

З.М. Абдужабарова¹, А.Т. Камилова²

Значение генетических факторов в развитии целиакии у детей узбекской популяции

¹Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников Республики Узбекистан, г. Ташкент²Республиканский специализированный научно-практический центр педиатрии Республики Узбекистан, г. Ташкент

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 22-27. doi 10.15574/SP.2020.111.22

For citation: Abdujabarova ZM, Kamilova AT. (2020). The importance of genetic factors in the development of celiac disease in children of the Uzbek population. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 22-27. doi 10.15574/SP.2020.111.22

Результаты генетических исследований доказали связь целиакии с генами II класса главного комплекса гистосовместимости (HLA), в частности с локусом DQ. Наличие специфических аллелей в локусе HLA-DQ является необходимым, но недостаточным для реализации фенотипа заболевания. В Узбекистане не изучено распределение HLA-маркеров у детей с целиакией, поэтому необходимо провести соответствующие исследования.

Цель — установить особенности распределения аллелей HLA II класса у детей узбекской популяции при целиакии.

Материалы и методы. Обследованы 54 ребенка узбекской популяции, больные целиакией, состоявшие на учете и получавшие стационарное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом центре педиатрии Республики Узбекистан. Возраст обследованных детей составил от 1 до 14 лет, средний возраст — 7,3±1,9 года. В контрольную группу вошли 109 неродственных узбеков без иммунных заболеваний. Молекулярное типирование генов HLA II класса определено методом полимеразной цепной реакции ДНК.

Результаты. В результате генотипирования у 48 (88,8%) из 54 обследованных обнаружены гаплотипы DQ2 и DQ8, ассоциированные с целиакией. DQ2 и DQ8 встречались соответственно у 19 (39,5%) и 7 (14,5%) детей. DQ2 обнаружены у 18 (37,5%) из 48 детей в положении транс, у 2 (4,1%) — в виде двух копий димеров DQ2, в 1 (2%) — в комбинации с DQ8. Только в 1 (2%) случае выявлено DQ8 в виде двух копий димеров DQ8. Частота встречаемости аллелей HLA-DRB1*07 и *13 была значительно выше, чем в контрольной группе. Максимальное значение относительного риска и критерий достоверности отмечены в аллели DQA1*0501, положительно ассоциируемой с целиакией ($\chi^2=7,28$, RR=2,03). Критерий достоверности и относительный риск отмечался у больных детей с аллелью DQB1*0201 ($\chi^2=6,74$, RR=1,97), ассоциирующейся с целиакией. Гаплотип DQA1*0501-DQB1*0201 обнаружен у 36 (75%) детей.

Выводы. Специфическая предрасположенность к целиакии у детей узбекской популяции ассоциируется с генами HLA-DQA1*0501, HLA-DQB1*0201, HLA-DRB1*07 и *13. Такие аллели, как DRB1*15, DQA1*0102, DQB1*0303 и *0502, оказывают протективное действие на развитие целиакии у детей узбекской популяции. Обнаруженная высокая частота носительства гаплотипа DRB1*13 — HLA-DQA1*0501 и DQB1*0201 (DQ2 тип) у узбеков (75%) требует более тщательного популяционно-генетического исследования узбекской популяции по генам HLA II класса DRB1-DQA1-DQB1.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: целиакия, дети, генетика, HLA II класса.

The importance of genetic factors in the development of celiac disease in children of the Uzbek population

Z.M. Abdujabarova¹, A.T. Kamilova²¹Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers of the Republic of Uzbekistan, Tashkent²Republican Specialized Scientific and Practical Center of Pediatrics Republic of Uzbekistan, Tashkent

The results of genetic studies have proven the relationship of celiac disease with class II genes of the major histocompatibility complex (HLA), in particular with the DQ locus. The presence of specific alleles at the HLA-DQ locus is necessary, but insufficient, for the realization of the disease phenotype. In Uzbekistan, the distribution of HLA markers in children with celiac disease has not been studied and these studies are required.

Purpose — to establish the peculiarities of the distribution of HLA II class celiac disease alleles in children in the Uzbek population.

Materials and methods. We examined 54 children with celiac disease of the Uzbek population, who were registered and receiving inpatient treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics. The age of the examined children was from 1 to 14 years old, the average age was 7.3±1.9 years. The control group consisted of 109 unrelated Uzbeks without immune diseases. Molecular typing of HLA II class genes was determined by DNA chain reaction polymerase.

