

HLA-АССОЦИАЦИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Кудряшов С.И.¹, Стенина М.А.², Карзакова Л.М.¹, Соколова Е.В.², Кузина О.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Чебоксары;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: medicpro21@mail.ru

Гломерулонефриты с нефротическим синдромом – аутоиммунные органоспецифические заболевания, распространенные преимущественно среди молодых людей. Инициальным методом их лечения является стероидная терапия. Нередки случаи их рефрактерности к проводимой терапии и персистирующего течения, развития стероидзависимости и рецидивирования. Гены системы гистосовместимости человека (англ. *Human Leukocyte Antigens – HLA*) проявили себя в качестве факторов риска при многих аутоиммунных заболеваниях почек, однако их роль в развитии рефрактерного нефротического синдрома изучена недостаточно. Целью исследования явилось изучение ассоциации ГН с рефрактерным нефротическим синдромом с генами системы HLA. В исследование были отобраны 136 больных гломерулонефритом с нефротическим синдромом. Когорта обследованных была разделена на две группы – группу больных с рефрактерным нефротическим синдромом (с частыми рецидивами и персистирующим течением) и группу больных с редкими рецидивами, с отсутствием рефрактерности к проводимой терапии. Помимо общепринятых стандартных методов исследования, больным проводили типирование генов HLA II класса методом полимеразной цепной реакции. При этом идентифицировали 13 аллелей гена HLA-DRB1 (*01, *03, *04, *07, *08, *09, *10, *11, *12, *13, *14, *15, *16), 8 аллелей гена HLA-DQA1 (*0101, *0102, *0103, *0201, *0301, *0401, *0501, *0601) и 12 аллелей гена HLA-DQB1 (*02, *0301, *0302, *0303, *0304, *0305, *0401/*0402, *0501, *0502/*0504, *0503, *0601, *0602-08). В результате исследования установлена отрицательная связь рефрактерного нефротического синдрома с аллелем HLA-DQA1*0501. Величина относительного риска рефрактерности нефротического синдрома при наличии в генотипе больных данного аллеля составила 0,36. Полученные результаты свидетельствуют о том, что HLA-DQA1*0501 является протективным аллелем, обуславливающим устойчивость к неблагоприятному, рефрактерному течению гломерулонефритов с нефротическим синдромом.

Ключевые слова: гломерулонефрит, нефротический синдром, рефрактерность к терапии, иммуногенетика, гены гистосовместимости человека, рецидивы нефротического синдрома.

HLA-ASSOCIATIONS OF GLOMERULONEPHRITISES WITH REFRACTORY NEPHROTIC SYNDROME

Kudryashov S.I.¹, Stenina M.A.², Karzakova L.M.¹, Sokolova E.V.², Kuzina O.V.¹

¹FGBOU VO «I.N. Ulyanov Chuvash State University» of the Ministry of Education and Higher Science of Russia, Cheboksary;

²FGBOU VO «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: medicpro21@mail.ru

Glomerulonephritises with nephrotic syndrome are autoimmune organ-specific diseases that are prevalent mainly among young people. The initial method of their treatment is steroid therapy. There are frequent cases of their refractoriness to the therapy and persistent course, the development of steroid dependence and relapse. The genes of the human histocompatibility system (Human Leukocyte Antigens – HLA) have shown themselves as risk factors in many autoimmune kidney diseases, but their role in the development of refractory nephrotic syndrome has not been sufficiently studied. The aim of the research was to study the association of GN with refractory nephrotic syndrome with HLA genes. 136 patients with glomerulonephritis with nephrotic syndrome were selected for the study. The cohort of the examined patients was divided into two groups – a group of patients with refractory nephrotic syndrome (with frequent relapses and persistent course) and a group of patients with rare relapses, with no refractoriness to the therapy. In addition to the generally accepted standard research methods, patients underwent typing of HLA class II genes by polymerase chain reaction. At the same time, 13 alleles of the HLA-DRB1 gene were identified (*01, *03, *04, *07, *08, *09, *10, *11, *12, *13, *14, *15, *16), 8 alleles of the HLA-DQA1 gene (*0101, *0102, *0103, *0201, *0301, *0401, *0501, *0601) and 12 alleles of the HLA-DQB1 gene (*02, *0301, *0302, *0303, *0304, *0305, *0401/*0402, *0501, *0502/*0504, *0503, *0601, *0602-08). As a result of the study, the negative association of refractory nephrotic syndrome with the allele – HLA-DQA1*0501 was established. The value of the relative risk of refractory nephrotic syndrome in the presence of this allele in the

genotype of patients was 0.36. The results obtained indicate that HLA-DQA1*0501 is a protective allele that causes resistance to the unfavorable, refractory course of glomerulonephritises with nephrotic syndrome.

