения РФ в 67 ее регионах.

Распространение *HLA-DQ2.5* в странах постсоветского пространства. Полученные частоты генотипов и аллелей для стран постсоветского пространства представлены в табл. 2.

Распространение аллеля A (варианта *HLA-DQ2.5*), существенно повышающего риск целиакии, варьировалось между странами постсоветского пространства, включая Россию, от 8,33 % в Белоруссии до 11,38 % в Казахстане, при этом в РФ, Белоруссии и на Украине частота этого варианта была наиболее низкой среди стран постсоветского пространства. Тем не менее различия между РФ и Казахстаном, где отмечена максимальная частота, оказались достоверными (в Казахстане частота аллеля A выше, чем в РФ), также можно говорить о такой же тенденции для Кыргызстана (где, однако, различия не достигают достоверности).

Граница России и Казахстана захватывает Астраханскую, Волгоградскую, Саратовскую, Оренбургскую, Челябинскую, Курганскую, Тюменскую, Омскую, Новосибирскую области, Алтайский край, Республику Алтай и Самарскую область (в наименьшей степени). Частоты аллелей и генотипов

⁴ Отчёт о потреблении основных продуктов питания населением – хлебные продукты за 5 лет (2024 г.) [Электронный ресурс] // Росстат: официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. – URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13278> (дата обращения: 04.06.2025).

Таблица 2

Распространение rs2187668 (маркер *HLA-DQ2.5*) в некоторых странах постсоветского пространства

Государство	n	AA, %	GA, %	GG, %	A, %	G	Стандартная ошибка, %
Беларусь	336	1,19	14,29	84,52	8,33	91,67	0,13
Казахстан*	2646	2,19	18,37	79,44	11,38	88,62	0,05
Кыргызстан	112	1,79	17,86	80,36	10,71	89,29	0,23
Узбекистан	122	0,82	18,03	81,15	9,84	90,16	0,22
Украина	625	1,12	14,88	84,00	8,56	91,44	0,10
Россия	33773	1,32	14,35	84,33	8,49	91,51	0,01

Примечание: n – количество обследованных; вариант А соответствует гаплотипу *HLA-DQ2.5*; * – достоверно отличается от РФ ($p \leq 0,05$).

в Новосибирской, Самарской, Челябинской и Тюменской областях оказались достоверно меньше, чем в Казахстане, разница между Казахстаном и остальными приграничными областями была статистически не значима. Выборки Курганской области и Алтайского края содержали менее 30 человек и были признаны нерепрезентативными.

Таким образом, результаты анализа распространности *HLA-DQ2.5* между странами постсоветского пространства оказались в принципе сопоставимыми, за исключением значимой разницы между Белоруссией и Казахстаном. В частности, частоты генетического варианта – маркера *HLA-DQ2.5* в Белоруссии и на Украине сопоставимы с таковыми в РФ, что легко объяснимо генетической близостью и активной миграцией населения трех стран.

Эпидемиологическое исследование, опубликованное в 2023 г., выявило частоту развития целиакии в Белоруссии – 15,2 случая на 100 тыс. детского населения. Однако генотипирования в рамках этого исследования не проводили [18]. Для Украины опубликованные данные об эпидемиологии целиакии на сегодняшний день отсутствуют. Ранее опубликованных данных о частотах *HLA-DQ2* для Белоруссии и Украины нами также обнаружено не было.

Одно из ранее проведенных исследований выявило в Казахстане относительно низкую, по сравнению с РФ, частоту аллелей *HLA-DQ2* и / или *HLA-DQ8*, по сравнению с РФ – опять же – у детей с диагностированной целиакией [19]. В нашем исследовании частота встречаемости *HLA-DQ2.5* в Казахстане оказалась выше, чем в РФ. В данном случае сопоставление исследований также проблематично, поскольку в работе М.Н. Шариповой и соавт. исследовали пациентов с уже диагностированным заболеванием, наше же исследование включало популяцию людей независимо от имеющегося диагноза.

