

## ГЕНЕТИКА

# Распространенность генетических маркеров целиакии в различных популяциях

Янкина Г.Н.<sup>1</sup>, Кондратьева Е.И.<sup>2,3</sup>, Лошкова Е.В.<sup>2,3</sup><sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, (Московский тракт, 2, Томск, 634050, Россия)<sup>2</sup> Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Академика Каргина, д. 23, г. Мытищи, 141009, Московская область, Россия)<sup>3</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», (ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия)**Резюме**

Несмотря на то, что целиакия описано давно, роль генетических факторов и механизмов предрасположенности и/или резистентности к целиакии до настоящего времени окончательного не определена. Такие факторы, как наличие HLA (гетеродимеры DQ2 и DQ8) и глютена в качестве триггера необходимы, но не достаточны для реализации целиакии. Это утверждение подтверждают работы, показывающие, что целиакия диагностировалась у пациентов без присутствия каких-либо признанных факторов риска.

Долгое время считалось, что целиакия редко встречается в Азии, но несколько исследований, опубликованных в течение двух последних десятилетий, показали, что Ц выявляется и столь же широко распространена на Индийском субконтиненте и Ближнем Востоке, как

и в западных странах. Среди стран Дальнего Востока сообщения о Ц особенно редки как в Корее, так и в Японии, однако выявляемость случаев заболевания в этих странах неуклонно растет. Крайне интересен анализ распространенности HLA-гаплотипов в популяции японцев, как примера, «неклассической» популяции, в которой частоты могут не соответствовать тем частотам, которые описаны для Западной Европы. Таким образом, увеличение количества полногеномных исследований, размеров выборки позволяет не только нанести на генетическую карту целиакии новые регионы предрасположенности, но и новые генетические варианты уже известных генов, а также новые гены, что в свою очередь позволяет выявлять, детализировать уже известные механизмы развития и прогрессирования заболевания на пути к его терапии.

**Ключевые слова:** целиакия, HLA-гаплотипы, не-*HLA*-гены, рефрактерная целиакия, серонегативная целиакия**Для цитирования:** Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В. Распространенность генетических маркеров целиакии в различных популяциях. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(3):27–39. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-3-27-39

## GENETICS

## Prevalence of genetic markers of celiac disease in different populations

G.N. Yankina<sup>1</sup>, E.I. Kondratieva<sup>2,3</sup>, E.V. Loshkova<sup>2,3</sup><sup>1</sup> Siberian state medical University, (2, Moscow trakt, Tomsk, 634050, Russia)<sup>2</sup> Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, (Vld. 24A – 1, Comintern str., Mytishchi, 141009, Moscow Region, Russia)<sup>3</sup> Federal state budgetary scientific institution Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov, (1, Moscvorechye, Moscow, 115522, Russia)**Информация об авторах / Information about authors**

Янкина Галина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования; заместитель директора

✉ Лошкова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета; старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний; e-mail: loshkova.ev@ssmu.ru

**Конфликт интересов**

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Galina N. Yankina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0001-5792-2012

Elena I. Kondratieva, Doctor of Medical Sciences, Professor and Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetic and Respiratory Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education; ORCID: 0000-0001-6395-0407

✉ Elena V. Loshkova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics; Senior Researcher at the Department of Hereditary and Metabolic Diseases; ORCID: 0000-0002-3043-8674; e-mail: loshkova.ev@ssmu.ru

**Conflict of interests**

The author declare that there is no conflict of interest.

**Summary**

Despite the fact that celiac disease has been described for a long time, the role of genetic factors and mechanisms of predisposition and/or resistance to celiac disease has not yet been fully determined. Factors such as the presence of HLA (heterodimers of DQ2 and DQ8) and gluten as a trigger are necessary but not sufficient for the development of celiac disease. This statement is supported by studies showing that celiac disease has been diagnosed in patients without the presence of any recognized risk factors. For a long time, celiac disease was considered rare in Asia, but several studies published over the past two decades have shown that CD is detected and as widespread in the Indian subcontinent and the Middle East as in Western countries. Among the Far Eastern

countries, reports of CD are particularly rare in both Korea and Japan, but the incidence of the disease in these countries is steadily increasing. Of great interest is the analysis of the prevalence of HLA haplotypes in the Japanese population, as an example of a “non-classical” population, in which the frequencies may not correspond to those described for Western Europe. Thus, an increase in the number of genome-wide studies and sample sizes allows not only to map new regions of predisposition to the genetic map of celiac disease, but also new genetic variants of already known genes, as well as new genes, which in turn allows us to identify and detail already known mechanisms of development and progression of the disease on the way to its therapy.

**Key words:** celiac disease, HLA haplotypes, non-HLA genes, refractory celiac disease, seronegative celiac disease

**For citation:** G.N. Yankina, E.I. Kondratieva, E.V. Loshkova. Prevalence of genetic markers of celiac disease in different populations. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(3):27–39. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-3-27–39

**Н**есмотря на то, что целиакия описана давно, роль генетических факторов и механизмов предрасположенности и/или резистентности к целиакии до настоящего времени окончательного не определена. Такие факторы, как наличие HLA (гетеродимеры DQ2 и DQ8) и глютена в качестве триггера необходимы, но не достаточны для реализации целиакии. Это утверждение подтверждают работы, показывающие, что целиакия диагностировалась у пациентов без присутствия каких-либо признанных факторов риска.

В настоящее время Ц распространена по всему миру [3, 4]. Общая распространенность Ц среди населения во многих странах колеблется от 0,5% до 2%, в среднем около 1% [3, 4]. Частота выявляемости целиакии увеличивается. Так распространенность Ц в Финляндии повысилась с 1,05% до 1,99% за период с 1978–1980 гг. до в 2000–2001 гг. о чем свидетельствуют ретроспективные исследования [5]. Частота целиакии в Америке увеличивается приблизительно в два раза за каждые 15 лет утверждают американские ученые. [6]. Считается, что глобальное распространение целиакии происходит параллельно распределению генотипов HLA, чувствительных к Ц, при условии, что популяция также подвергается воздействию глютена [7].

В 1989 году молекулярные методы HLA-типирования подтвердили ассоциацию с целиакией DQ2, DQ8 гетеродимеров HLA класса II [1–4]. HLA-антигены тканевой совместимости (синоним: главный комплекс гистосовместимости) – белки, расположенные на поверхности большинства клеток, которые выполняют роль «индикаторов», это возможность организма распознавать собственные и чужие клетки (бактерии, вирусы, раковые клетки и т.д.) и при необходимости запускать иммунный ответ, обеспечивающий выработку специфических антител. Синтез белков HLA-системы определяется генами главного комплекса гистосовместимости, которые расположены на коротком плече 6-й хромосомы. Выделяют два основных класса генов главного комплекса гистосовместимости:

I класс включает гены локусов A, B, C, II класс – D-область (сублокусы DR, DP, DQ). HLA-антигены I класса представлены на поверхности практически всех клеток организма, в то время как HLA-антигены II класса выражены преимущественно на клетках иммунной системы, макрофагах, эпителиальных клетках.

Роль молекул главного комплекса гистосовместимости в патогенезе целиакии обусловлена их участием в процессе презентации антигенов Т-клеткам. Для развития патологического процесса в СOTK в ответ на употребление глютена пептиды глиадина должны быть предварительно экспрессированы на поверхности антигенпрезентирующих клеток с последующей активацией Т-лимфоцитов [8, 9].

При этом, именно молекулы HLA-DQ2 и HLA-DQ8 способны образовывать наиболее прочную связь с определенными эпитопами пептидов, поддерживая стойкую иммунопатологическую реакцию. В основе иммунологического механизма развития целиакии лежит сенсibilизация глиадином, вследствие чего эпителий кишечника становится мишенью для иммунопатологического процесса. В результате иммунопатологического процесса развивается аутоиммунное воспаление в стенке кишечника, что, в конечном итоге, приводит к атрофии ворсинок кишечника и углублению крипт, т.н. гиперрегенераторная атрофия. Атрофия СOTK при целиакии сопровождается снижением активности ферментов щеточной каймы энтероцитов, играющих ключевую роль в процессе переваривания и всасывания многих нутриентов [10].

В патогенезе целиакии участвуют такие гены второго класса HLA-системы, как HLA-DR3DQ2, DR5DQ2, DR7DQ2 и DR4DQ8. Изучение процессов связывания пептидов с HLA-молекулами выявило, что молекулы HLA-DQ2 и HLA-DQ8 связывают неодинаковое количество глютенных пептидов. Установлено, что молекулы HLA-DQ2 связывают больше пептидов глютена, чем HLA-DQ8-молекулы. Именно это различие, как было показано, определяет разный риск развития глютенной энтеропатии [11].

**HLA-DQ2 и DQ8 гены предрасположенности к целиакии**

Генетическая основа Ц и участие в иммунопатогенезе генов HLA-системы и не-HLA зависимых генов прочно доказана [12]. Продемонстрирована высокая частота

встречаемости Ц в семьях и тесная связь с локусами HLA DQ2 и/или DQ8 [13–15]. HLA-DQ2 представляет собой гетеродимер, кодируемый разными генами DQA1 (α-цепь)

и DQB1 ( $\beta$ -цепь). DQA1\*0501 и DQB1\*0201 составляют DQ2.5, а DQA1\*0201 и DQB1\*0202 составляют DQ2.2 [8, 16].