Keywords: glomerulonephritis, nephrotic syndrome, refractory to therapy, immunogenetics, human histocompatibility genes, relapses of nephrotic syndrome.

Гломерулонефриты (ГН) с нефротическим синдромом (НС) распространены во всем мире и преимущественно в молодой возрастной группе. В мире ежегодно регистрируют в среднем 3 новых случая НС на 100 000 взрослого населения и 2–7 случаев у детей в возрасте до 18 лет [1]. Различают первичный (идиопатический) НС, встречающийся в 80–90% случаев, и вторичный, связанный преимущественно с системными аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом и новообразованиями. Основные черты НС – протеинурия выше 3,5 г в сутки, гипоальбуминемия ниже 30 г/л, гиперлипидемия и выраженные отеки [2]. Несмотря на однородность клинических проявлений, НС имеет чрезвычайную вариабельность клинического течения и исходов. В зависимости от ответа на инициальную терапию глюкокортикостероидами НС делят на стероидчувствительный (СЧНС), стероидрезистентный (СРНС) и стероидзависимый (СЗНС). Стероидрезистентность и стероидзависимость ГН с НС обуславливают рефрактерное к лечению персистирующее течение или частое рецидивирование НС и приводят к прогрессированию заболевания до терминальной стадии почечной недостаточности, не совместимой с жизнью и требующей высокочувствительной заместительной почечной терапии (гемодиализ, трансплантация донорской почки [3]. СРНС в 30% случаев имеет генетическое происхождение. К настоящему времени распознано более 70 различных генов, участвующих в повреждении базальной мембраны клубочков и клубочковых подоцитов при НС [4]. Иммунные нарушения являются ключевыми в этиопатогенезе СЧНС. На это указывают возможность достижения ремиссии с помощью иммуносупрессивных препаратов, а также обнаружение тесных связей НС с аллелями генов системы HLA (от англ. *Human Leukocyte Antigens* – лейкоцитарные антигены человека) [5]. Однако к настоящему времени не изучено влияние HLA-профиля на характер клинического течения ГН с НС.

Цель исследования – изучение ассоциации ГН с рефрактерным НС с генами системы HLA.

Материал и методы исследования. В исследование были отобраны 136 больных ГН с НС. Диагностику ГН с НС проводили с учетом жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных данных. У 91 пациента (67%) диагноз был подтвержден гистоморфологическими исследованиями нефробиоптатов или обнаружением аутоантител к трансмембранному рецептору фосфолипазы A2 M-типа (PLA2R). Гистоморфологические изменения при НС очень вариабельны, среди них можно выделить 3 основных типа, идентифицируемых как

мембранозная нефропатия (МНП), фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), нефропатия с минимальными изменениями (НПМИ) [2]. При обнаружении в сыворотке крови анти-PLA2R-аутоантител в диагностических титрах у больных ГН с НС диагностировали МНП и гистоморфологическое исследование не проводили в соответствии с рекомендациями по диагностике гломерулярных заболеваний от 2021 года [6]. У 68,1% обследованных больных была установлена МНП, у 16,5% – ФСГС, у 4,4% – НПМИ. В 11% случаев был выявлен редкий для НС гистоморфологический вариант – мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МезПГН). Когорта обследованных была разделена на две группы – группу больных с рефрактерным НС (с частыми рецидивами и персистирующим течением) и группу больных с редкими рецидивами, с отсутствием рефрактерности к лечению НС. Критериями включения служили: 1) установление ГН с НС; 2) продолжительность заболевания ГН более 1 года; 3) возраст больных от 18 до 65 лет; 4) лица обоего пола; 5) получение информированного согласия у пациента на участие в исследовании; 5) жители Чувашии, принадлежащие к чувашской этнической популяции (наличие нескольких предшествующих поколений чувашской национальности). Последний критерий включения был продиктован тем, что HLA-профиль имеет специфические черты в каждой этнической популяции. В контрольную группу были включены практически здоровые лица мужского и женского пола 18–65 лет, с неизменными показателями функции почек, с отсутствием хронической патологии и эпизодов острых заболеваний за последний месяц, предшествующих началу исследования. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Локальным этическим комитетом медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Помимо общепринятых стандартных методов исследования, больным проводили типирование генов HLA II класса методом полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов и детектирующего амплификатора «ДТ прайм» (ООО «ДНК-Технология», Россия). При этом идентифицировали 13 аллелей гена HLA-DRB1 (*01, *03, *04, *07, *08, *09, *10, *11, *12, *13, *14, *15, *16), 8 аллелей гена HLA-DQA1 (*0101, *0102, *0103, *0201, *0301, *0401, *0501, *0601) и 12 аллелей гена HLA-DQB1 (*02, *0301, *0302, *0303, *0304, *0305, *0401/*0402, *0501, *0502/*0504, *0503, *0601, *0602-08). Детекция результатов осуществлялась автоматически с помощью программного обеспечения, приложенного к амплификатору «ДТ прайм». Перед началом статистического анализа в группах исследования оценивали характер распределения значений показателей с использованием метода Колмогорова–Смирнова. Ввиду установления нормального распределения изучаемых показателей применяли параметрические методы статистического анализа: данные представляли в виде средней арифметической величины (M) со среднеквадратичным