В четырех пограничных с Казахстаном областях РФ (Новосибирской, Самарской, Тюменской и Челябинской) частота *HLA-DQ2.5* оказалась досто-

верно ниже, чем в соседнем Казахстане. Для остальных приграничных субъектов РФ статистических различий выявлено не было, в том числе для Астраханской области, где частота *HLA-DQ2.5* оказалась одной из самых низких в РФ. Однако отметим, что количество обследованных в Астраханской области достаточно мало (39 человек), вероятно, именно это не позволило разнице достигнуть статистической значимости.

Для Узбекистана существуют эпидемиологические данные по Ташкентскому региону, согласно которым частота заболевания составляет 1: 366 человек [20]. Одно из ранних исследований генетики сахарного диабета 1-го типа показало частоты вариантов *DQA1*0501* и *DQB1*0201* соответственно 43,42 % (больные) vs 20,09 % (здоровые) и 53,95 % (больные) vs 18,69 % (здоровые) среди узбеков, а также соответственно 36,07 % (больные) vs 29,57 % (здоровые) и 35 % (больные) vs 23,12 % (здоровые) среди русского населения⁵. Однако в отношении целиакии подобных исследований, видимо, не проводилось.

Клиническая значимость локусов *HLA* в отношении развития целиакии. Несмотря на то что маркеры *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8* считаются весьма значимыми маркерами целиакии, их наличие – недостаточное условие развития заболевания. Варианты *HLA-DQ2/HLA-DQ8* достаточно часто встречаются среди мирового населения (25–35 %), и только у 3 % этих людей, обладающих генетическими маркерами, связанными с риском, впоследствии развивается целиакия [21]. Иными словами, генотипирование *HLA-DQ2/HLA-DQ8* имеет относительно невысокую ценность положительной диагностики (хотя полезна для выявления в качестве существенного фактора риска), однако, как отмечено в клинических рекомендациях, отрицательные результаты генотипирования *HLA* имеют высокую диагностическую и прогностическую ценность для исключения целиакии, поскольку отсутствие характерных гаплотипов *HLA-DQ2/HLA-DQ8* делает развитие заболе-

⁵ Межпопуляционный подход в установлении ассоциированной с *HLA* генетической предрасположенности к инсулинзависимому сахарному диабету / Л.П. Алексеев, И.И. Дедов, А.В. Зилов, М.Н. Болдырева, И.Ю. Демидова, Д.Ю. Трофимов, Р.М. Хаитов // Сахарный диабет. – 1998. – Т. 1, № 1. – С. 19–21. DOI: 10.14341/2072-0351-6210

вания крайне маловероятным. Поэтому определение *HLA-DQ2/HLA-DQ8* полезно для дифференциальной диагностики [22] и включено в клинические рекомендации. Следует, однако, иметь в виду существование значительно более редких вариаций HLA, которые могут влиять на риск развития заболевания, учет которых может повысить диагностическую ценность (по крайней мере, в отношении исключения заболевания) [8], однако в настоящее время клинические рекомендации включают только *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8*. Кроме того, в исследованиях последних лет в качестве диагностических маркеров существенное внимание привлекают микро-РНК [23, 24]. На сегодняшний день считается, что не существует на 100 % точного метода диагностики целиакии, однако ведется поиск и тестирование новых клинических маркеров для повышения точности диагностики и минимизации необходимости биопсии [25].

HLA-DQ2.5 является наиболее значительным фактором риска развития целиакии. Использование rs2187668 для предсказания этого гаплотипа показало 100%-ную чувствительность и 99,99%-ную специфичность [15]. Это позволяет успешно использовать данный полиморфизм для выявления варианта *HLA-DQ2.5*.

Несмотря на значительный вклад генетических детерминант, считается, что развитие целиакии зависит от питания, то есть наличия глютена в рационе, а также, вероятно, его качества [21, 26, 27]. Мета-анализом показана выраженная корреляция между потреблением пшеницы и заболеваемостью целиакией при оценке на уровне континентов, однако при оценке по странам эта корреляция оказалась недостоверной. Также это исследование не выявило взаимосвязи между динамикой потребления пшеницы и заболеваемостью [28]. Другой метаанализ выявил линейную зависимость между потребляемой дозой глютена и риском развития / рецидива заболевания [29]. Немаловажную роль в статистике заболеваемости играет также своевременное обращение к врачу и качественная диагностика. Следует учитывать, что у многих людей заболевание остается недиагностированным [30]. Тем не менее генетическое тестирование остается одним из важных инструментов дифференциальной диагностики целиакии и других симптоматически схожих состояний.