Комплекс DQ2.5 и антигенпрезентирующие клетки (APC – antigen-presenting cells) обладают более высокой стабильностью связанных пептидов и более длительным представлением глютена, чем комплекс DQ2.2+APC. Такие различия в стабильности связаны с риском развития Ц. Таким образом, люди с гаплотипом DQ2.5 имеют более высокий риск развития Ц, чем люди с DQ2 [8]. Гетеродимер DQ2.5 является наиболее важным гетеродимером при Ц и присутствует примерно у 90% пациентов [3] и может кодироваться либо в цис-, либо в транс-конфигурациях гена, обе из которых связаны с Ц [8, 17].

### Встречаемость HLA-DQ2 и/или DQ8 в популяциях стран Дальнего Востока

Частота DQ2 в популяциях западноевропейской европеоидной расы оценивается в 20–30%, при этом относительно высокая частота встречается в Северной и Западной Африке, на Ближнем Востоке и в Центральной Азии [19]. Частота DQ2 варьирует в зависимости от региона, снижаясь с запада на восток и становясь реже в Юго-Восточной Азии и Японии, чем в западных регионах [19]. Зарегистрированная частота DQ2 составляет менее 5% в Японии, Южной Корее, Филиппинах и Индонезии; 5–20% в Китае, Монголии, Сингапуре, Тайване, Таиланде и Вьетнаме; и >20% в Пакистане, Иране,

Распространенность DQ2/DQ8 в общей популяции составляет 30–40%, и лишь около 3% носителей заболевают Ц [18]. Распространенность DQ2/DQ8 выше у пациентов с Ц, чем в общей популяции: более 99% пациентов с Ц являются носителями DQ2 ( $\geq 90\%$ ) и/или DQ8 (5%) [3]. Хотя наличие генотипов DQ2/DQ8 важно для развития заболевания, одного этого недостаточно, и в дополнение к факторам окружающей среды должны быть задействованы и другие гены в локусах, не относящихся к HLA. На DQ2/DQ8 приходится 35% генетической предрасположенности к развитию целиакии, а на гены, не относящиеся к HLA, приходится около 65% генетической предрасположенности к данному заболеванию [18].

Израиле и Саудовской Аравии [19]. DQ8 распределены равномерно по всему миру и не имеют географических особенностей. Если ориентироваться на страны Дальнего Востока, то частота носителей DQ8 в Японии составляет 8–10%, что аналогично западным странам [20, 21]. Однако частота DQ2 в Японии чрезвычайно низка и составляет 0,3–0,6% [21]. Установлено, что частота DQ8 в Южной Корее составляет 5–20% [22]. Сообщается, что распространенность DQ8 составляет 8% в Китае [23], но 20–25% в северо-западных регионах с некитайскими меньшинствами [24].

### Целиакия в Азии и Японии

Систематический обзор и метаанализ популяционных исследований, включавших 275 818 респондентов, показал, что общая серологическая распространенность Ц среди населения составила 1,4%, а распространенность Ц по результатам выполненной биопсии составила 0,7% [25] (табл. 1).

Долгое время считалось, что Ц редко встречается в Азии, но несколько исследований, опубликованных в течение двух последних десятилетий, показали, что Ц выявляется и столь же широко распространена на Индийском субконтиненте и Ближнем Востоке, как и в западных странах [26, 27]. Среди стран Дальнего Востока сообщения о Ц особенно редки как в Корее, так и в Японии, однако выявляемость случаев заболевания в этих странах неуклонно растет (табл. 2) [24, 25, 28, 29].

Серологическая распространенность Ц в Азии составляет 1,8%, а распространенность по результатам биопсии – 0,6% [25] (табл. 1).

Дальнейший анализ по результатам серологической распространенности и распространенности Ц по результатам биопсии в Азии, проведенный Ashtari и соавторами на основании данных из 11 азиатских стран: Турции, Индии, Ирана, Израиля, Саудовской Аравии, Арабских Эмиратов, Кувейта, Омана, Малайзии, Китая и Японии, позволил выявить определенные закономерности. Основываясь на полученных результатах, исследователи разделили эти страны на три географических региона: Ближний Восток (Иран, Израиль, Саудовская Аравия, Арабские Эмираты, Кувейт, Оман и Турция), Южная Азия (Индия и Малайзия) и Восточная Азия (Китай и Япония). Серологическая распространенность в регионах была следующей: Ближний Восток (1,4%), Южная Азия (1,2%) и Восточная Азия (0,06%) (таблица 1). Распространенность по результатам биопсии среди населения Ближнего Востока составила 0,59%,

0,87% в Южной Азии и 0,05% в Восточной Азии (табл. 1). Азиатские страны с более высокой распространенностью Ц по результатам биопсии включали Индию (0,3–1,4%), Израиль (0,6–0,7%), Турцию (0,3–0,5%), а также регионы Центральной и Западной Азии [25, 26].

Среди дальневосточных стран, таких как Китай, Корея и Япония, больше всего сообщений о случаях Ц было опубликовано из Китая, чем из других стран. Хотя в Восточной Азии распространенность Ц ниже, чем в других азиатских странах, в настоящее время публикуются исследования, согласно которым в Китае распространенность аналогична распространенности в Европе и США [29]. В Китае серопозитивность и распространенность по результатам биопсии составляют 1,27% и 0,35% среди этнических групп в Синьцзян-Уйгурском автономном районе [30]. Сравнивая распространенность Ц среди китайцев, живущих в городских и сельских районах, можно

Таблица 1. Распространенность целиакии на различных континентах

Распространенность	Серопозитивность	По результатам биопсии
Общая	1.4% (95% CI 1.1–1.7)	0.7% (95% CI 0.5–0.9)
<b>По континентам</b>		
Европа	1.3% (95% CI 1.1–1.5)	0.8% (95% CI 0.6–1.1)
Северная Америка <sup>a</sup>	1.4% (95% CI 0.7–2.2)	0.5%
Южная Америка	1.3% (95% CI 0.5–2.5)	0.4% (95% CI 0.1–0.6)
Африка <sup>a</sup>	1.1% (95% CI 0.4–2.2)	0.5% (95% CI 0.2–0.9)
Океания <sup>a</sup>	1.4% (95% CI 1.1–1.8)	0.8% (95% CI 0.2–1.7)
Азия	1.8% (95% CI 1–2.9)	0.6% (95% CI 0.4–0.8)
<b>Азиатские регионы</b>		
Ближний Восток <sup>b</sup>	1.47% (95% CI 0.9–2.1%)	0.59% (95% CI 0.4–0.7%)
Южная Азия <sup>b</sup>	1.25% (95% CI 0.6–2.5%)	0.87% (95% CI 0.4–1.5%)
Восточная Азия <sup>b</sup>	0.06% (95% CI 0.03–0.09%)	0.05% (95% CI 0.00–0.2%)

Таблица 2.

Клинико-серологическая и генетическая характеристика целиакии в Японии

Примечание:

<sup>a</sup> Iwamoto et al. [35], <sup>b</sup> Miyagi [36], <sup>c</sup> Hayashida et al. [37], <sup>d</sup> Fujisawa et al. [38], <sup>e</sup> Fukunaga et al. [39], <sup>f</sup> Hiraga et al. [40], <sup>g</sup> Fukunaga et al. [34], <sup>h</sup> Sato et al. [41], <sup>i</sup> Baba et al. [42], <sup>j</sup> Nakazawa et al. [43], <sup>k</sup> Kishi et al. [44], <sup>m</sup> Makishima et al. [45], <sup>l</sup> Yasuoka et al. [46], <sup>n</sup> Makishima et al. [47]. GFD: Gluten-free diet, EATL – T-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (enteropathy associated T-cell lymphoma), UC: ulcerative colitis, NA (not available) – нет данных.