Results. As a result of gene typing, 48 (88.8%) out of 54 investigated had DQ2 and DQ8 haplotypes associated with celiac disease. Haplotypes with only DQ2 and DQ8 were found in 19 (39.5%) and 7 (14.5%), respectively. DQ2 from 48 children was found in 18 (37.5%) children in the trans-position, in 2 (4.1%) — as two copies of DQ2 dimers, and in 1 (2%) case in combination with DQ8. Only in one case (2%) was DQ8 found as two copies of DQ8 dimers. The frequency of occurrence of the HLA-DRB1*07 and *13 alleles was significantly higher than in the control group. The maximum value of the relative risk and the criterion of reliability are noted in the DQA1*0501 allele, i.e. it is positively associated with celiac disease ($\chi^2=7.28$, RR=2.03). Significance criterion and relative risk were observed in sick children with DQB1*0201 ($\chi^2=6.74$, RR=1.97) associated with celiac disease. The number of haplotype (DQA1*0501-DQB1*0201) was 36 (75%).

Conclusions. A specific predisposition to celiac disease in children of the Uzbek population is associated with the genes HLA-DQA1*0501, HLA-DQB1*0201, HLA-DRB1*07 and *13. Alleles such as DRB1*15, DQA1*0102, DQB1*0303 and *0502, have a protective effect in the development of celiac disease in children of the Uzbek population. A high frequency of carriage of the DRB1*13 — HLA-DQA1*0501 and DQB1*0201 (DQ2 type) haplotype in Uzbeks (75%) was found, which requires a more thorough population genetic study of the Uzbek population for the HLA II class DRB1-DQA1-DQB1 genes.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: celiac disease, children, genetics, HLA class II.

Значення генетичних факторів у розвитку целиакії в дітей узбецької популяції**З.М. Абдужабарова¹, А.Т. Камілова²**¹Центр розвитку професійної кваліфікації медичних працівників Республіки Узбекистан, м. Ташкент²Республіканський спеціалізований науково-практичний центр педіатрії Республіки Узбекистан, м. Ташкент

Результати генетичних досліджень довели зв'язок целиакії з генами II класу головного комплексу гістосумісності (HLA), зокрема з локусом DQ. Наявність специфічних алелей у локусі HLA-DQ є необхідним, але недостатнім для реалізації фенотипу захворювання. В Узбекистані не вивчений розподіл HLA маркерів у дітей з целиакією, тому потрібно провести відповідні дослідження.

Мета — встановити особливості розподілу алелів HLA II класу в дітей узбецької популяції при целиакії.

Матеріали та методи. Обстежено 54 дитини узбецької популяції, хворі на целиакію, що перебували на обліку та отримували стаціонарне лікування у Республіканському спеціалізованому науково-практичному центрі педіатрії Республіки Узбекистан. Вік обстежених дітей становив від 1 до 14 років, середній вік — 7,3±1,9 року. Контрольну групу склали 109 неспоріднених узбеків без імунних захворювань. Молекулярне типування генів HLA II класу визначено методом полімеразної ланцюгової реакції ДНК.

Результати. В результаті генотипування у 48 (88,8%) із 54 досліджених виявлені гаплотипи DQ2 і DQ8, асоційовані з целиакією. DQ2 і DQ8 зустрілися відповідно у 19 (39,5%) і 7 (14,5%) дітей. DQ2 виявлені у 18 (37,5%) із 48 дітей у положенні транс, у 2 (4,1%) випадках — у вигляді двох копій димарів DQ2, в 1 (2%) випадку — у комбінації з DQ8. Тільки в 1 (2%) випадку виявлено DQ8 у вигляді двох копій димарів DQ8. Частота алелей HLA-DRB1*07 і *13 була значно вищою, ніж у контрольній групі. Максимальне значення відносного ризику і критерій достовірності виявлені в алелі DQA1*0501, позитивно асоційованій з целиакією ($\chi^2=7,28$, RR=2,03). Критерій достовірності і відносний ризик відмічено у хворих дітей з алеллю DQB1*0201 ($\chi^2=6,74$, RR=1,97), асоційованою з целиакією. Гаплотип DQA1*0501-DQB1*0201 встановлено у 36 (75%) дітей.

Висновки. Специфічна схильність до целиакії в дітей узбецької популяції асоціюється з генами HLA-DQA1*0501, HLA-DQB1*0201, HLA-DRB1*07 і *13. Такі алелі, як DRB1*15, DQA1*0102, DQB1*0303 і *0502, чинять протективний вплив на розвиток целиакії в дітей узбецької популяції. Виявлена висока частота носійства гаплотипу DRB1*13 — HLA-DQA1*0501 і DQB1*0201 (DQ2 тип) в узбеків (75%) потребує більш ретельного популяційно-генетичного дослідження узбецької популяції за генами HLA II класу DRB1-DQA1-DQB1.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: целиакія, діти, генетика, HLA II класу.