Относительно высокую распространенность *HLA-DQ2.5* в ряде регионов можно рассматривать как фактор эпидемиологического риска для данных областей. Так, к регионам повышенного риска развития целиакии можно отнести Костромскую и Липецкую области, Республику Северная Осетия, Республику Марий Эл, Ярославскую и Смоленскую области, где частота аллеля, связанного с риском развития заболевания, выше 13 %. Костромскую

область стоит выделить отдельно, поскольку частота ассоциированного с риском развития целиакии генетического варианта в этом регионе более чем в 2 раза превышает среднюю по РФ. Менее выражен риск в Якутии, Брянской и Оренбургской областях (частота аллеля риска выше 11 %), а также в Казахстане. В этих регионах целесообразно проводить скрининговые мероприятия, направленные на выявление и профилактику целиакии (в том числе и особенно бессимптомной), а также на повышение осведомленности населения о непереносимости глютена, ее формах, причинах и симптомах. В числе скрининговых мероприятий может быть в том числе генетическое тестирование, которое позволит выявить людей с повышенным риском развития целиакии, вовремя модифицировать их рацион и предотвратить развитие заболевания или по крайней мере существенно снизить шанс его развития. С другой стороны, Вологодскую, Тульскую и Астраханскую области можно считать регионами сниженного риска целиакии (что не должно быть причиной для пренебрежения скринингом и профилактикой). Однако при этом следует учитывать относительно небольшие выборки для ряда регионов (больше 30, но меньше 100 человек). В дальнейшем мы будем расширять выборку для более точной оценки частот аллелей и генотипов в этих областях, а также в тех, которые не вошли в данную работу ввиду малочисленности выборки, из-за чего не удалось определить распространенность *HLA-DQ2.5* и оценить степень риска в этих регионах.