Случай, №	Год публикации	Возраст, лет	Пол	Симптомы	HLA Haplotypes	Серологические исследования (ед/мл)				Биопсия (Marsh)	Ассоциированные состояния	Улучшение на БГД	Классификация
						tTG — IgA	EMA — IgA	AGA — IgG	AGA — IgA				
1 <sup>a</sup>	2022	47	М	Диарея Потеря веса Мальнутриция Отеки	DQ2/DQ8	>100	NA	NA	NA	3c	Рак желудка	+	Классическая
2 <sup>b</sup>	2021	68	М	Диарея Потеря веса Мальнутриция	DQ2/ DQ8-отрицателен	-	—	+	+	3	Лимфома Язвенный колит	+	Классическая
3 <sup>c</sup>	2021	60	Ж	Диарея Боли в животе Тошнота Мальнутриция	DQ6	-	NA	NA	-	3b	-	+	Классическая
4 <sup>d</sup>	2021	37	Ж	Диарея Недомогание Цитолиз	Q4/DQ6	5	NA	10	38	3b	-	+	Неклассическая
5 <sup>e</sup>	2020	38	М	Бессимптомный	NA	13.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Потенциальная
6 <sup>e</sup>	2020	56	М	Бессимптомный	NA	11.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Потенциальная
7 <sup>e</sup>	2020	90	М	Бессимптомный	NA	13.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Потенциальная
8 <sup>e</sup>	2020	77	Ж	Бессимптомный	NA	12.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Потенциальная
9 <sup>f</sup>	2019	45	М	Диарея Недомогание Похудение	DQ2	25	NA	NA	NA	3	Лимфома Язвенный колит	+	Классическая
10 <sup>g</sup>	2018	66	М	Диарея	DQ4/6	12.9	-	NA	NA	3b	NA	NA	Неклассическая
11 <sup>g</sup>	2018	72	М	Диарея	DQ6/7	29.8	-	NA	NA	3c	-	+	Неклассическая
12 <sup>g</sup>	2018	58	М	Бессимптомный	DQ6/8	11.4	-	NA	NA	0	NA	NA	Потенциальная
13 <sup>g</sup>	2018	56	М	Бессимптомный	DQ7/9	20.6	-	NA	NA	0	NA	NA	Потенциальная
14 <sup>g</sup>	2018	52	М	Бессимптомный	DQ6/9	10.1	-	NA	NA	0	NA	NA	Потенциальная
15 <sup>h</sup>	2017	52	Ж	Диарея Судороги Атаксия Нейропатия Остеопороз	NA	NA	NA	22.7	6.9	3	NA	+	Неклассическая
16 <sup>i</sup>	2015	60's	М	Диарея Боль в животе Рвота	DQ8	-	NA	NA	NA	3	-	+	Неклассическая
17 <sup>j</sup>	2014	54	М	Диарея	NA	75.9	NA	NA	NA	3	Злокачественная лимфома	+	Неклассическая
18 <sup>j</sup>	2014	65	М	Диарея Анемия	NA	52.3	NA	NA	NA	3	Злокачественная лимфома	+	Неклассическая
19 <sup>j</sup>	2014	32	М	Диарея	NA	38.5	NA	NA	NA	3	Злокачественная лимфома	NA	Потенциальная
20 <sup>j</sup>	2014	54	М	Бессимптомный	NA	12.5	NA	NA	NA	3	Злокачественная лимфома	NA	Субклиническая
21 <sup>j</sup>	2014	67	М	Диарея	NA	10.5	NA	NA	NA	3	Злокачественная лимфома	NA	Неклассическая
22 <sup>j</sup>	2014	27	Ж	Бессимптомный	NA	21.7	NA	NA	NA	3	-	NA	Субклиническая
23 <sup>j</sup>	2014	70	М	Бессимптомный	NA	17.2	NA	NA	NA	3	Злокачественная лимфома	NA	Субклиническая
24 <sup>k</sup>	2014	60's	Ж	Диарея Похудение ЖДА	DQ6/6	-	NA	-	-	3	Злокачественная лимфома	+	Неклассическая
25 <sup>m</sup>	2008	68	М	Диарея Похудение Отеки Мальнутриция	NA	38.2	NA	NA	NA	2 or 3	Злокачественная лимфома	+	Классическая
26 <sup>l</sup>	2007	63	Ж	Диарея Тошнота Анемия	NA	NA	NA	NA	NA	3	EATL	NA	Неклассическая
27 <sup>n</sup>	2006	65	М	Диарея Отеки ЖДА	DQ6	52.3	NA	NA	NA	3	EATL	+	Неклассическая

увидеть большую разницу. Распространенность в три раза выше в сельской местности, вероятно, в связи с высоким потреблением пшеницы, по сравнению с городскими районами [30]. В отличие от Китая, сообщений из Южной Кореи и Японии немного. Действительно, в Южной Корее зарегистрировано только три случая Ц [31, 32, 33].

### Клинико-серологическая и генетическая характеристика целиакии в Японии

В Японии эпидемиологическая частота Ц крайне низка [24]. Fukunaga и соавт. описали только два случая Ц, выявленной по данным биопсии среди 2055 обследованных, включая 2008 человек без симптомов и 47 респондентов, жалующихся на хронические абдоминальные симптомы, что соответствует распространенности <0,1% [34]. Та же исследовательская группа сообщила, что уровень серопозитивных результатов (на основе антител tTg  $\geq 10$  ед/мл) составил 0,19% у 2055 взрослых японцев, протестированных в период 2008–2013 гг. [34].

В доступной литературе описано лишь 27 случаев Ц и серопозитивности в Японии [34–46]. Анализ клинических особенностей позволяет обратить внимание на позднюю диагностику заболевания как среди мужчин, так и среди

### Распространенность HLA- гаплотипов в Японии

Из 27 случаев Ц и серопозитивности, зарегистрированных в Японии, HLA-типирование было проведено 13 пациентам, из которых 9 (приблизительно 70%) были DQ2/DQ8-отрицательными (табл. 2). В редких случаях пациент с диагнозом Ц не имеет ни гетеродимера DQ2, ни гетеродимера DQ8. Три крупномасштабных исследования, проведенных в Европе, США и Италии показали, что распространенность результатов отрицательного тестирования на DQ2/DQ8 у пациентов с Ц колебалась от 0,16% до 2% [47–49]. Проведено несколько исследований по определению риска развития Ц, связанного с наличием генотипов HLA-DQ. Так, Almeida и соавт. обнаружили, что риски, связанные с генотипами DQ2.5/DQ2.5, DQ2.5/DQ2.2 и DQ2.5/DQ8 в бразильской популяции, составляли 1:7, 1:10 и 1:19 соответственно. Риск, связанный с отсутствием DQ2.2, DQ2.5, DQ8, составлял 1:3014 [50]. Исследования, проведенные в Италии и Сирии, подчеркивают, что DQ2 и DQ8 связаны с наибольшим риском развития Ц, хотя риски, связанные с конкретными генотипом, несколько

### Распространенность HLA-гаплотипов в Казахстане

В работе Шариповой М.Н. на примере популяции детей города Алматы изучались клинико-эпидемиологические и генетические особенности Ц. Город Алматы является крупным мегаполисом Республики Казахстан, с относительно большим количеством детей и активной миграцией населения, что позволяет считать его «отражением» в целом демографической ситуации в стране.

Проведено типирование генов HLA-DRB1 (13 аллелей), HLA-DQA1 (8 аллелей) и HLA-DQB1 (12 аллелей) у 72 больных Ц казахской национальности (31 ребенок с типичными проявлениями, длительное время наблюдавшийся в отделении гастроэнтерологии НЦП и ДХ и 41 ребенок со стертой формой, выявленные при эпидемиологическом исследовании); группу сравнения составили 28 здоровых детей-казахов.

Choi и соавт. сообщают, что 1 из 76 корейцев, прошедших тесты на антитела к тканевой трансглутаминазе (тТГ) за последние 9 лет, имел положительные результаты тестов, однако не всем серопозитивным пациентам была выполнена биопсия, поэтому об истинной распространенности Ц судить сложно [28].

женщин, также примечательно, что большая часть случаев целиакии выявлена у пациентов с тяжелым поражением ЖКТ, преимущественно онкологических заболеваний, в частности, рака желудка, злокачественной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией. В мировой литературе традиционно обсуждается поздняя диагностика Ц как один из основных факторов реализации онкологических заболеваний ЖКТ.

Крайне интересен анализ распространенности HLA-гаплотипов в популяции японцев, как примера, «неклассической» популяции, в которой частоты могут не соответствовать, тем частотам, которые описаны для Западной Европы. В таблице 2 представлена клинико-серологическая и генетическая характеристика японских пациентов с Ц.

различаются [51, 52]. Среди пациентов с Ц на юге Италии отрицательный результат по DQ2/DQ8 (38%) встречался значительно чаще, чем положительный (24%), среди DQ2/DQ8-негативных пациентов гаплотип DQ7 оказался одним из наиболее распространенных [53]. Гаплотип HLA-DQA1\*03-DQB1\*03:03 (HLA-DQ9.3), который распространен в китайской популяции, но гораздо в меньшей степени у европеоидов, является генетическим фактором, связанным с восприимчивостью к Ц в Китае [54]. В Японии во многих случаях Ц отсутствовал как DQ2, так и DQ8, и примерно 80% пациентов с отрицательным результатом на DQ2/DQ8 имели DQ6 (табл. 2).

Действительно, среди стран Дальнего Востока сообщения о Ц являются особенно редкими как в Корею, так и в Японию. Однако благодаря всемирному признанию распространенности Ц и достижениям в методах её диагностики, количество сообщений о случаях заболевания увеличилось во всем мире, в том числе, в Японии и Южной Корею [34–46, 55, 56, 57].

В исследовании выявлены особенности аллельного полиморфизма HLA II класса. Так, в основной группе по сравнению с контрольной достоверно чаще выявлялся аллель DRB 1\*10 (соответственно 15,3 $\pm$ 4,2% и 3,6 $\pm$ 3,5%;  $p < 0,01$ ). Частота совместной встречаемости аллелей DQA1\*0501 и DQB1\*0201 у детей с Ц и здоровых составила соответственно 26,4 $\pm$ 5,2% и 0 $\pm$ 3,3% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, Ц у детей казахской национальности характеризуется наличием, кроме общеизвестных аллелей, ассоциированных с данной патологией, также DRB 1\*10. Сравнительный анализ частоты экспрессии выявленных специфичностей DRB 1\*10, DQA1\*0501, DQB1\*0201, а также гетеродимера DQ8 в зависимости от клинического течения заболевания достоверных различий не выявил и встречался с одинаковой частотой как при типичной, так и атипичной формах Ц ( $p > 0,05$ ) [58].