Введение

Изучение целиакии (Ц) является одной из актуальных задач в гастроэнтерологии из-за преобладания этой патологии в структуре заболеваний кишечника, тяжести прогноза и социальной значимости, обусловленной ранней инвалидизацией больных. Интерес к Ц с позиции поиска биологических маркеров связан с выраженным клиническим и морфологическим полиморфизмом, различными прогнозами течения [1,2,3,5,9,17–19,21–23,27, 28].

Целиакия — это системное аутоиммунное заболевание, вызванное диетическим приемом глютена у меньшинства лиц с генетической предрасположенностью к HLA [31]. В мире распространенность Ц наблюдается примерно в 1% населения, несмотря на некоторые географические и этнические различия. Недавние эпидемиологические исследования показали, что распространенность Ц у детей может быть выше 1% [11,32].

Целиакия является мультифакториальным заболеванием аутоиммунной природы, в развитии которого существенная роль принадлежит наследственной предрасположенности. В связи с этим установление генетических факторов предрасположенности к Ц и выявление патогенетических значимых маркеров заболевания имеет большое значение для выделения лиц, входящих в группу повышенного риска разви-

тия болезни (особенно в семьях, где есть больные с целиакией), доклинической диагностики и прогноза течения заболевания, а также для выяснения генетически обусловленных механизмов патогенеза этой патологии.

Актуальность исследования определяется тем, что к настоящему времени вопросы о генетических факторах и механизмах предрасположенности и/или резистентности к Ц еще не нашли своего окончательного решения. Это — иммуноопосредованное заболевание, при котором хорошо известны иммуногенетический фон HLA (гетеродимеры DQ2 и DQ8) и триггер среды (глютен). Действительно, оба фактора необходимы (но не достаточны) для развития Ц. Тем не менее, у пациентов в развивающихся и в развитых странах Ц диагностируется в нетипичных симптомах, т.е. без присутствия каких-либо признанных факторов риска. Поэтому обсуждается возможность и выполнимость расширенных стратегий скрининга для выявления у пациентов болезни кишечника [7,14,16,32].

Участие в контроле иммунного ответа, распознавании антигенов, регуляции взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма — это далеко не полный перечень функций антигенов системы HLA. Нарушение этих функций приводит к развитию аутоиммунных заболеваний, в первую очередь, Ц.

Анализ данных литературы свидетельствует о своеобразности иммуногенетических профилей при различных заболеваниях в узбекской популяции [24,26,34,35]. Однако данные об изучении ассоциаций между HLA-генами в узбекской популяции при Ц не известны.

Цель исследования — установить особенности распределения аллелей HLA II класса у детей узбекской популяции при целиакии.

Материалы и методы исследования

Обследованы 54 ребенка узбекской популяции, больные Ц, состоявшие на учете и получавшие стационарное лечение в РСНПМЦП. Диагностика Ц проведена в соответствии с критериями ESPGHAN. У всех детей изучено молекулярное типирование генов HLA II класса, отвечающих за наследственную предрасположенность к Ц. Возраст обследованных детей составил от 1 до 14 лет, средний возраст — $7,3 \pm 1,9$ лет. В контрольную группу вошли 109 неродственных узбеков без иммунных заболеваний. Это были здоровые добровольцы, которые дали информированное согласие на участие в исследовании. Группа исследования и контроль не имели никакой связи. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом для всех участвующих.

Молекулярное типирование генов HLA II класса, отвечающих за наследственную предрасположенность в Ц, определено методом полимеразой цепной реакции ДНК. Выделение ДНК проведено из 0,5–0,6 мл венозной крови с помощью коммерческих наборов для выделения ДНК Extra — Gene I (Институт иммуноло-

гии и геномики человека АН РУз., г. Ташкент). Все исследуемые прогенотипированы на гены DRB1, DQA1 и DQB1 с помощью коммерческих наборов для гистотипирования HLA-аллелей HISTO TYPE SSP (Медико-Генетический Центр, г. Санкт-Петербург).

Проанализированы отдельные аллельные варианты генов HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1, изучен характер распределения специфичностей HLA II класса локусов DRB1*, DQA1*, DQB1*.