Выводы. В настоящем исследовании на обширной выборке обследованных (более 33 тыс. человек для каждого варианта) впервые были получены данные о частотах распространения *HLA-DQ2.5* в РФ в целом и по регионам. Выявлены регионы, которые можно считать регионами повышенного эпидемиологического риска в отношении целиакии (Костромская, Липецкая, Ярославская и Смоленская области, Республика Северная Осетия, Республика Марий Эл). Также в данной работе впервые опубликованы данные о частотах маркеров *HLA-DQ2.5* в Белоруссии, на Украине и в Кыргызстане. К сожалению, наша анкета не учитывала наличие или отсутствие у обследованных диагностированной целиакии или симптомов, которые могли бы указывать на нее. Однако полученные нами данные могут быть полезны для общей оценки распространения данного фактора риска в РФ и соседних государствах и дальнейшего сопоставления их с клиническими данными.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms / J.F. Ludvigsson, D.A. Leffler, J.C. Bai, F. Biagi, A. Fasano, P.H. Green, M. Hadjivassiliou, K. Kaukinen [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 43–52. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301346
2. Patient and Community Health Global Burden in a World With More Celiac Disease / S. Gatti, A. Rubio-Tapia, G. Makharia, C. Catassi // *Gastroenterology*. – 2024. – Vol. 167, № 1. – P. 23–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.01.035
3. Быкова С.В., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. Эпидемиология целиакии в мире // *Альманах клинической медицины*. – 2018. – Т. 46, № 1. – С. 23–31. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-23-31
4. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis / P. Singh, A. Arora, T.A. Strand, D.A. Leffler, C. Catassi, P.H. Green, C.P. Kelly, V. Ahuja, G.K. Makharia // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 823–836.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
5. Lee A., Newman J.M. Celiac diet: its impact on quality of life // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2003. – Vol. 103, № 11. – P. 1533–1535. DOI: 10.1016/j.jada.2003.08.027
6. Overview of Celiac Disease in Russia: Regional Data and Estimated Prevalence / L.V. Savvateeva, S.I. Erdes, A.S. Antishin, A.A. Zamyatin Jr // *J. Immunol. Res.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 2314813. DOI: 10.1155/2017/2314813
7. Improved HLA-based prediction of coeliac disease identifies two novel genetic interactions / M. Erlichster, J. Bedo, E. Skafidas, P. Kwan, A. Kowalczyk, B. Goudy // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2020. – Vol. 28, № 12. – P. 1743–1752. DOI: 10.1038/s41431-020-0700-2
8. Kupfer S.S., Jabri B. Pathophysiology of celiac disease // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2012. – Vol. 22, № 4. – P. 639–660. DOI: 10.1016/j.giec.2012.07.003
9. Korponay-Szabo I.R., Troncone R., Discepolo V. Adaptive diagnosis of coeliac disease // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 381–398. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.05.003
10. Tjon J.M., van Bergen J., Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? // *Immunogenetics*. – 2010. – Vol. 62, № 10. – P. 641–651. DOI: 10.1007/s00251-010-0465-9
11. Koning F. Celiac disease: quantity matters // *Semin. Immunopathol.* – 2012. – Vol. 34, № 4. – P. 541–549. DOI: 10.1007/s00281-012-0321-0
12. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients / M. Rostami-Nejad, J. Romanos, K. Rostami, A. Ganji, M.J. Ehsani-Ardakani, A.-R. Bakhshipour, H. Zojaji, S.R. Mohebbi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 20. – P. 6302–6308. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6302
13. Распространенность целиакии среди детей с дерматологической патологией: одномоментное исследование с описанием серии госпитальных случаев / Л.А. Опрятин, Т.Э. Боровик, Е.А. Рославцева, Н.Н. Мурашкин // *Вопросы современной педиатрии*. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 402–406. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2313
14. Katevatis C., Fan A., Klapperich C.M. Low concentration DNA extraction and recovery using a silica solid phase // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. e0176848. DOI: 10.1371/journal.pone.0176848
15. Monsuur A.J., de Bakker P.I.W., Zhernakova A., Pinto D., Verduijn W., Romanos J., Auricchio R., Lopez A. [et al.]. Effective detection of human leukocyte antigen risk alleles in celiac disease using tag single nucleotide polymorphisms // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3, № 5. – P. e2270. DOI: 10.1371/journal.pone.0002270
16. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05–DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European genetics cluster on celiac disease / K. Karell, A.S. Louka, S.J. Moodie, H. Ascher, F. Clot, L. Greco, P.J. Ciclitira, L.M. Sollid [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2003. – Vol. 64, № 4. – P. 469–477. DOI: 10.1016/s0198-8859(03)00027-2
17. Systematic review and meta-analysis show 3 % of patients with celiac disease in Spain to be negative for HLA-DQ2.5 and HLA-DQ8 / F. Fernández-Bañares, B. Arau, R. Dieli-Crimi, M. Rosinach, C. Nunez, M. Esteve // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 15, № 4. – P. 594–596. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.009
18. Саванович И.И., Мороз И.Н. Динамика первичной и общей заболеваемости целиакией у детей в республике Беларусь // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. – 2023. – № 1 (114). – С. 4–13.
19. Шарипова М.Н. Клинико-эпидемиологические и генетические особенности целиакии у детей Казахстана // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 106–107.
20. Состояние медико-социальной реабилитации детей инвалидов в Узбекистане на примере детей с целиакией / А.Т. Камилова, М.Н. Ахмедов, З.М. Абдужаббаров [и др.] // *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: Материалы XIII конгресса детских гастроэнтерологов России* / под ред. В.А. Таболина. – М.: Медпрактика-М, 2006. – С. 313–314.
21. Celiac disease: a comprehensive current review / G. Caio, U. Volta, A. Sapone, D.A. Leffler, R. De Giorgio, C. Catassi, A. Fasano // *BMC Med.* – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z
22. Месова А.М., Санбаев Д.М. Дифференциальная диагностика заболеваний, связанных с непереносимостью глютена (обзор литературы) // *Вестник КазНМУ*. – 2016. – № 3. – С. 10–15.
23. Circulating miRNAs as Potential Biomarkers for Celiac Disease Development / I.L. Tan, R. Coutinho de Almeida, R. Modderman, A. Stachurska, J. Dekens, D. Barisani, C.R. Meijer, M. Roca [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 734763. DOI: 10.3389/fimmu.2021.734763
24. Circulating microRNAs as novel non-invasive biomarkers of paediatric celiac disease and adherence to gluten-free diet / C. Felli, A. Baldassarre, P. Uva, A. Alisi, D. Cangelosi, M. Ancinelli, M. Caruso, A. Paolini [et al.] // *EBioMedicine*. – 2022. – Vol. 76. – P. 103851. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103851
25. Emerging Biomarkers for Screening and Management of Celiac Disease / B.A. Mir, T. Majeed, A. Singh, M.S. Rajput, A. Kumar, A. Chauhan // *Biomed Res. Int.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 2756242. DOI: 10.1155/2022/2756242
26. Celiac disease: a multi-faceted medical condition / E.M. Domsa, I. Berindan-Neagoe, I. Para, L. Munteanu, D. Matei, V. Andreica // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 71, № 1. DOI: 10.26402/jpp.2020.1.01
27. Celiac disease: From pathophysiology to treatment / I. Parzanese, D. Qehajaj, F. Patrinicola, M. Aralica, M. Chiriva-Internati, S. Stifter, L. Elli, F. Grizzi // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 27–38. DOI: 10.4291/wjgp.v8.i2.27
28. Wheat consumption and prevalence of celiac disease: Correlation from a multilevel analysis / V. Bradauskienė, L. Vaiciulyte-Funk, D. Martinaitiene, J. Andruskiene, A.K. Verma, J.P.M. Lima, Y. Serin, C. Catassi // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2023. – Vol. 63, № 1. – P. 18–32. DOI: 10.1080/10408398.2021.1939650

29. Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis on the Relationship between Different Gluten Doses and Risk of Coeliac Disease Relapse / M. Rostami-Nejad, N. Asri, M. Olfatifar, B. Khorsand, H. Hourri, K. Rostami // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. 1390. DOI: 10.3390/nu15061390

30. 'It was hell on earth': perspectives of people living with celiac disease on diagnostic delay / S.S.O. Fjorback, F.R. Eskildsen, L.L. Kårhus, A. Linneberg, A.F. Lund, M.L. Schiøtz, J. Grew // *J. Hum. Nutr. Diet.* – 2024. – Vol. 37, № 6. – P. 1486–1495. DOI: 10.1111/jhn.13370

Оценка частот генетического варианта – маркера HLA-DQ2.5, связанного с риском развития целиакии, в Российской Федерации / И.С. Колесникова, Н.С. Широкова, В.С. Кушнаренко, Н.В. Пантелеева, А.А. Мамчиц, А.С. Межевалова, А.А. Сивакова, И.А. Никитин, А.И. Кузин, О.В. Камерер, В.В. Полуновский // Анализ риска здоровью. – 2025. – № 3. – С. 147–157. DOI: 10.21668/health.risk/2025.3.15

UDC 612.386, 575.174.015.3

DOI: 10.21668/health.risk/2025.3.15.eng



Research article

FREQUENCY EVALUATION OF THE GENETIC VARIANT MARKING HLA-DQ2.5 ASSOCIATED WITH RISK OF CELIAC DISEASE IN THE RUSSIAN FEDERATION

**I.S. Kolesnikova¹, N.S. Shirokova¹, V.S. Kushnarenko¹, N.V. Panteleeva¹,
A.A. Mamchits¹, A.S. Mezhevalova¹, A.A. Sivakova¹, I.A. Nikitin², A.I. Kuzin³,
O.V. Kamerer³, V.V. Polunovskiy¹**

¹National Center for Genetic Research, 12 Nikolaeva Str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

²Plekhanov Russian University of Economics, 36 Stremyanniy per., Moscow, 115054, Russian Federation

³South Ural State Medical University, 64 Vorovskogo Str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

Published data on prevalence of genetic predisposition to celiac disease in the Russian Federation (RF) are scarce and limited to local populations; moreover, they are mainly based on studies conducted in patients already affected by the disease. This makes it difficult to comprehensively assess prevalence of risk-associated variants in the general Russian population. Moreover, there is very little available information on prevalence of these variants in post-Soviet countries.

We analyzed frequencies of rs2187668 in an intron of an HLA-DQ2.5 gene (A allele is a marker of the HLA-DQ2.5 haplotype) across the Russian Federation (RF) and several post-Soviet countries.