### Распространенность HLA-гаплотипов в Узбекистане

Обследование 54 детей с Ц от 1 до 14 лет (средний возраст 7,3±1,9 года) и 109 респондентов контрольной группы показало, что у 48 (88,8%) из 54 исследованных были выявлены гаплотипы DQ2 и DQ8, ассоциированные с Ц. Гаплотипы только с DQ2 и DQ8 были обнаружены у 19 (39,5%) и 7 (14,5%) соответственно. DQ2 из 48 детей был обнаружен у 18 (37,5%) детей в транс-позиции, у 2 (4,1%) – в виде двух копий димеров DQ2 и в 1 (2%) случае в сочетании с DQ8. Лишь в одном случае (2%) DQ8 был обнаружен в виде двух копий димеров DQ8. Частота встречаемости аллелей HLA-DRB1\*07 и \*13 была достоверно выше, чем в контрольной группе. Количество

гаплотипов (DQA1\*0501-DQB1\*0201) составило 36 (75%). Авторы исследования делают вывод о том, что предрасположенность к целиакии у детей узбекской популяции связана 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 влияние при реализации целиакии у детей узбекской популяции. Выявлена высокая частота носительства гаплотипа DRB1\*13 – HLA-DQA1\*0501 и DQB1\*0201 (тип DQ2) у узбеков (75%), что требует более тщательного популяционно-генетического исследования узбекской популяции [59].

### Распространенность HLA-гаплотипов в России

Одно из последних исследований, проведенных на территории РФ с включением 275 детей с целиакией показало, что HLA-DQ2/DQ8-аллели были выявлены у 274 детей (99,6%), при этом у 86,9% пациентов в генотипе была определена молекула DQ2, у 12,7% – молекула DQ8. Среди 239 DQ2-положительных пациентов 33,5% были DQ2-гомозиготными. Остальные DQ2-положительные пациенты имели следующее распределение аллелей HLA-DR-DQ: DR3-DQ2/DR5-DQ7 – 8,7%, DR7-DQ2/DR5-DQ7 – 13,4%, DR3-DQ2/DRx-DQx – 22,2%, DR7-DQ2/DRx-DQx – 2,2%. У пяти детей была определена неполная молекула DQ2, представленная аллелем DQA1\*0501, при этом у четырех пациентов DQA1\*501 был связан с аллелем DQB1\*0301 с формированием молекулы DR5-DQ7 [60]. Однако несколькими годами ранее в популяции пациентов с целиакией на территории Западной Сибири, частоты

классических HLA-DQ2/DQ8-аллелей были значительно ниже. Так, в томской популяции больных целиакией носителями предрасполагающих аллелей гена *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8* оказались 77,6% больных (в краснодарской популяции – 48,1%). Генотип DQ2 (DQA1\*0501, DQB1\*0201) и отдельные его аллели выявлены у 56,6%, генотип DQ8 – (DQA1\*0301, DQB1\*0302) и отдельные его аллели – 21,0% больных томской популяции, установлены новые предрасполагающие (HLA-DRB1\*09, HLA-DQB1\*0303) и протективные (HLA-DQA1\*0201 и HLA-DQB1\*0301) аллели [61].

Таким образом, совершенно ясна потребность в проведении дальнейших исследований и накопление большего количества случаев, чтобы определять, существующие во многих других популяциях уникальные гены предрасположенности к целиакии, будь то, японская, корейская, китайская популяции и многие другие.

### Не-HLA-гены, связанные с реализацией целиакии

Существующие значительные географические различия в распространенности целиакии невозможно объяснить только ассоциацией с HLA гаплотипами, поэтому в течение нескольких десятилетий исследовательский взгляд обращается в сторону изучения не-HLA генов предрасположенности к этому заболеванию. На сегодняшний день описано более 40 локусов за пределами HLA региона связанных с целиакией [62].

Интересны результаты одного из крупнейших исследований, включившего 424 788 новорожденных из США и Европы, а также родственников первой степени родства с диабетом 1 типа. Авторы проанализировали роль HLA генов и генов, не относящихся к HLA и их связь с продукцией аутоантител к тканевой трансглутаминазе (tTGA) и реализацией целиакии. Из всех включенных в исследование 21 589 были носителями 1 из 9 генотипов HLA, связанных с повышенным риском развития диабета 1 типа и целиакии. Кроме того, ученые наблюдали за 8676 детьми в ходе 15-летнего проспективного исследования. Исследователи обнаружили 54 однонуклеотидных полиморфизма (SNP)

в 5 генах, связанных с целиакией (*TAGAP HR* (hazard ratios, отношение риска) = 1,59, *IL18R1 HR* = 1,45, *RGS21 HR* = 2,23, *PLEK HR* = 2,64 и *CCR9 HR* = 1,40). За пределами регионов, ранее связанных с целиакией, было идентифицировано ещё 10 SNP в 8 регионах, которые также могли быть связаны с заболеванием (PKIA, rs117128341, HR = 2,8), (PFKFB3, rs117139146, HR = 4,9), особенно высокий риск реализации заболевания был характерен для пациентов из Швеции. Анализ связи серопозитивности к tTGA и не-HLA генов выявил 29 SNP в 2 регионах, ранее связанных с целиакией (CTLA4, HR = 0,76 и LPP, HR = 0,80) и 6 SNP в 5 регионах, ранее не ассоциировавшихся с целиакией (табл. 3, 4).

Таким образом, в результате проведения одного из крупнейших исследований с генетическим анализом большой международной когорты детей, были выявлены связи между развитием целиакии с 5 регионами, не связанными с HLA, ранее уже описанными, как связанные с реализацией целиакии и 8 регионами, ранее не связанными с целиакией. Кроме того, было определено 5 регионов, связанных с реализацией серопозитивности tTGA [62].

### Анализ транскриптома не-HLA генов при целиакии

Значительный интерес представляют полногеномные исследования, посвященные анализу транскриптома как таковые, и еще больший интерес имеют исследования, проведенные на тканях, клеточных культурах, биоптатах, в которых можно проследить экспрессию генов и экстраполировать полученные данные *in vivo*.

Так, Dotsenko V. и соавторы провели полногеномный транскриптомный анализ слизистой оболочки кишечника у пациентов с целиакией, находящихся на безглютеновой диете и после провокации глютеном [63]. Исследовались биоптаты 15 пациентов с целиакией, соблюдавших строгую длительную безглютеновую диету (БГД) до и после

Таблица 3.

Ассоциации серопозитивности при целиакии с ранее известными не-HLA генами

Примечание:

CHR: хромосома; BP: позиция базовой пары (NCBI 36.3); MAF: частота минорных аллелей; HRCD: соотношение рисков при анализе целиакии; HRtTGA: коэффициент риска при анализе tTGA. P-значения < 10<sup>-4</sup> выделены жирным шрифтом. аДанные для SNP с наименьшим значением р представлены для каждого региона. bHR и значение р скорректированы с учетом семейного анамнеза целиакии, генотипа HLA-DR-DQ, пола, HLA-DPB1, стратификации населения (наследственной гетерогенности) и страны проживания.

SNP <sup>a</sup>	CHR	BP	MAF	HR Ц	P-value <sup>b</sup> Ц	HR tTGA	P-value <sup>b</sup> tTGA	SNPS (P<10 <sup>-4</sup> )	Ближайший ген
rs1936670	1	190598185	0.02	2.23	<b>5.10×10<sup>-5</sup></b>	1.36	0.038	1	<i>RGS21</i>
rs4851575	2	102391635	0.24	1.45	<b>5.69×10<sup>-5</sup></b>	1.16	0.014	49	<i>IL18R1, IL18RAP</i>
rs114569351	2	68520426	0.02	2.64	<b>4.19×10<sup>-5</sup></b>	1.73	0.002	1	<i>PLEK, FBXO48</i>
rs12493471	3	45926682	0.36	1.40	<b>6.36×10<sup>-5</sup></b>	1.09	0.098	1	<i>CCR9, LZTFL1, CXCR6</i>
rs1054091	6	159389500	0.17	1.59	<b>5.81×10<sup>-6</sup></b>	1.22	0.004	2	<i>RSPH3, TAGAP</i>
rs12990970	2	204408934	0.38	0.82	0.027	0.76	<b>1.26×10<sup>-6</sup></b>	21	<i>NPM1P33, CTLA4</i>
rs11709472	3	189560280	0.45	0.82	0.019	0.80	<b>2.75×10<sup>-5</sup></b>	8	<i>LPP</i>

Таблица 4.

Впервые описанные ассоциации серопозитивности при целиакии с не-HLA генами

Примечание:

CHR: хромосома; BP: позиция базовой пары (NCBI 36.3); MAF: частота минорных аллелей; HRCD: соотношение рисков при анализе целиакии; HRtTGA: коэффициент риска при анализе tTGA. P-значения < 10<sup>-4</sup> выделены жирным шрифтом. А данные для SNP с наименьшим значением р представлены для каждого региона. bHR и значение р скорректированы с учетом семейного анамнеза целиакии, генотипа HLA-DR-DQ, пола, HLA-DPB1, стратификации населения (наследственной гетерогенности) и страны проживания.