Статистический анализ проведен по формулам частично в Microsoft Excel 2003 и в статистическом программном пакете SISA, Arlequin (версия 3.11).

Результаты исследования

Прогенотипированы 54 ребенка с подтвержденным диагнозом Ц. В результате генотипирования у 48 (88,8%) из них обнаружены гаплотипы DQ2 и DQ8, ассоциированные с Ц, а в 6 (11,2%) детей не найдены гаплотипы, ассоциированные с Ц, но морфологически подтверждена Ц. При этом гаплотипы DQ2 и DQ8 встречались соответственно у 19 (39,5%) и 7 (14,5%) детей. DQ2 обнаружены у 18 (37,5%) из 48 детей в положении транс, у 2 (4,1%) — в виде двух копий димеров DQ2, в 1 (2%) случае — в комбинации с DQ8. Только в 1 (2%) случае найдены DQ8 в виде двух копий димеров DQ8.

Частота встречаемости аллелей HLA-DRB1*07 и *13 была значительно выше по сравнению с контрольной группой (табл.). В то же время у больных типировался вариант HLA-DRB1*15 достоверно реже, чем в контрольной группе, что свидетельствует о воз-

Таблица

Частота встречаемости специфичностей HLA II класса у детей узбекской популяции при целиакии

Аллель DRB1*	Больные, n=54							Контроль, n=109	
	n	χ^2	P	Pc	EF	PF	RR	n	GF
DRB1*07	11	3,88	0,03	0,04	0,12		2,17	24	0,11
DRB1*12	2	1,53	0,19	0,21	0,02		2,98	3	0,01
DRB1*13	14	6,52	0,01	0,01	0,17		2,53	29	0,13
DRB1*15	3	3,85	0,02	0,05		1,94	0,31	38	0,17
HLA-DQA1									
*0101	11	2,97	0,03	0,08		0,79	0,54	34	0,17
*0102	11	4,01	0,02	0,04		0,94	0,49	34	0,19
*0501	36	7,28		0,01	0,17		2,03	39	0,19
HLA-DQB1									
*0201	36	6,74		0,01	0,16		1,97	41	0,20
*0303	1	3,95	0,03	0,04		4,99	0,16	12	0,05
*0503	4	1,86	0,12	0,17	0,02		2,75	3	0,01

Примечания: n — число аллелей в данной выборке; χ^2 — критерий достоверности, P — показатель значимости по точному критерию Фишера, Pc — показатель достоверности по Пирсону; EF — этиологическая фракция; PF — превентивная фракция, RR — относительный риск.

можности протективного участия этих аллелей в патогенезе развития Ц.

Аллель DQA1*0102 локуса DQA1 отрицательно ассоциируются с Ц, и это позволяет рассматривать ее в качестве протекторов Ц. Максимальное значение относительного риска и критерий достоверности отмечены в аллели DQA1*0501, т.е. она положительно ассоциируется с Ц ($\chi^2=7,28$, RR=2,03).

Критерий достоверности и относительный риск отмечен у больных детей с DQB1*0201 ($\chi^2=6,74$, RR=1,97), которая ассоциируется с Ц и может рассматриваться как маркер предрасположенности к Ц. Низкое значение относительного риска и высокие показатели критерия достоверности с превентивной фракции (RR=0,16; $\chi^2=3,95$; PF=4,95) при наличии аллели DQB1*0303 свидетельствуют о возможном протективном действии данной аллели. Количество гаплотипа (DQA1*0501 – DQB1*0201) составило 36 (75%).

Обсуждение

Риск развития Ц у лиц, имеющих в генотипе варианты DR7, выявлен среди 23% больных. Самый высокий критерий достоверности определен для аллелей DRB1*07 и *13. Многие исследования утверждают, что именно комбинация антигенов дает более сильную ассоциацию с Ц [12]. Также отмечается, что для Ц характерно наличие гаплотипов HLA-DRB1*03 и HLA-DRB1*07. В представленных в этой статье исследованиях специфическая предрасположенность к Ц у детей узбекской популяции ассоциируется с HLA-DRB1*13 (29,1%).

Высокий риск развития заболевания характерный для носителей с различными сочетаниями аллелей: DQA1*0102, *0501 и DQB1*0201. Сочетание патологических аллелей DQA1*0501 и DQB1*0201 ассоциируется с молекулой DQ2; DQA1*0301 и DQB1*0302 – с молекулой DQ8. В различных регионах мира частота встречаемости данных аллелей при Ц имеет свои особенности и составляет от 50% до 97%. В исследовании Е.Н. Касаткиной [29], проведенном среди группы детей г. Москвы, у 97,2% больных Ц выявлены ассоциированные с глютенной энтеропатией аллели. При этом основная доля (88,6%) приходится на молекулу DQ2 и 8,6% – на гаплотип DQ8.