© Kolesnikova I.S., Shirokova N.S., Kushnarenko V.S., Panteleeva N.V., Mamchits A.A., Mezhevalova A.S., Sivakova A.A., Nikitin I.A., Kuzin A.I., Kamerer O.V., Polunovskiy V.V., 2025

Irina S. Kolesnikova – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher (e-mail: i.kolesnikova@mygenetics.ru; tel.: +7 (983) 303-47-03; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9527-946X>).

Nina S. Shirokova – clinical bioinformatician (e-mail: n.shirokova@mygenetics.ru; tel.: +7 (983) 131-22-07; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8828-0259>).

Vera S. Kushnarenko – senior geneticist (e-mail: v.kushnarenko@mygenetics.ru; tel.: +7 (903) 903-71-55; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3749-3443>).

Nina V. Panteleeva – Head of Laboratory (e-mail: a.mezhevalova@mygenetics.ru; tel.: +7 (952) 933-39-13; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0936-3906>).

Anastasiya A. Mamchits – Deputy Head of the Laboratory (e-mail: a.mamchits@mygenetics.ru; tel.: +7 (923) 246-11-39; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8665-6634>).

Anna S. Mezhevalova – Senior Researcher (e-mail: a.mezhevalova@mygenetics.ru; tel.: +7 (952) 933-39-13).

Anastasiya A. Sivakova – junior geneticist (e-mail: a.sivakova@mygenetics.ru; tel.: +7 (913) 011-16-81).

Igor A. Nikitin – Doctor of Technical Sciences, Head of the Department of Food Technology and Bioengineering (e-mail: nikitin.ia@rea.ru; tel.: +7 (929) 644-36-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8988-5911>).

Anatoly I. Kuzin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy at the Institute of Continuing Professional Education (e-mail: aikq74@mail.ru; tel.: +7 (982) 318-71-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0962-8980>).

Olga V. Kamerer – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Therapy at the Institute of Continuing Professional Education (e-mail: okamerer@mail.ru; tel.: +7 (912) 893-28-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5243-3399>).

Valeriy V. Polunovskiy – Head of Research and Development Department (e-mail: v.polunovskiy@mygenetics.ru; tel.: +7 (913) 932-04-05; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7403-0410>).

DNA was obtained from buccal epithelial samples of 33,773 individuals. Genotyping was performed using real-time polymerase chain reaction (PCR) with hybridization-fluorescence signal detection.

The average prevalence of the HLA-DQ2.5 variant was 8.49 % within the RF, ranging from 5.13 % in the Astrakhan Region to 18.06 % in the Kostroma Region. The observed frequencies in the RF are comparable to those reported in European populations (1000 Genomes). The frequency of the rs2187668 A allele (HLA-DQ2.5) was higher than in East Asia and comparable to that in South Asia (1000 Genomes). Regions of the RF identified as having an elevated risk of celiac disease include those where the frequency of the risk-associated allele exceeds 13 % (Kostroma, Lipetsk, Yaroslavl, and Smolensk Regions; Republic of North Ossetia; Republic of Mari El). Among the studied post-Soviet countries, the highest frequency of HLA-DQ2.5 was found in Kazakhstan (11.38 %, significantly higher than in the RF), and the lowest in Belarus (8.33 %). The variant frequencies in Belarus and Ukraine were comparable to those in the RF.

This large-scale study is the first to provide data on distribution of HLA-DQ2.5 genotype and allele frequencies across the RF and its regions. It also presents the first published data on the frequencies of HLA-DQ2.5 genotypes and alleles in Belarus, Ukraine, and Kyrgyzstan.

Keywords: genetics, coeliac disease, gluten intolerance, main histocompatibility complex, HLA, HLA-DQ2.5, personalized nutrition, gluten, gastroenterology, intestinal diseases.