SNP <sup>a</sup>	CHR	BP	MAF	HR Ц	P-value <sup>b</sup> Ц	HR tTGA	P-value <sup>b</sup> tTGA	SNPS (P<10 <sup>-4</sup> )	Ближайший ген
rs72704176	1	153692482	0.02	2.26	<b>7.42×10<sup>-5</sup></b>	1.31	0.085	1	<i>ASH1L</i>
rs3771689	2	159930048	0.14	0.56	<b>9.27×10<sup>-5</sup></b>	0.85	0.037	2	<i>BAZZB</i>
rs13014907	2	185781851	0.01	2.46	<b>5.99×10<sup>-5</sup></b>	1.45	0.050	1	<i>ZNF804A</i>
rs11739460	5	149685099	0.40	1.41	<b>2.88×10<sup>-5</sup></b>	1.05	0.319	2	<i>TCOF1</i>
rs77532435	7	50641412	0.03	2.05	<b>4.82×10<sup>-5</sup></b>	1.38	0.015	1	<i>GRB10</i>
rs6967298	7	69652445	0.19	0.61	<b>9.42×10<sup>-5</sup></b>	0.90	0.137	1	<i>AUTS2</i>
rs61751041	7	107381421	0.02	2.23	<b>9.76×10<sup>-5</sup></b>	1.61	0.002	1	<i>LAMB1</i>
rs72717025	1	159736883	0.02	1.41	0.207	1.84	<b>9.61×10<sup>-5</sup></b>	1	<i>FCGR2A</i>
rs114157400	4	103154484	0.04	1.71	0.003	1.62	<b>8.43×10<sup>-5</sup></b>	2	<i>BANK1</i>
rs2409747	8	11115872	0.11	1.58	<b>9.28×10<sup>-5</sup></b>	1.37	<b>5.37×10<sup>-5</sup></b>	1	<i>XKR6</i>
rs117561283	12	66732860	0.03	1.96	0.002	1.81	<b>2.14×10<sup>-5</sup></b>	1	<i>IFNG</i>
rs8013918	14	74779319	0.45	0.85	0.066	0.80	<b>4.91×10<sup>-5</sup></b>	1	<i>FOS</i>

провокации глютена (ППГ), а также у 6 здоровых лиц контрольной группы (К). При сравнении контроля и пациентов на БГД было идентифицировано 167 дифференциально экспрессируемых генов, из которых экспрессия 117 генов была снижена и 50 генов повышена. При сравнении групп ППГ и БГД было идентифицировано 417 дифференциально экспрессируемых генов, из которых экспрессия 195 генов была снижена и 222 гена повышена. Пациенты с целиакией, находящиеся на БГД, не являются «здоровыми» людьми и гены, кодирующие белки для транспортировки небольших молекул, экспрессируются у них по-разному [64, 65, 66]. Например, было показано, что 24 гена-переносчика дифференциально экспрессировались в группе БГД и контроля, из них 22 гена имели пониженную экспрессию в группе пациентов на БГД, включая: ген *FLVCR1* (переносчик гема), ген *SLC46A1* (переносчик фолатов и гема), ген *ATP2B1* (переносчик кальция) и ген *SLC39A4* (переносчик цинка), что соответствует клиническим данным, поскольку было показано, что пациенты, получающие БГД, часто страдают от дефицита микроэлементов (табл. 5).

В дополнение к активации генов иммунного ответа, воздействие глютена индуцировало гиперактивную передачу wnt-сигналов (wnt-путь – один из важнейших молекулярных сигнальных путей, который регулирует эмбриональное

развитие и дифференцировку клеток) в кишечнике и, как следствие, экспрессию генов незрелых крипт, что приводило к пролиферации менее дифференцированного эпителия. Экспрессия генов в биоптатах в ответ на воздействие глютена коррелировала со степенью гистологического повреждения [63]. Дизайн представленного исследования на самом деле свидетельствует не только о включенности в патогенез и патофизиологию сотен не-HLA генов, но даёт возможность понимания на клеточном уровне процесса перехода от здоровья к болезни. Результаты показывают, что даже при строгом соблюдении БГД экспрессия генов отличается от здоровых индивидов, и, несмотря на то что пациенты считаются клинически здоровыми, у них обнаруживаются генетически детерминированные закономерности продолжающегося заболевания.

Еще один полногеномный анализ Graaf A. и коллег выявил 118 приоритетных генов в 50 регионах, связанных с целиакией. Анализ совместной экспрессии и путей этих генов показал связь с адаптивными и врожденными цитокиновыми сигнальными путями и путями активации Т-клеток [67]. Авторами было показано, что 41 из этих генов находится под контролем главного регулятора домена цинкового пальца TRAF-типа (TRAFD1), участвующего в передаче сигналов интерферона (IFN)γ и процессинге

Таблица 5.  
Примечание:  
ENSEMBL – база данных геномов позвоночных.

#	ENSEMBL Идентификационный номер	Символ	Функция	Кратность экспрессии	Ожидаемая доля ложных отклонений
<b>Поглощение и транспорт железа</b>					
1	ENSG00000072274	TFRC	доставка железа из трансферрина в клетку	0.54	.042
2	ENSG00000150991	UBC	убиквитинирование	-0.60	.034
3	ENSG00000162769	FLVCR1	транспортер гема	-0.65	.028
4	ENSG00000076351	SLC46A1	транспорт фолиевой кислоты, транспортер гема в энтероцитах двенадцатиперстной кишки	-0.85	.012
<b>Липидный и липопротеиновый гомеостаз</b>					
5	ENSG00000105699	LSR	связывает хиломикроны, ЛПНП и ЛПОНП в присутствии свободных жирных кислот и обеспечивает их последующее поглощение клетками	-0.61	.034
6	ENSG00000160179	ABCG1	катализирует эффлюкс фосфолипидов	-0.88	.015
7	ENSG00000060566	CREB3L3	транскрипционный фактор, участвующий в обмене холестерина и липидов	-0.90	.002
8	ENSG00000075239	ACAT1	катализирует аэробный процесс расщепления жирных кислот до ацетил-КоА	-0.56	.034
9	ENSG00000187288	CIDEC	способствует переносу липидов от меньших к более крупным липидным каплям	-0.87	.010
10	ENSG00000198668	CALM1	кальций-связывающий белок	-0.52	.032
11	ENSG00000138075	ABCG5	опосредует Mg <sup>2+</sup> - и АТФ-зависимый транспорт стероидов через клеточную мембрану	-0.71	.032
<b>Транспорт неорганических катионов/анионов и аминокислот/олигопептидов</b>					
12	ENSG00000123643	SLC36A1	pH-зависимый электрогенный переносчик небольших аминокислот, таких как глицин, аланин и пролин	-0.67	.032
13	ENSG00000174358	SLC6A19	опосредует резорбцию нейтральных аминокислот через апикальную мембрану эпителиальных клеток почек и кишечника	-0.74	.021
14	ENSG00000198668	CALM1	кальций-связывающий белок	-0.52	.032
15	ENSG00000141504	SAT2	катализирует ацетилирование полиаминов	-0.59	.034
16	ENSG00000064651	SLC12A2	опосредует реабсорбцию натрия и хлоридов	0.64	.032
<b>Ионный гомеостаз</b>					
17	ENSG00000070961	ATP2B1	транспортирует кальций из цитоплазмы во внеклеточное пространство	-0.54	.015
18	ENSG00000069849	ATP1B3	поддержание электрохимических градиентов ионов Na и K через плазматическую мембрану	-0.64	.015
19	ENSG00000198668	CALM1	кальций-связывающий белок	-0.52	.032
20	ENSG00000204308	RNF5	мембрано-связанная убиквитин-лигаза	-0.65	.045
<b>Транспорт желчных солей и органических кислот, ионов металлов и аминных соединений</b>					
21	ENSG00000196660	SLC30A10	транспортирует марганец	-0.56	.042
22	ENSG00000007216	SLC13A2	котранспортирует ионы натрия и дикарбоксилаты, такие как сукцинат и цитрат	-0.86	.015
23	ENSG00000174358	SLC6A19	опосредует резорбцию нейтральных аминокислот через апикальную мембрану эпителиальных клеток почек и кишечника	-0.74	.021
24	ENSG00000147804	SLC39A4	транспорт цинка	-0.78	.039

антигена МНС I. В дальнейшем исследователи провели эксперименты *in vitro* на линии моноцитарных клеток человека, которые подтвердили роль TRAFD1 как иммунорегулятора, участвующего в передаче сигналов IFN $\gamma$ , а также связь с процессингом антигена МНС I. Таким образом, исследование подтвердило роль адаптивного иммунитета при целиакии и выявило генетическую связь между целиакией и передачей сигналов IFN $\gamma$ , что может быть использовано в дальнейшем для разработки терапевтических мишеней.

Еще одно крупное исследование с полногеномным анализом выполненное Risaño-Ponce I и коллегами в крупной

когорте, включившей пациентов с целиакией (3925 случаев) и 4743 респондента контрольной группы из таких стран как Аргентина, Нидерланды, Испания, Италия, Ирландия и Польша, идентифицировало две новые значимые ассоциации в локусах: 12p13.31 и 22q13.1, включая гены *LTBR*, *CYTH4* и *RAC2*, играющих роль в регуляции сигнальных путей, опосредованных фактором некроза опухоли (TNF) и передачи сигналов киназы I- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B [68].

Не менее интересно по своему дизайну исследование с использованием искусственного интеллекта построения панелей генетической предрасположенности к целиакии [69]. Так, в работе Carreras J.и коллег был применен

анализ обогащения набора генов (GSEA) с использованием панели выявления аутоиммунных заболеваний и дополнительных панелей, таких как иммунный ответ и продемонстрированы наиболее значимые для целиакии гены: *STAT1*, *GBP1*, *IFNG*, *IRF1*, *RIPK2*, *CXCL10*, *CXCR6*, *BATF*, *ITGAL* и *GFI*. Кроме того, выявлены дополнительные генетические маркеры, имеющие отношение к патогенезу целиакии: *LAG3*, *MICB*, *RUNX3*, *CASP3*, *IL15RA*, *FASLG*, *CTLA4*, *IL10RA*, *GZMA*, *RGS1*, *IRF4*, *XBPI*, *CD69*, *NFKB1*, *BTLA*, *TIGIT*, *ICOS*, *CD86*, *ITGAX*, *CD274*, *TNFAIP3*, *MMP3*, *MIF*, *BTK* и *MYD88*.