отклонением (SD): $M \pm SD$. При этом сравнивали значения показателей в двух независимых группах с помощью критерия Стьюдента. Различия между выборками считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для корреляционного анализа использовали метод Пирсона. При изучении HLA-профиля больных ГН рассчитывали в каждой группе исследования частоты встречаемости различных аллелей трех локусов HLA II класса – DRB1, DQA1 и DQB1. При этом пользовались формулой: $f = n/2N \times 100\%$, где f – процентное число частоты встречаемости аллеля, n – частота аллеля, N – число аллелей локуса. При сравнении частот аллелей в группах исследования использовали критерий «кси квадрат» для четырехпольных таблиц (p_{χ^2}). При этом вводили поправку на число исследуемых аллелей локусов HLA и вычисляли скорректированные показатели, умножая значение p_{χ^2} на число аллелей. Относительный риск (OR) рассчитывали по формуле: $OR = (a \times d) / (b \times c)$, где a – частота аллеля (генотипа) в исследуемой выборке, b – частота аллеля (генотипа) в сравниваемой выборке; c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в исследуемой выборке; d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в сравниваемой выборке.

Результаты исследования и их обсуждение. В таблице 1 представлены данные по составу групп исследования. Группы были сопоставимы по возрастному показателю. В составе группы пациентов с рефрактерным НС было больше лиц мужского пола, чем в сравниваемой группе больных.

Таблица 1

Общая характеристика групп исследования

Показатель		Здоровые	Пациенты с НС	
			Рефрактерный НС	Отсутствие рефрактерности к лечению
Общее число обследованных	n (%)	30 (100)	58 (100)	78 (100)
Возраст, годы	$M \pm SD$	32,8±4,3	34,6±7,3	32,2±8,7
Мужчины	n (%)	20 (67)	46 (79)	45 (58)
Продолжительность заболевания, месяцы	$M \pm SD$	–	63,2±15,6	65,8±18,6
Число рецидивов за последний год	$M \pm SD$	–	6,2±1,5	0,9±0,3
Число пациентов с часто рецидивирующим НС	n (%)	–	54 (93,1)	–
Число пациентов с персистирующим течением НС	n (%)	–	4 (6,9)	–
Установлен морфологический вариант	n (%)	–	56 (96)	35 (45)
В том числе: МНП	n (%)	–	52 (92,8)	10 (28,6)

ФСГС	n (%)	–	2 (3,6)	13 (37,1)
МезПГН	n (%)	–	2 (3,6)	8 (22,8)
НПМИ	n (%)	–	–	4 (11,4)

В группе пациентов с рефрактерным НС преобладали лица с НС, отличавшимся частыми рецидивами. В группе пациентов с НС, не проявлявшим рефрактерности к проводимой терапии, удавалось добиться ремиссии либо в результате назначения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в сочетании с симптоматической терапией (10%-ный раствор альбумина, диуретики, антикоагулянты, статины) в случаях умеренного риска нарушения функции почек, либо стероидной терапии в случаях высокого и очень высокого риска нарушения функции почек. В составе группы пациентов с рефрактерным НС преобладали лица с наличием артериальной гипертензии, а также высокого или очень высокого риска нарушения функции почек. Пациенты данной группы имели более высокие показатели суточной протеинурии, уровня сывороточного креатинина на фоне низких показателей содержания сывороточного альбумина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (табл. 2).