Аналогично другим популяциям у больных, принявших участие в данном исследовании, достоверно чаще встречались гетеродимеры DQ2 (75%). Аллели гаплотипа DQ2 в каждом

втором случае кодировались генами в положении транс, т.е. сцепленные аллели DQA1*0501(0505) и DQB1*0201(0202) расположены на одной из хромосом гомологичной пары. Это подтверждает высокую степень риска, наличия HLA-DQ2. В большинстве случаев развитие Ц определяет полная молекула DQ2 (т.е. сочетание одной из аллелей DQA с DQB). Однако существуют исследования, которые указывают на возможность развития заболевания у лиц, имеющих только одну из аллелей гетеродимера DQ2, хотя риск формирования патологического иммунного ответа на пептиды глютена в данном случае, возможно, существенно ниже [13]. В частности, в 2003 г. было обследовано 1008 больных Ц из 5 европейских стран. Среди обследованных у 57 больных обнаружен неполный гетеродимер DQ2, т.е. либо аллель DQA1*501, либо аллель DQB1*201 [10]. В исследовании Neuhausen SL. (2002), в котором приняли участие 19 больных Ц бедуинов, у 4 пациентов выявлена только аллель DQB1*0201 без аллели DQA1*0501 [8]. Аналогичные данные получены в итальянском исследовании, в котором участвовали более 400 детей с Ц. Авторы продемонстрировали, что 6% пациентов имели только аллель DQB1*0201 и 2% – только DQA1*0501 [15]. Результаты современных генетических исследований дали основание полагать, что аллели гетеродимера DQ2 могут определять риск развития Ц как вместе, так и по отдельности.

Сегодня известно, что самый высокий генетический риск имеют гомозиготы с гаплотипом DR3-DQ2, приводящим к формированию двух копий димеров DQ2 в цис-комбинации, а также димер DR3-DQ2/DR7-DQ2, передающийся как в цис-, так и в транс-формах [25]. У 2 детей узбекской популяции обнаружены две копии димеров DQ2, которые имеют высокий генетический риск для популяции.

У детей узбекской популяции, больных целиакией, DQ8 выявлялся в 14,5% случаев, что в 6 раз чаще, чем у европейцев, и в 1 (2%) случае наблюдалось две копии димеров DQ8. Их наличие указывает на высокий риск наследственной предрасположенности к Ц. Для молекулы HLA-DQ8 характерно сочетание аллелей DQA1*0301 и DQB1*0302. Генетическую предрасположенность к Ц в молекуле DQ8 определяет аллель HLA-DQB1*0302, которая всегда наследуется вместе с HLA-DQA1*301, при этом данные аллели всегда располагаются только в цис-положении [15].

Более 95% больных Ц обладают вариантами DQ2 или DQ8. В данном исследовании наблюдалось 48 (88,8%) случаев HLA-ассоциированных Ц, в 2 (4%) случаях больные имели сразу два гаплотипа — DQ8 и DQ2, ассоциированные с очень высоким риском Ц. Причина увеличения риска целиакии заключается в том, что рецепторы, кодирующиеся этими генами, связываются с глиадиновыми белками более прочно по сравнению с другими формами антиген-презентирующих рецепторов. Кроме того, эти формы рецепторов в большей степени активируют Т-лимфоциты и приводят к активации аутоиммунных реакций [30].

Несмотря на значительную ассоциацию Ц с генами DQ2 (DQA1*05-DQB1*02) и DQ8 (DQA1*03-DQB1*0302), имеются данные, свидетельствующие о наличии других генов системы HLA, участвующих в развитии Ц. По данным европейских исследователей, 61 (6,05%) из 1008 больных Ц не является носителем ни DQ2 ни DQ8-гетеродимера [30]. В исследовании, представленном в данной статье, 6 (11,1%) из 54 детей являются и DQ2 и DQ8-отрицательными.

Таким образом, на современном этапе исследований мнения большинства исследователей сходятся на том, что наличие генов HLA-DQ2 и HLA-DQ8 является обязательным, но недостаточным

фактором развития Ц. Отсутствие этих генов почти полностью исключает диагноз Ц. Обнаружение патологических аллелей у пациентов позволяет с высокой вероятностью заподозрить Ц.