References

1. Ludvigsson J.F., Leffler D.A., Bai J.C., Biagi F., Fasano A., Green P.H., Hadjivassiliou M., Kaukinen K. [et al.]. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 2013, vol. 62, no. 1, pp. 43–52. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301346
2. Gatti S., Rubio-Tapia A., Makharia G., Catassi C. Patient and Community Health Global Burden in a World with More Celiac Disease. *Gastroenterology*, 2024, vol. 167, no. 1, pp. 23–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.01.035
3. Bykova S.V., Parfenov A.I., Sabel'nikova E.A. Global epidemiology of celiac disease. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 2018, vol. 46, no. 1, pp. 23–31. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-23-31 (in Russian).
4. Singh P., Arora A., Strand T.A., Leffler D.A., Catassi C., Green P.H., Kelly C.P., Ahuja V., Makharia G.K. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2018, vol. 16, no. 6, pp. 823–836.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
5. Lee A., Newman J.M. Celiac diet: its impact on quality of life. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2003, vol. 103, no. 11, pp. 1533–1535. DOI: 10.1016/j.jada.2003.08.027
6. Savvateeva L.V., Erdes S.I., Antishin A.S., Zamyatnin A.A. Jr. Overview of Celiac Disease in Russia: Regional Data and Estimated Prevalence. *J. Immunol. Res.*, 2017, vol. 2017, pp. 2314813. DOI: 10.1155/2017/2314813
7. Erlichster M., Bedo J., Skafidas E., Kwan P., Kowalczyk A., Goudey B. Improved HLA-based prediction of coeliac disease identifies two novel genetic interactions. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2020, vol. 28, no. 12, pp. 1743–1752. DOI: 10.1038/s41431-020-0700-2
8. Kupfer S.S., Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, 2012, vol. 22, no. 4, pp. 639–660. DOI: 10.1016/j.giec.2012.07.003
9. Korponay-Szabo I.R., Troncone R., Discepolo V. Adaptive diagnosis of coeliac disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2015, vol. 29, no. 3, pp. 381–398. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.05.003
10. Tjon J.M., van Bergen J., Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics*, 2010, vol. 62, no. 10, pp. 641–651. DOI: 10.1007/s00251-010-0465-9
11. Koning F. Celiac disease: quantity matters. *Semin. Immunopathol.*, 2012, vol. 34, no. 4, pp. 541–549. DOI: 10.1007/s00281-012-0321-0
12. Rostami-Nejad M., Romanos J., Rostami K., Ganji A., Ehsani-Ardakani M.J., Bakhshipour A.-R., Zojaji H., Mohebbi S.R. [et al.]. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, no. 20, pp. 6302–6308. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6302
13. Opryatin L.A., Borovik T.E., Roslavtseva E.A., Murashkin N.N. Celiac Disease Prevalence Among Children with Dermatologic Pathology: Cross Sectional Study with Clinical Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii*, 2021, vol. 20, no. 5, pp. 402–406. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2313 (in Russian).
14. Katevatis C., Fan A., Klapperich C.M. Low concentration DNA extraction and recovery using a silica solid phase. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 5, pp. e0176848. DOI: 10.1371/journal.pone.0176848
15. Monsuur A.J., de Bakker P.I.W., Zhernakova A., Pinto D., Verduijn W., Romanos J., Auricchio R., Lopez A. [et al.]. Effective detection of human leukocyte antigen risk alleles in celiac disease using tag single nucleotide polymorphisms. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 5, pp. e2270. DOI: 10.1371/journal.pone.0002270
16. Karell K., Louka A. S., Moodie S. J., Ascher H., Clot F., Greco L., Ciclitira P.J., Sollid L.M. [et al.]. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05–DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European genetics cluster on celiac disease. *Hum. Immunol.*, 2003, vol. 64, no. 4, pp. 469–477. DOI: 10.1016/s0198-8859(03)00027-2
17. Fernández-Bañares F., Arau B., Dieli-Crimi R., Rosinach M., Nunez C., Esteve M. Systematic review and meta-analysis show 3 % of patients with celiac disease in Spain to be negative for HLA-DQ2.5 and HLA-DQ8. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, vol. 15, no. 4, pp. 594–596. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.009
18. Savanovich I.I., Moroz I.N. Dynamics of incidence and prevalence of celiac disease in children in the republic of Belarus. *Voprosy organizatsii i informatsii v zdravookhraneniye*, 2023, no. 1 (114), pp. 4–23 (in Russian).
19. Sharipova M.N. Kliniko-epidemiologicheskie i geneticheskie osobennosti tseliakii u detei Kazakhstana [Clinical, epidemiological and genetic characteristics of celiac disease in children in Kazakhstan]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2009, vol. 87, no. 1, pp. 106–107 (in Russian).