Таблица 2

Основные клиничко-лабораторные показатели у больных ГН с НС

Показатель		Пациенты с НС		p или $p_{(\chi^2)}$
		С рефрактерным НС	С отсутствием рефрактерности НС к лечению	
		n=58	n=78	
Наличие артериальной гипертензии	n (%)	36 (62)	23 (29)	$p_{(\chi^2)} < 0,001$
Уровень белка в моче	г/сутки	12,4±3,2	7,2±2,7	$p < 0,001$
Уровень сывороточного альбумина	г/л	20,9±5,1	33,4±7,6	$p < 0,001$
Уровень сывороточного креатинина	мкмоль/л	104,4±18,8	85,3±16,9	$p < 0,001$
СКФ по СКD-EPI	мл/мин/ 1,73м ²	83±21,1	101±20,7	$p < 0,001$
Умеренный риск нарушения функции почек	n (%)	5 (8,6)	54 (69,2)	$p_{(\chi^2)} < 0,001$
Высокий и очень высокий риск нарушения функции почек	n (%)	53 (91,4)	24 (30,8)	$p_{(\chi^2)} < 0,001$

В таблице 3 представлены данные по частоте встречаемости различных аллелей изучаемых локусов системы HLA – DRB1, DQA1 и DQB1 – в исследуемых группах больных. У больных ГН с рефрактерным НС были выявлены различия относительно группы сравнения по частоте встречаемости 4 аллелей – HLA-DRB1*01, -DQA1*0101, -DQA1*0102 и -

DQA1*0501. Однако при введении поправки на число идентифицируемых аллелей в значения $p(\chi^2)$ статистически значимым оказалось различие лишь по частоте встречаемости аллеля HLA-DQA1*0501.

Таблица 3

Частоты встречаемости различных аллелей локусов HLA-DRB1, -DQA1 и -DQA1B1 у больных ГН с НС

HLA-аллель	ГН с рефрактерным НС (n=58)		ГН с отсутствием рефрактерности НС к лечению (n=78)		P(χ^2)
	n	%	n	%	
DRB1*01	30	26	31	19,9	NS
*15(02)	12	10,3	16	10,2	NS
*16(02)	10	8,6	5	3,2	0,040 (0,520)
*03	8	6,9	20	12,8	NS
*04	16	13,8	18	11,5	NS
*11(05)	6	5,2	14	8,9	NS
*12(05)	2	1,7	8	5,1	NS
*13(06)	10	8,6	16	10,2	NS
*14(06)	4	3,4	2	1,3	NS
*07	14	12,1	14	8,9	NS
*08	2	1,7	2	1,3	NS
*09	2	1,7	10	6,4	NS
*10	0	0	0	0	NS
DQA1*0101	36	31	34	21,8	0,030 (0,240)
*0102	28	24,1	22	14,1	0,016 (0,130)
*0103	4	3,4	13	8,3	NS
*0201	12	19,3	14	8,9	NS
*0301	18	15,5	28	17,9	NS
*0401	2	1,7	2	1,3	NS
*0501	18	15,5	43	27,5	0,005 (0,040)
*0601	0	0	0	0	NS
DQB1*02	16	13,8	27	17,3	NS
*0301	16	13,8	28	17,9	NS
*0302	6	5,2	8	5,1	NS
*0303	8	6,9	17	10,9	NS
*0305	2	1,7	5	3,2	NS
*0401/0402	2	1,7	2	1,3	NS
*0501	30	26	31	19,9	NS
*0502/0504	12	10,3	7	4,5	NS
*0503	2	1,7	0	0	NS
*0601	0	0	2	1,3	NS
*0602-8	22	19	29	18,6	NS

Примечания: $p(\chi^2)$ – степень статистически значимых различий показателей в группах больных по критерию «кси квадрат» (в скобках приведено скорректированное значение), NS – различие статистически не значимо ($p>0,05$).

Основываясь на выявленных по критерию «кси квадрат» межгрупповых различиях по частотам встречаемости 4 аллелей, определили величины ОР развития рефрактерного НС (табл. 4). При учете скорректированных показателей $p(\chi^2)$ сохранила статистическую значимость лишь величина ОР аллеля HLA-DQA1*0501, составившая менее 1, что свидетельствует об отрицательной связи рефрактерного НС с данным аллелем.