Генотип пациентов в различных регионах может иметь некоторые особенности и наличие характерных аллелей для узбекской популяции. Полученные результаты требуют проведения дальнейших исследований для установления особенностей генотипа у больных Ц в узбекском регионе.

Выводы

Специфическая предрасположенность к Ц у детей узбекской популяции ассоциируется с генами HLA-DQA1*0501, HLA-DQB1*0201, HLA-DRB1*07 и *13. Такие аллели, как DRB1*15, DQA1*0102, DQB1*0303 и *0502, оказывают протективное действие на развитие Ц у детей узбекской популяции.

Обнаруженная высокая частота носительства гаплотипа DRB1*13 — HLA-DQA1*0501 и DQB1*0201 (DQ2 тип) в узбеков (75%) требует более тщательного популяционно-генетического исследования узбекской популяции по генам HLA II класса DRB1-DQA1-DQB1.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abujabarowa ZM. (2016, Mar-Apr). Immunogenetic profile of Uzbek children with celiac disease. *European Science Review*. Austria, Vienna: 3, 4: 34–36.
2. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler AD, Giorgio De R, Catassi C, Fasano A et al. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*. 17: 142.
3. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Knut E, Lundin A, Makharia KG, Meaurio ML, Murray JA, Verdu EF, Kaukinen K. (2019). Coeliac disease. *Nature reviews. Disease primers*. 5: 3.
4. Heel van DA, West J. (2006). Recent advances in coeliac disease. *Recent advances in clinical practice*. *BMJ*. 55 (7): 1037–1046. doi:10.1136/gut.2005.075119.
5. Singh P, Arora A, Strand AT, Leffler AD, Catassi C, Green HP, Kelly PC, Ahuja V, Makharia KG. (2018, Jun). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 16 (6): 823-836e2. Epub 2018 Mar 16. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
6. Silvestri DeA, Capittini C, Poddighe D, Valsecchi C, Marseglia G, Tagliacarne SC, Scotti V, Rebuffi C, Pasi A, Martinetti M, Tinelli C. (2018, Jan 17). HLA-DQ genetics in children with Celiac disease: A meta-analysis suggesting a two-step genetic screening procedure starting with HLA-DQ — chains. *Pediatric Research*. 83: 564-572. doi: 10.1038/pr.2017.307.
7. Poddighe D, Capittini C, Gaviglio I, Brambilla I, Marseglia GL. (2019). HLA-DQB1*02 allele in children with celiac disease: Potential usefulness for screening strategies. *Int J Immunogenet*:1-4.
8. Holopainen P, Mustalahti K, Uimari P et al. (2001, May). Candidate gene regions and genetic heterogeneity in gluten sensitivity. *BMJ*. 48(5): 696–701.
9. Gatti S, Lionetti E, Balanzoni L, Verma AK, Galeazzi T, Gesuita R, Scattolo N, Cinquetti M, Fasano A, Catassi C. (2020, Mar). Increased Prevalence of Celiac Disease in School-age Children in Italy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 18 (3): 596–603.
10. Karell K, Louka AS, Moodi e SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J, European Genetics Cluster on Celiac Disease. (2003 Apr). 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*. 64 (4): 469–477. doi: 10.1016/s0198-8859(03)00027-2.
11. Leibold B, Sanders DS, Green PHR. (2018). Glyutenovaya bolezn. *Lancet*. 391: 70–81. [Leibold B, Sanders DS, Green PHR. (2018). Глютенная болезнь. *Ланцет*. 391: 70–81].
12. Lopez-Vazquez A, Fuentes D, Rodrigo L et al. (2004). MHC class I region plays a role in the development of diverse clinical forms of celiac disease in a Saharawi population. *Am J Gastroenterol*. 99 (4): 662–667.
13. Jeannin MP, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, Coto I, Hugot JP, Ascher H, Sollid LM, Greco L, Clerget-Darpoux F. (2004). HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European genetics clusters on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*. 63: 562–567.
14. Martinez-Ojinaga E, Molina M, Polanco I, Urcelay E, Nunez C. (2018). HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. *Rev Esp Enferm Dig*. doi:10.17235/reed.2018.5399/2017.
15. Mazzilli MC, Ferrante P, Mariani P, Martone E, Petron-zelli F, Triglione P, Bonamico M. (1992). A study of Italian pediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) heterodimer. *Hum Immunol*. 33: 133–139.
16. Poddighe D, Turganbekova A, Baymukasheva D, Saduakas Z, Zhanzakova Z, Abdрахmanova S. (2020). Genetic predisposition to celiac disease in Kazakhstan: Potential impact on the clinical practice in Central Asia. *PLoS ONE*. 15 (1): e0226546.

17. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A et al. (2013, Jan). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 62 (1): 43–52. Epub 2012 Feb 16. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
18. Abduzhabarova ZM. (2011). Klinicheskiy polimorfizm, osobennosti geneologicheskogo anamneza i fenotipa detey uzbekskoy populyatsii s tseliakiey. *Pediatrics, zhurnal im GN Speranskogo*. 2: 33–37. [Абдузжабарова ЗМ. (2011). Клинический полиморфизм, особенности генеологического анамнеза и фенотипа детей узбекской популяции с целиакией. *Педиатрия, журнал им ГН Сперанского*. 2: 33–37].
19. Abduzhabarova ZM. (2015). Uzbek populyatsiyasida tseliakiyali bolalarda II sinf HLA uziga hosliklarining uchrashi. *Pediatrics, zhurnal im GN Speranskogo*. 3: 9–12. [Абдузжабарова ЗМ. (2015). Узбек популяциясида целиакиали болларда II синф HLA узига хосликларининг учраши. *Педиатрия, журнал им ГН Сперанского*. 3: 9–12].
20. Abduzhabarova ZM, Kamilova AT. (2016). Immunogeneticheskiy profil detey s tseliakiey uzbekskoy populyatsii. *Ekspirimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. V132 (8): 9–12. [Абдузжабарова ЗМ, Камилова АТ. (2016). Иммуногенетический профиль детей с целиакией узбекской популяции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. В 132 (8): 9–12].
21. Abduzhabarova ZM. (2019). Geneticheskie osobennosti raspredeleniya variantov genov HLA II klassa v zavisimosti ot klinicheskikh fenotipov tseliakii. *International science project*. 22: 16–19. [Абдузжабарова ЗМ. (2019). Генетические особенности распределения вариантов генов HLA II класса в зависимости от клинических фенотипов целиакии. *International science project*. 22: 16–19].
22. Abduzhabarova ZM. (2019). Morfometricheskije aspekty refrakternoy tseliakii u detey. *Pediatrics, zhurnal im GN Speranskogo*. 3: 17–20. [Абдузжабарова ЗМ. (2019). Морфометрические аспекты рефрактерной целиакии у детей. *Педиатрия, журнал им ГН Сперанского*. 3: 17–20].
23. Abduzhabarova ZM. (2019). Morfometricheskije aspekty tseliakii u detey. *Tibbiyotda yangi kun*. 1 (25): 56–59. [Абдузжабарова ЗМ. (2019). Морфометрические аспекты целиакии у детей. *Тиббиётда янги кун*. 1 (25): 56–59].
24. Ahmedova ShU. (2005). Klinicheskie, molekulyarno-geneticheskie i immunologicheskie osobennosti saharного diabete tipa 1 u detey uzbekskoy populyatsii: Dis kand med nauk. Tashkent: 139. [Ахмедова ШУ. (2005). Клинические, молекулярно-генетические и иммунологические особенности сахарного диабета типа 1 у детей узбекской популяции: Дис канд мед наук. Ташкент: 139].
25. Vohmyanina NV. (2010). Geneticheskie aspekty tseliakii: obzor. *Med genetika*. Moskva: 10: 3–8. [Вохмянина НВ. (2010). Генетические аспекты целиакии: обзор. *Мед генетика*. Москва: 10: 3–8].
26. Nizhevich AA, Scherbakov PL, Ahmadeeva EN i dr. (2010). Immunogeneticheskiy analiz polimorfizma hla antigenov ii klassa pri yazvennoy bolezni, assotsirovannoy s Helicobacter pylori u detey. *Ekspirimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 1: 58–63. [Нижевич АА, Щербakov ПЛ, Ахмадеева ЭН и др. (2010). Иммуногенетический анализ полиморфизма hla антигенов ii класса при язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 1: 58–63].
27. Kamilova AT, Abduzhabarova ZM. (2008). Tseliakiya v Azii, rasprostranennost, klinicheskie fenotipy. *O'zbekiston tibbiyot jurnali*. 1: 54–55. [Камилова АТ, Абдузжабарова ЗМ. (2008). Целиакия в Азии, распространенность, клинические фенотипы. *О'zbekiston tibbiyot jurnali*. 1: 54–55].