20. Kamilova A.T., Akhmedov M.N., Abduzhabbarova Z.M. [et al.]. Sostoyanie mediko-sotsial'noi reabilitatsii detei invalidov v Uzbekistane na primere detei s tseliakiei [The state of medical and social rehabilitation of disabled children in Uzbekistan on the example of children with celiac disease]. *Aktual'nye problemy abdominal'noi patologii u detei: Materialy XIII kongressa det-skikh gastroenterologov Rossii [Actual Problems of Abdominal Pathology in Children: Proceedings of the XIII Congress of Pediatric Gastroenterologists of Russia]*. In: V.A. Tabolin ed. Moscow, Medpraktika-M Publ., 2006, pp. 313–314 (in Russian).
21. Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D.A., De Giorgio R., Catassi C., Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.*, 2019, vol. 17, no. 1, pp. 142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z
22. Messova A.M., Sanbayev D.M. Differential diagnosis of gluten-related disorders (review). *Vestnik KazNMU*, 2016, no. 3, pp. 10–15 (in Russian).
23. Tan I.L., Coutinho de Almeida R., Modderman R., Stachurska A., Dekens J., Barisani D., Meijer C.R., Roca M. [et al.]. Circulating miRNAs as Potential Biomarkers for Celiac Disease Development. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, pp. 734763. DOI: 10.3389/fimmu.2021.734763
24. Felli C., Baldassarre A., Uva P., Alisi A., Cangelosi D., Ancinelli M., Caruso M., Paolini A. [et al.]. Circulating microRNAs as novel non-invasive biomarkers of paediatric celiac disease and adherence to gluten-free diet. *EBioMedicine*, 2022, vol. 76, pp. 103851. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103851
25. Mir B.A., Majeed T., Singh A., Rajput M.S., Kumar A., Chauhan A. Emerging Biomarkers for Screening and Management of Celiac Disease. *Biomed Res. Int.*, 2022, vol. 2022, pp. 2756242. DOI: 10.1155/2022/2756242
26. Domsa E.M., Berindan-Neagoe I., Para I., Munteanu L., Matei D., Andreica V. Celiac disease: a multi-faceted medical condition. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2020, vol. 71, no. 1. DOI: 10.26402/jpp.2020.1.01
27. Parzanese I., Qehajaj D., Patrinicola F., Aralica M., Chiriva-Internati M., Stifter S., Elli L., Grizzi F. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, 2017, vol. 8, no. 2, pp. 27–38. DOI: 10.4291/wjgp.v8.i2.27
28. Bradauskiene V., Vaiciulyte-Funk L., Martinaitiene D., Andruskiene J., Verma A.K., Lima J.P.M., Serin Y., Catassi C. Wheat consumption and prevalence of celiac disease: Correlation from a multilevel analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2023, vol. 63, no. 1, pp. 18–32. DOI: 10.1080/10408398.2021.1939650
29. Rostami-Nejad M., Asri N., Olfatifar M., Khorsand B., Houri H., Rostami K. Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis on the Relationship between Different Gluten Doses and Risk of Coeliac Disease Relapse. *Nutrients*, 2023, vol. 15, no. 6, pp. 1390. DOI: 10.3390/nu15061390
30. Fjorback S.S.O., Eskildsen F.R., Kårhus L.L., Linneberg A., Lund A.F., Schiøtz M.L., Grew J. 'It was hell on earth': perspectives of people living with celiac disease on diagnostic delay. *J. Hum. Nutr. Diet.*, 2024, vol. 37, no. 6, pp. 1486–1495. DOI: 10.1111/jhn.13370

Kolesnikova I.S., Shirokova N.S., Kushnarenko V.S., Panteleeva N.V., Mamchits A.A., Mezhevalova A.S., Sivakova A.A., Nikitin I.A., Kuzin A.I., Kameron O.V., Polunovskiy V.V. Frequency evaluation of the genetic variant marking HLA-DQ2.5 associated with risk of celiac disease in the Russian Federation. *Health Risk Analysis*, 2025, no. 3, pp. 147–157. DOI: 10.21668/health.risk/2025.3.15.eng

Получена: 30.07.2025

Одобрена: 08.09.2025

Принята к публикации: 26.09.2025