В ходе этого исследования был проведен всесторонний анализ целиакии. Во-первых, анализ с помощью искусственного интеллекта предсказал и смоделировал целиакию, используя данные об экспрессии генов, в результате чего были выделены несколько патогенных генов кандидатов. Кроме того, были идентифицированы другие известные патогенные гены, что доказало обоснованность такого подхода к проверке концепции. Затем вклад одного из выделенных генетических маркеров был подтвержден на уровне белка с помощью иммуногистохимических исследований. *BTLA* был идентифицирован как продукт лимфоцитов, которые составляют часть хронического воспалительного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. Несмотря на наличие генетической предрасположенности и потребления глютена (глиаина), в большинстве случаев заболевание протекает латентно и гистологически нормально. Тем не менее, примерно в 1% случаев пациентам ставят диагноз на основании четких клинических симптомов и гистологических критериев [70]. Иммунологическая модель целиакии предполагает, что глютенспецифические CD4+T-клетки и цитотоксические интраэпителиальные T-лимфоциты (ИЭЛ) играют ключевую роль в её развитии [71], что определяется наличием антител против TG2 и атрофии ворсинок. TGFB, ретиноевая кислота (RA) и IL10, иммунорегуляторные молекулы слизистой оболочки, регулируют воспаление собственной пластинки слизистой оболочки, индуцируя выработку регуляторных T-лимфоцитов (Treg), процесс, регулируемый CD11C (ITGAX)-позитивными дендритными клетками (DC) [71]. Таким образом, количество Treg будет увеличиваться в ответ на подавление активации эффекторных механизмов, как врожденных, так и гуморальных, которые разрушают слизистую оболочку [72]. Кроме того, часть эпителиального повреждения опосредуется цитотоксическими IEL, которые экспрессируют активирующие рецепторы NK-клеток (опосредованные IL-15), которые распознают индуцированные стрессом и воспалением лиганды на эпителиальных клетках кишечника [71]. В исследовании Carreras J и соавт. целиакия характеризовалась повышенной экспрессией *BTLA* в собственной пластинке слизистой оболочки. У мышей с дефицитом *BTLA* наблюдаются повышенные реакции специфических антител и повышенная чувствительность к экспериментальному аутоиммунному энцефаломиелиту. Помимо *BTLA* в исследовании Carreras J и соавт. были отмечены и другие маркеры:

*CASP3*, каспаза-3, принадлежит к апоптотическому сигнальному процессу и отвечает за выполнение апоптоза. При целиакии апоптоз является важным механизмом атрофии эпителия и ворсинок [73].

*PRDM1*, белок 1 цинкового пальца домена PR, также известный как *BLIMP-1*, представляет собой фактор транскрипции, который опосредует функцию T- и NK-клеток при врожденных и адаптивных иммунных реакциях. Он также способствует созреванию B-лимфоцитов в клетки, секретирующие иммуноглобулин (плазматические клетки). Плазматические клетки играют важную роль в патогенезе целиакии и являются наиболее распространенными клетками, экспрессирующими глютенный пептид MHC [74].

*GZMB*, гранзим B, представляет собой протеазу, присутствующую в цитозольных гранулах цитотоксических T-лимфоцитов (Tc) и естественных киллеров (NK) клеток, которая активирует каспазо-независимый пироптоз в клетках-мишенях. При целиакии снижение экспрессии ингибитора протеазы 9, ингибитора *GZMB*, является потенциальным механизмом разрушения энтероцитов и атрофии ворсинок [75].

*LAG3*, белок гена активации лимфоцитов 3, представляет собой ингибирующий рецептор на активированных антигеном T-клетках. Он присутствует в T-регуляторных (Tr1) клетках 1-го типа, которые играют роль при колите [76]. Глиадин-специфичные регуляторные T-клетки 1-го типа из слизистой оболочки кишечника больных целиакией ингибируют патогенные T-клетки. Опосредованная эндопептидазой деградация глиаина макрофагами и сопутствующая продукция IL-27 запускают дифференцировку Tr1-подобных клеток, специфичных для глиаина селезенки [77].

*STAT5A*, преобразователь сигнала и активатор транскрипции 5A, выполняет двойную функцию, включая передачу сигнала и активацию транскрипции. *STAT5A* опосредует клеточные ответы на цитокины и играет роль в гомеостазе и функции врожденных лимфоидных клеток (ILC) [78]. Во время воспаления кишечника *STAT5* способствует заживлению ран слизистой оболочки [79]. Классическая целиакия или глютен-чувствительная энтеропатия клинически характеризуется симптомами мальабсорбции или диареи, гистологическими изменениями в тонкой кишке, состоящими из атрофии ворсинок, антител против тканевой трансглутаминазы и купирования симптомов после назначения безглютеновой диеты [80, 81]. Кроме того, существуют и другие термины, включая атипичную целиакию, субклиническое или бессимптомное заболевание, потенциальную целиакию, латентную целиакию и рефрактерную целиакию [82].

Подтип рефрактерной целиакии представляет особый интерес из-за ассоциации с T-клеточной лимфомой, ассоциированной с энтеропатией (EATL) [83, 84]. Тем не менее, это исследование было сосредоточено на «классическом» варианте. В заключение, в ходе этого эксперимента по проверке концепции авторам удалось смоделировать и предсказать целиакию на основе панели исследований аутоиммунных заболеваний и выделить патогенные генетические маркеры [69].

Таким образом несмотря на то, что целиакия описано давно, роль генетических факторов и механизмов предрасположенности и/или резистентности к целиакии до настоящего времени окончательно не определена. Такие факторы, как наличие HLA (гетеродимеры DQ2 и DQ8) и глютена в качестве триггера необходимы, но не достаточны для реализации целиакии. Установлено, что

молекулы HLA-DQ2 связывают больше пептидов глютена, чем HLA-DQ8-молекулы. Именно это различие, как было показано, определяет разный риск развития глютенной энтеропатии. В европейских клинических рекомендациях обязательно определение *HLA-DQ2* и *DQ8*. При этом в РФ, распространенность аллелей данной системы снижается с запада на восток. Таким образом, совершенно ясна потребность в проведении дальнейших исследований и накопление большего количества случаев, чтобы определять, существующие во многих других популяциях и этносах на

территории РФ уникальные гены предрасположенности к целиакии.

В заключение необходимо отметить, что увеличение количества полногеномных исследований, размеров выборки позволяет не только нанести на генетическую карту целиакии новые регионы предрасположенности, но и новые генетические варианты уже известных генов, а также новые гены, что в свою очередь позволяет выявлять, детализировать уже известные механизмы развития и прогрессирования заболевания на пути к его терапии.

#### Вклад авторов

Г.Н. Янкина – обсуждение рукописи, написание статьи.

Е.В. Лошкова – научная концепция публикации, структурирование материала, написание статьи. Обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Е.И. Кондратьева – обсуждение рукописи.

#### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования

#### Contribution of the authors

G.N. Yankina – manuscript discussion.

E.V. Loshkova – scientific concept of the publication, structuring of the material, writing of the article. Discussion of the manuscript and content checking, final approval of the manuscript for publication.

E.I. Kondratyeva – discussion of the manuscript.

#### Financing source

Not specified.

## Литература | References

- Lebwohl B., Sanders D.S., Green P.H.R. Coeliac disease. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):70–81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8.
- Abduzhabarova Z.M. [Genetic features of the distribution of HLA class II gene variants depending on the clinical phenotypes of celiac disease]. *International science project*. 2019;(22):16–19. (in Russ.)  
Абдузжабарова З.М. Генетические особенности распределения вариантов генов HLA II класса в зависимости от клинических фенотипов целиакии. «International science project». – 2019. – № 22. – С. 16–19.
- Catassi C., Verdu E.F., Bai J.C., Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022;399:2413–2426. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2.
- Lindfors K., Ciacci C., Kurppa K. et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jan 10;5(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0054-z.
- Virta L.J., Kaukinen K., Collin P. Incidence and prevalence of diagnosed coeliac disease in Finland: results of effective case finding in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(8):933–8. doi: 10.1080/00365520903030795.
- Lohi S., Mustalahti K., Kaukinen K. et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Nov 1; 26(9):1217–25. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x.
- Cataldo F., Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 21;13(15):2153–9. doi: 10.3748/wjg.v13.i15.2153.
- Vader W., Stepniak D., Kooy Y., Mearin L., Thompson A., van Rood J.J., Spaenij L., Koning F. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Oct 14;100(21):12390–5. doi: 10.1073/pnas.2135229100.
- Voisine J., Abadie V. Interplay Between Gluten, HLA, Innate and Adaptive Immunity Orchestrates the Development of Coeliac Disease. *Front Immunol*. 2021 Jun 2;12:674313. doi: 10.3389/fimmu.2021.674313.
- Espino L., Núñez C. The HLA complex and coeliac disease. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2021;358:47–83. doi: 10.1016/bs.ircmb.2020.09.009.
- Abadie V., Kim S.M., Lejeune T. et al. IL-15, gluten and HLA-DQ8 drive tissue destruction in coeliac disease. *Nature*. 2020 Feb;578(7796):600–604. doi: 10.1038/s41586-020-2003-8.
- Tamai T., Ihara K. Celiac Disease Genetics, Pathogenesis, and Standard Therapy for Japanese Patients. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 20; 24(3):2075. doi: 10.3390/ijms24032075.
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I. et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Craniofacial Surg*. 2020;70:141–156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497.
- Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier C., Mulder C.J., Lundin K.E.A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur. Gastroenterol. J*. 2019;7:583–613. doi: 10.1177/2050640619844125.
- Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P., Calderwood A.H., Murray J.A.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):656–76; quiz 677. doi: 10.1038/ajg.2013.79.
- Brown N.K., Guandalini S., Semrad C., Kupfer S.S. A Clinician's Guide to Celiac Disease HLA Genetics. *Am J Gastroenterol*. 2019 Oct;114(10):1587–1592. doi: 10.14309/ajg.0000000000000310.
- Almeida L.M., Gandolfi L., Pratesi R., Uenishi R.H., de Almeida F.C., Selleski N., Nóbrega Y.K. Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease. *Autoimmune Dis*. 2016;2016:5409653. doi: 10.1155/2016/5409653.
- Ludvigsson J.F., Leffler D.A., Bai J.C. et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43–52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
- Cummins A.G., Roberts-Thomson I.C. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug;24(8):1347–51. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05932.x.
- Saito S., Ota S., Yamada E., Inoko H., Ota M. Allele frequencies and haplotypic associations defined by allelic DNA typing at HLA class I and class II loci in the Japanese population. *Tissue Antigens*. 2000 Dec;56(6):522–9. doi: 10.1034/j.1399-0039.2000.560606.x.