Таблица 4

Показатели вероятности рефрактерного течения НС на основе идентификации аллелей HLA-DRB1, -DQA1 и -DQB1

HLA-аллель	ОР	1/ОР	$p(\chi^2)$
DRB1*16(02)	3,0	–	0,046 (0,598)
DQA1*0101	2,1	–	0,033 (0,264)
DQA1*0102	2,4	–	0,016 (0,128)
DQA1*0501	0,36	2,8	0,005 (0,040)

Примечания: ОР – относительный риск, $p(\chi^2)$ – степень статистической значимости по критерию «кси квадрат» (в скобках приведено скорректированное значение).

Анализ ассоциации аллеля HLA-DQA1*0501 с клинико-лабораторными показателями у больных ГН с НС выявил ряд корреляционных связей, из которых наиболее тесными оказались отрицательные связи данного аллеля с числом рецидивов НС ($r = -0,62$, $p < 0,001$) и с протеинурией ($r = -0,58$, $p < 0,001$).

Хотя гены HLA проявили себя в качестве факторов риска при многих иммуноопосредованных заболеваниях почек [7], их роль в развитии рефрактерного НС изучена недостаточно. Система генов HLA включает 3 класса: I, II и III – и соответствующие локусы. Гены локусов HLA-B, HLA-C и HLA-A являются классическими генами HLA I класса, HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR – II класса. Гены III класса, а также локусов HLA-E, -G, -DQA2 относят к разряду «не классических» генов HLA. Гены HLA отличаются самым высоким уровнем полиморфизма из всех генов человека [8]. Ранее внимание исследователей было сосредоточено на исследовании у больных ГН с НС однонуклеотидных полиморфных вариантов генов, локализующихся в различных областях системы HLA. В литературе встречается довольно много работ, посвященных результатам таких исследований. Так, Н.С. Stanescu и соавторы доложили о наличии связи однонуклеотидного полиморфного варианта, выявляемого в области HLA-DQA1, – rs2187668 в испанской популяции с МНП [9]. Позже данная HLA-ассоциация была подтверждена R. Ramachandran и соавторами [10]. Другой однонуклеотидный полиморфизм – rs3828323 – был идентифицирован как защитный аллель, снижающий риск развития МНП [11]. Однако, предполагая, что классические аллели HLA биологически более релевантны для изучения патогенеза и предикторов заболеваний, чем однонуклеотидные полиморфные участки в регионе HLA [12], авторы сосредоточили свои исследования на классических аллелях генов HLA II класса с целью изучения генетических

ассоциаций риска развития рефрактерного НС. Молекулы (антигены), кодируемые генами HLA II класса, играют важную роль в осуществлении адаптивного иммунного ответа в организме человека, представляя частично расщепленные антигенпредставляющими клетками (макрофаги, дендритные клетки) экзогенные антигены Т-хелперным клеткам, в связи с чем антигены HLA II класса могут влиять на выработку аутоантител при ГН с НС [13].

В результате проведенного исследования выявлена связь рефрактерного НС лишь с одним аллелем – HLA-DQA1*0501. ОР рефрактерного проявления НС меньше 1, составляет 0,36. Реципрокное отношение (1/ОР), равное 2,8, более наглядно демонстрирующее ассоциацию рефрактерности НС с HLA-DQA1*0501, свидетельствует о том, что у лиц, имеющих в генотипе аллель HLA-DQA1*0501, вероятность развития рефрактерного НС ниже в 2,8 раза по сравнению с теми, у которых данный аллель отсутствует. Роль HLA-DQA1 *0501, проявляющего отрицательную связь с рефрактерным НС, может заключаться в «модифицирующем» влиянии на клинические особенности НС, в частности на увеличение чувствительности к иммуносупрессивной терапии или уменьшение риска рецидивов НС. Действительно, наличие HLA-DQA1 *0501 в генотипе пациентов с НС отрицательно коррелировало с числом рецидивов НС и протеинурией. Известно, что генетические аллели могут выступать как «модификаторы», которые модулируют эффекты других целевых генов с помощью различных механизмов, включая прямое взаимодействие с продуктами целевого гена или же изменяя функциональные компоненты альтернативными путями [14]. Аллель HLA-DQA1 *0501 отличается от всех остальных аллелей II класса наибольшей распространенностью в HLA-генотипе у здоровых лиц чувашской популяции [15]. Возможно, что широкая распространенность данного протективного аллеля в чувашской популяции препятствует развитию неблагоприятного течения не только НС, но и других заболеваний, в конечном счете обуславливая лучшую выживаемость человека при различных патологических состояниях.