28. Kamilova AT, Abduzhabarova ZM, Israilov RI, Alieva NR. (2010). Tseliakiya u detey uzbekskoy populyatsii: gistologicheskie i morfometricheskije dannye. *Pediatrics, zhurnal im GN Speranskogo*. 2: 54–59. [Камилова АТ, Абдузжабарова ЗМ, Исраилов РИ, Алиева НР. (2010). Целиакия у детей узбекской популяции: гистологические и морфометрические данные. *Педиатрия, журнал им ГН Сперанского*. 2: 54–59].
29. Kasatkina EN. (2012). Kliniko-laboratornaya harakteristika razlichnykh form tseliakii v zavisimosti ot geneticheskikh markerov zabolevaniya: avtoref dis kand med nauk. Moskva: 24: 7. [Касаткина ЕН. (2012). Клинико-лабораторная характеристика различных форм целиакии в зависимости от генетических маркеров заболевания. Автореф дис канд мед наук. Москва: 24: 7].
30. Kurtanov HA, Danilova AL, Yakovleva AE, Savvina AD, Maximova NP. Genetic research of HLA genes I and II class – DRB1, DQA1, DQB1 in patients with celiac disease. *The bulletin of hematology*. XI (2): 44–48. [Куртанов ХА, Данилова АЛ, Яковлева АЕ, Саввина АД, Максимова НР. (2015). Генетическое исследование больных целиакией на гены HLA II класса – DRB1, DQA1, DQB1. *Вестник гематологии*. XI (2): 44–48].
31. Lindfors K, Chachchi S, Kurppa K, Lundin KE, Mahariya GK, Mirin ML, Myurrey YuA, Verdu EF, Kaukinen K. (2019). Tseliakiya. *Nat Rev Dis Primers*. 5: 3. [Линдфорс К, Чаччи С, Курппа К, Лундин КЕ, Махария ГК, Мирин МЛ, Мюррей ЮА, Верду ЕФ, Каукинен К. (2019). Целиакия. *Nat Rev Dis Primers*. 5: 3].
32. Poddighe D, Rebuffi C, De Silvestri A, Capittini C. (2020, Mar). Carrier frequency of HLA-DQB1*02 allele in patients affected with celiac disease: A systematic review assessing the potential rationale of a targeted allelic genotyping as a first-line screening. *World J Gastroenterol*. 26 (12): 1365–1381. doi: 10.3748/wjg.v26.i12.1365.
33. Poddige D, Rahimzhanova M, Marchenko Yu, Katassi S. (2019). Detskaya tseliakiya v Tsentralnoy i Vostochnoy Azii: sovremennyye znaniya i rasprostranennost. *Meditsina (Kaunas)*. 55: E11. [Поддиге Д, Рахимжанова М, Марченко Ю, Катасси С. (2019). Детская целиакия в Центральной и Восточной Азии: современные знания и распространенность. *Медицина (Каунас)*. 55: E11].
34. Ruzibakieva MR. (2007). Molekulyarniy polimorfizm subtipov HLAII klassa u bolnykh hronicheskim virusnym gepatitom s tsirrozom pečeni «S»-virusnoy etiologii v uzbekskoy populyatsii: Avtoref dis kand med nauk. Tashkent: 20. [Рузибакиева МР. (2007). Молекулярный полиморфизм субтипов HLAII класса у больных хроническим вирусным гепатитом с циррозом печени «С»-вирусной этиологии в узбекской популяции: Автореф дис канд мед наук. Ташкент: 20].
35. Ruzibakiev RM, Prohorova RS, Yazdovskiy BV. (1998). Rasprostraneniye genov HLA sredi uzbekov v sravnenii s drugimi etnicheskimi gruppami. *Uzb biologich zhurn*. Tashkent: 6: 49–54. [Рузибакиев РМ, Прохорова РС, Яздовский БВ. (1998). Распространение генов HLA среди узбеков в сравнении с другими этническими группами. *Узб биологич журн*. Ташкент: 6: 49–54].

Відомості про авторів:

Абдузжабарова Зулфія Муратходжаївна — д.мед.н., доц. каф. педіатрії Центру розвитку професійної кваліфікації медичних працівників Республіки Узбекистан. Адреса: м. Ташкент, вул Паркентська, 51; тел. (+99891) 163-28-19.

Камілова Алтиной Турсунбайвна — д.мед.н., проф., керівник відділу гастроентерології Республіканського спеціалізованого науково-практичного центру педіатрії Республіки Узбекистан. Адреса: м. Ташкент, вул. Чимбай, 2, пр. Талант, 3.

Стаття надійшла до редакції 05.08.2020 р., прийнята до друку 7.11.2020 р.