21. Silvester J.A., Therrien A., Kelly C.P. Celiac Disease: Fallacies and Facts. *Am J Gastroenterol.* 2021 Jun 1;116(6):1148–1155. doi: 10.14309/ajg.0000000000001218.
22. Gujral N., Freeman H.J., Thomson A.B. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012 Nov 14;18(42):6036–59. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6036.
23. Yuan J., Gao J., Li X. et al. The Tip of the “Celiac Iceberg” in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2013;8:e81151. doi: 10.1371/journal.pone.0081151.
24. Poddighe D., Abdulkhakimova D. Celiac Disease in Asia beyond the Middle East and Indian subcontinent: Epidemiological burden and diagnostic barriers. *World J. Gastroenterol.* 2021;27:2251–2256. doi: 10.3748/wjg.v27.i19.2251.
25. 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;16:823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
26. Ashtari S., Pourhoseingholi M.A., Rostami K. et al. Prevalence of gluten-related disorders in Asia-Pacific region: A systematic review. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2019;28:95–105. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.281.sys.
27. Comba A., Eren N.B., Demir E. Prevalence of celiac disease among school-age children in Çorum, Turkey. *Turk. J. Gastroenterol. Off. J. Turk. Soc. Gastroenterol.* 2018;29:595–600.
28. Choi R., Lee S.G., Lee E.H. Underutilization of diagnostic assays for celiac disease in Korea. *J. Clin. Lab. Anal.* 2021;35:e23913. doi: 10.1002/jcla.23913.
29. Yuan J., Zhou C., Gao J. et al. Prevalence of Celiac Disease Autoimmunity Among Adolescents and Young Adults in China. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;15:1572–1579.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.025.
30. Zhou C., Gao F., Gao J. et al. Prevalence of coeliac disease in Northwest China: Heterogeneity across Northern Silk road ethnic populations. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020;51:1116–1129. doi: 10.1111/apt.15737.
31. Gweon T.G., Lim C.H., Byeon S.W., Baeg M.K., Lee J.Y., Moon S.J., Kim J.S., Choi M.G. A case of celiac disease. *Korean J. Gastroenterol. Taehan Sohwagi Hakhoe Chi.* 2013;61:338–342. doi: 10.4166/kjg.2013.61.6.338.
32. Hwang I.K., Kim S.H., Lee U. et al. Celiac Disease in a Predisposed Subject (HLA-DQ2.5) with Coexisting Graves’ Disease. *Endocrinol. Metab.* 2015;30:105–109. doi: 10.3803/EnM.2015.30.1.105.
33. Ham H., Lee B.-I., Oh H.J., Park S.H., Kim J.S., Park J.M., Cho Y.S., Choi M.-G. A case of celiac disease with neurologic manifestations misdiagnosed as amyotrophic lateral sclerosis. *Intest. Res.* 2017;15:540–542. doi: 10.5217/ir.2017.15.4.540.
34. Fukunaga M., Ishimura N., Fukuyama C. et al. Celiac disease in non-clinical populations of Japan. *J. Gastroenterol.* 2018;53:208–214. doi: 10.1007/s00535-017-1339-9.
35. Iwamoto M., Kato K., Kusumi Y., Masuda S., Nakayama T., Moriyama M. Celiac Disease Diagnosed after Gastrectomy for Gastric Cancer. *Intern. Med.* 2022;61:323–328. doi: 10.2169/internalmedicine.7901-21.
36. Miyagi Y. Malignant lymphoma of the small intestine associated with celiac disease. *Gastrointest. Endosc.* 2021;33:925–929.
37. Hayashida S., Murakami T., Tsuyama S. et al. Celiac disease: a case report detailing clinical and pathological improvement with a gluten-free diet. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2021;118:661–670. doi: 10.11405/nisshoshi.118.661.
38. Fujisawa M., Matsushima M., Ueda T. et al. Celiac Disease Complicated by Rhabdomyolysis. *Intern. Med.* 2021;60:217–222. doi: 10.2169/internalmedicine.5358-20.
39. Fukunaga M., Ishimura N., Abe T., Takeda M., Isomura M., Kinoshita Y., Ishihara S. Serological screening for celiac disease in adults in Japan: Shimane CoHRE study. *JGH Open.* 2020;4:558–560. doi: 10.1002/jgh3.12334.
40. Sato K., Nanri K., Ueta Y., Kanamaru K., Tanaka N., Ishiko T., Terashi H. A Case of Progressive Myoclonus Epilepsy that was Considered to be Associated with Celiac Disease. *J. New Remedies Clin.* 2017;66:938–944.
41. Baba Y., Matsuda A., Nishimura N. et al. A Case of Celiac Disease in Which the Clinical Symptoms and Image Findings Improved with a Gluten Free Diet. *Stomach Intest.* 2015;50:950–956.
42. Nakazawa H., Makishima H., Ito T. et al. Screening Tests Using Serum Tissue Transglutaminase IgA May Facilitate the Identification of Undiagnosed Celiac Disease among Japanese Population. *Int. J. Med. Sci.* 2014;11:819–823. doi: 10.7150/ijms.8854.
43. Kishi M., Yao K., Hirai F. et al. Celiac Disease in Whom Magnifying Endoscopy was Useful for Diagnosis It, Report of a Case. *Stomach Intest.* 2014;49:395–404.
44. Makishima H., Komiyama Y., Asano N., Momose K., Nakamura S., Ishida F. Peripheral T-cell Lymphoma Following Diffuse Large B-cell Lymphoma Associated with Celiac Disease. *Intern. Med.* 2008;47:295–298. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0500.
45. Yasuoka H., Masuo T., Hashimoto K. et al. Enteropathy-type T-cell Lymphoma that was Pathologically Diagnosed as Celiac Disease. *Intern. Med.* 2007;46:1219–1224. doi: 10.2169/internalmedicine.46.6377.
46. Makishima H., Ito T., Kodama R., Asano N., Nakazawa H., Hirabayashi K., Nakamura S., Ota M., Akamatsu T., Kiyosawa K., et al. Intestinal Diffuse Large B-Cell Lymphoma Associated with Celiac Disease: A Japanese Case. *Int. J. Hematol.* 2006;83:63–65. doi: 10.1532/IJH97.05131.
47. Karell K., Louka A.S., Moodie S.J., Ascher H., Clot F., Greco L., Ciclitira P.J., Sollid L.M., Partanen J. 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;64:469–477. doi: 10.1016/S0198-8859(03)00027-2.
48. Megiorni F., Mora B., Bonamico M., Barbato M., Nenna R., Maiella G., Lulli P., Mazzilli M.C. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum. Immunol.* 2009;70:55–59. doi: 10.1016/j.humimm.2008.10.018.
49. Pietzak M.M., Schofield T.C., McGinniss M.J., Nakamura R.M. Stratifying Risk for Celiac Disease in a Large At-Risk United States Population by Using HLA Alleles. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;7:966–971. doi: 10.1016/j.cgh.2009.05.028.
50. Almeida L.M., Gandolfi L., Pratesi R., Uenishi R.H., de Almeida F.C., Selleski N., Nóbrega Y.K.D.M. Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease. *Autoimmune Dis.* 2016;2016:5409653. doi: 10.1155/2016/5409653.
51. Megiorni F., Mora B., Bonamico M., Barbato M., Nenna R., Maiella G., Lulli P., Mazzilli M.C. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum. Immunol.* 2009;70:55–59. doi: 10.1016/j.humimm.2008.10.018.
52. Murad H., Jazairi B., Khansaa I., Olabi D., Khouri L. HLA-DQ2 and -DQ8 genotype frequency in Syrian celiac disease children:

- HLA-DQ relative risks evaluation. *BMC Gastroenterol.* 2018;18:70. doi: 10.1186/s12876-018-0802-2.
53. Tinto N., Cola A., Piscopo C., Capuano M., Galatola M., Greco L., Sacchetti L. High Frequency of Haplotype HLA-DQ7 in Celiac Disease Patients from South Italy: Retrospective Evaluation of 5,535 Subjects at Risk of Celiac Disease. *PLoS ONE.* 2015;10: e0138324. doi: 10.1371/journal.pone.0138324.
  54. Wang H., Zhou G., Luo L. et al. Serological Screening for Celiac Disease in Adult Chinese Patients With Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Medicine.* 2015;94: e1779. doi: 10.1097/MD.0000000000001779.
  55. Gweon T.G., Lim C.H., Byeon S.W., Baeg M.K., Lee J.Y., Moon S.J., Kim J.S., Choi M.G. A case of celiac disease. *Korean J. Gastroenterol. Taehan Sohwagi Hakhoe Chi.* 2013;61:338–342. doi: 10.4166/kjg.2013.61.6.338.
  56. Hwang I.K., Kim S.H., Lee U., Chin S.O., Rhee S.Y., Oh S., Woo J.-T., Kim S.-W., Kim Y.S., Chon S. Celiac Disease in a Predisposed Subject (HLA-DQ2.5) with Coexisting Graves' Disease. *Endocrinol. Metab.* 2015;30:105–109. doi: 10.3803/EnM.2015.30.1.105.
  57. Ham H., Lee B.-I., Oh H.J., Park S.H., Kim J.S., Park J.M., Cho Y.S., Choi M.-G. A case of celiac disease with neurologic manifestations misdiagnosed as amyotrophic lateral sclerosis. *Intest. Res.* 2017;15:540–542. doi: 10.5217/ir.2017.15.4.540.
  58. Sharipova M.N. [Clinical, epidemiological and genetic features of celiac disease in children of Kazakhstan]. *Pediatria n.a. G.N. Speransky.* 2009; 88 (1):106–108. (in Russ.)  
Шарипова М.Н. Клинико-эпидемиологические и генетические особенности целиакии у детей Казахстана. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2009. -Том 87, № 1. -С. 106–108.
  59. Abdujabarova Z.M., Kamilova A.T. The importance of genetic factors in the development of celiac disease in children of the Uzbek population. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2020;7(111): 22–27. doi: 10.15574/SP.2020.111.22.
  60. Dmitrieva Y.A., Roslavtseva E.A., Kuryaninova V.A. et al. Structure of the HLA-DR-DQ-genotype in children with coeliac disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(10):74–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-74-80.  
Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Курьянинова В.А. и др. Структура HLA-DR-DQ-генотипа у детей с целиакией. *Медицинский Совет.* 2020;(10):74–80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-74-80.
  61. Kondratieva E.I., Yankina G.N. HLA markers of celiac disease and their impact on the course of the disease. *Issues of pediatric dietetics.* 2011;9(2)73–74. (in Russ.)  
Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н. HLA-маркеры целиакии и их влияние на течение заболевания. *Вопросы детской диетологии.* – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 73–74.
  62. Sharma A., Liu X., Hadley D., Hagopian W., Liu E., Chen W.M., Onengut-Gumuscu S., Simell V., Rewers M., Ziegler A.G., Lernmark Å., Simell O., Toppari J., Krischer J.P., Akolkar B., Rich S.S., Agardh D., She J.X.; TEDDY Study Group. Identification of Non-HLA Genes Associated with Celiac Disease and Country-Specific Differences in a Large, International Pediatric Cohort. *PLoS One.* 2016 Mar 25;11(3): e0152476. doi: 10.1371/journal.pone.0152476.
  63. Dotsenko V., Oittinen M., Taavela J. et al. Genome-Wide Transcriptomic Analysis of Intestinal Mucosa in Celiac Disease Patients on a Gluten-Free Diet and Postgluten Challenge. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021;11(1):13–32. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.07.010.
  64. Rondanelli M., Faliva M.A., Gasparri C. et al. Micronutrients dietary supplementation advices for celiac patients on long-term gluten-free diet with good compliance: a review. *Medicina (Kaunas).* 2019;55:337.
  65. Syage J.A., Kelly C.P., Dickason M.A. et al. Determination of gluten consumption in celiac disease patients on a gluten-free diet. *Am J Clin Nutr.* 2018;107:201–207.
  66. Kreutz J.M., Adriaanse M.P.M., van der Ploeg E.M.C., Vreugdenhil A.C.E. Narrative review: nutrient deficiencies in adults and children with treated and untreated celiac disease. *Nutrients.* 2020;12:500.
  67. van der Graaf A., Zorro M.M., Claringbould A., Vösa U., Aguirre-Gamboa R., Li C., Mooiweer J., Ricaño-Ponce I., Borek Z., Koning F., Kooy-Winkelaar Y., Sollid L.M., Qiao S.W., Kumar V., Li Y., Franke L., Withoff S., Wijmenga C., Sanna S., Jonkers I.; BIOS Consortium. Systematic Prioritization of Candidate Genes in Disease Loci Identifies *TRAFDI* as a Master Regulator of IFN $\gamma$  Signaling in Celiac Disease. *Front Genet.* 2021 Jan 25;11:562434. doi: 10.3389/fgene.2020.562434.
  68. Ricaño-Ponce I., Gutierrez-Achury J., Costa A.F., Deelen P., Kurilshikov A., Zorro M.M., Platteel M., van der Graaf A.; Consortium for the study of genetic associations of celiac disease in Latin-America; Sanna S., Daffra O., Zhernakova A., Fu J., Trynka G., Smecuol E., Niveloni S.I., Bai J.C., Kumar V., Wijmenga C. Immunochip meta-analysis in European and Argentinian populations identifies two novel genetic loci associated with celiac disease. *Eur J Hum Genet.* 2020 Mar;28(3):313–323. doi: 10.1038/s41431-019-0520-4.
  69. Carreras J. Artificial Intelligence Analysis of Celiac Disease Using an Autoimmune Discovery Transcriptomic Panel Highlighted Pathogenic Genes including BTLA. *Healthcare (Basel).* 2022 Aug 16;10(8):1550. doi: 10.3390/healthcare10081550.
  70. Leonard M.M., Sapone A., Catassi C., Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA.* 2017 Aug 15; 318(7):647–656. doi: 10.1001/jama.2017.9730.
  71. Uhde M., Yu X., Bunin A., Brauner C. et al. Phenotypic shift of small intestinal intra-epithelial type 1 innate lymphoid cells in celiac disease is associated with enhanced cytotoxic potential. *Clin. Exp. Immunol.* 2020;200:163–175. doi: 10.1111/cei.13414.
  72. Mazzarella G. Effector and suppressor T cells in celiac disease. *World J. Gastroenterol.* 2015;21:7349–7356. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7349.
  73. Schumann M., Siegmund B., Schulzke J.D., Fromm M. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;3:150–162. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.006.
  74. Høydahl L.S., Richter L., Frick R. et al. Plasma Cells Are the Most Abundant Gluten Peptide MHC-expressing Cells in Inflamed Intestinal Tissues From Patients with Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2019;156:1428–1439.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.013.
  75. Pohjanen V.M., Kokkonen T.S., Arvonen M. et al. Decreased Expression of Protease Inhibitor 9, a Granzyme B Inhibitor, in Celiac Disease: A Potential Mechanism in Enterocyte Destruction and Villous Atrophy. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2013;26:897–905. doi: 10.1177/039463201302600408.
  76. Bauché D., Joyce-Shaikh B., Jain R. et al. LAG3+ Regulatory T Cells Restrain Interleukin-23-Producing CX3CR1+ Gut-Resident

- Macrophages during Group 3 Innate Lymphoid Cell-Driven Colitis. *Immunity*. 2018;49:342–352.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2018.07.007.
77. van Leeuwen M.A., Costes L.M.M., van Berkel L.A. et al. Macrophage-mediated gliadin degradation and concomitant IL-27 production drive IL-10- and IFN- $\gamma$ -secreting Tr1-like-cell differentiation in a murine model for gluten tolerance. *Mucosal Immunol*. 2017;10:635–649. doi: 10.1038/mi.2016.76.
78. Villarino A.V., Sciumè G., Davis F.P., Iwata S., Zitti B., Robinson G.W., Hennighausen L., Kanno Y., O’Shea J.J. Subset- and tissue-defined STAT5 thresholds control homeostasis and function of innate lymphoid cells. *J. Exp. Med*. 2017;214:2999–3014. doi: 10.1084/jem.20150907.
79. Gilbert S., Zhang R., Denson L., Moriggl R., Steinbrecher K., Shroyer N., Lin J., Han X. Enterocyte STAT5 promotes mucosal wound healing via suppression of myosin light chain kinase-mediated loss of barrier function and inflammation. *EMBO Mol. Med*. 2012;4:109–124. doi: 10.1002/emmm.201100192.
80. Schuppan D., Dieterich W. Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Manifestations of Celiac Disease in Adults. [(accessed on 13 July 2022)]. Available online: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults?source=history_widget) [Ref list]
81. Rubin C.E., Brandborg L.L., Phelps P.C., Taylor H.C., Jr. Studies of celiac disease I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology*. 1960;38:28–49. doi: 10.1016/S0016-5085(60)80115-1.
82. Sharma N., Bhatia S., Chunduri V., Kaur S., Sharma S., Kapoor P., Kumari A., Garg M. Pathogenesis of Celiac Disease and Other Gluten Related Disorders in Wheat and Strategies for Mitigating Them. *Front. Nutr*. 2020;7:6. doi: 10.3389/fnut.2020.00006.
83. Hujoel I.A., Murray J.A. Refractory Celiac Disease. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2020;22:18. doi: 10.1007/s11894-020-0756-8.
84. Belmer S.V., Revnova M.O. [Celiac disease in children and adults]. Moscow, GEOTAR, 2024. 293 p. (in Russ.)
- Целиакия у детей и взрослых/ Под редакцией Бельмера С.В., Ревновой М.О. Москва, ГЭОТАР, 2024.-293 с.

FGIMCK