Заключение. Полученные авторами результаты исследования свидетельствуют о том, что HLA-DQA1*0501 является протективным аллелем, обуславливающим устойчивость к неблагоприятному, рефрактерному течению ГН с НС.

Список литературы

1. Go A.S., Tan T.C., Chertow G.M. et al. Primary nephrotic syndrome and risks of ESKD, cardiovascular events, and death: the Kaiser Permanente nephrotic syndrome study // J. Am. Soc. Nephrol. 2021. Vol. 32. Is. 9. P. 2303–2314. DOI: 10.1681/ASN.2020111583.

2. Pal A., Kaskel F. History of nephrotic syndrome and evolution of its treatment // *Front. Pediatr.* 2016. Vol. 30. Is. 4. P. 56. DOI: 10.3389/fped.2016.00056.
3. Maisonneuve P., Agodoa L., Gellert R. et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study // *Am. J. Kidney Dis.* 2000. Vol. 35. Is.1. P. 157–165. DOI: 10.1016/S0272-6386(00)70316-7.
4. Rood I.M., Deegens J.K.J, Lugtenberg D. et al. Nephrotic syndrome with mutations in NPHS2: the role of R229Q and implications for genetic counseling // *Am. J. Kidney Dis.* 2019. Vol. 73. Is. 3. P. 400–403. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.06.034.
5. Sanchez-Rodriguez E., Southard C.T., Kiryluk K. GWAS-based discoveries in IgA nephropathy, membranous nephropathy, and steroid-sensitive nephrotic syndrome // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021. Vol. 16. Is.3. P. 458–466. DOI: 10.2215/CJN.14031119.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases // *Kidney Int.* 2021. Vol. 100. Is. 4S. S1-S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
7. Andeen N.K., Smith K.D, Vasilescu E.R., Batal I. Fibrillary glomerulonephritis is associated with HLA-DR7 and HLA-B35 antigens // *Kidney Int. Rep.* 2020. Vol. 5. Is. 8. P. 1325–1327. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.05.010.
8. Bravo-Egana V., Sanders H., Chitnis N. New challenges, new opportunities: Next generation sequencing and its place in the advancement of HLA typing // *Hum. Immunol.* 2021. Vol. 82. Is.7. P. 478-487. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.01.010.
9. Stanescu H.C., Arcos-Burgos M., Medlar A. et al. Risk HLA-DQA1 and PLA (2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. Is.7. P. 616–626. DOI: 10.1056/NEJMoa1009742.
10. Ramachandran R., Kumar V., Kumar A. et al. PLA2R antibodies, glomerular PLA2R deposits and variations in PLA2R1 and HLA-DQA1 genes in primary membranous nephropathy in South Asians // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016. Vol. 31. Is. 9. P. 1486–1493. DOI: 10.1093/ndt/gfv399.
11. Fan S., Wang Q., Wang A. Y. et al. The association between variants in PLA2R and HLA-DQA1 and renal outcomes in patients with primary membranous nephropathy in Western China // *BMC medical genomics.* 2021. Vol. 14. Is.1. P. 123. DOI: 10.1186/s12920-021-00969-0.
12. Latt K.Z., Honda K., Thiri M. et al. Identification of a two-SNP PLA2R1 Haplotype and HLA-DRB1 Alleles as Primary Risk Associations in Idiopathic Membranous Nephropathy // *Scientific reports.* 2018. Vol. 8. Is. 1. P. 15576. DOI: 10.1038/s41598-018-33612-7.
13. Gupta S., Köttgen A., Hoxha E. et al. Genetics of membranous nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018. Vol. 33. Is. 9. P. 1493–1502. DOI: 10.1093/ndt/gfx296.

14. Lio D., Candore G., Colombo A. A genetically determined high setting of TNF-alpha influences immunologic parameters of HLA-B8, DR3 positive subjects: Implications for autoimmunity // Hum. Immunol. 2001. Vol. 62. Is. 7. P. 705-713. DOI: 10.1016/s0198-8859(01)00264-6.
15. Борисова Л.В., Яздовский В.В., Мучукова О.М. Иммуногенетический анализ распределения HLA-специфичностей у чувашей // Аллергология и иммунология. 2006. № 3. С. 252-253.