

ГНЦ ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ ФМБА РОССИИ

На правах рукописи

Болдырева Маргарита Николаевна

HLA (класс II) и естественный отбор. «Функциональный» генотип, гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности.

Специальность:

14.00.36 – Аллергология и иммунология

Диссертация на соискание ученой степени

Доктора медицинских наук

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор Алексеев Л.П.

Москва, 2007

Оглавление.

Введение.....	6
Глава 1. Материалы и методы.....	13
1.1. Характеристика обследованных групп.....	13
1.1.1. Для раздела «Полиморфизм системы HLA среди популяционных групп России и стран СНГ».....	13
1.1.1.1. Краткая историко-этнографическая справка	15
1.1.2. Для раздела «Репродукция».....	18
1.1.3. Для раздела «Ассоциация генов HLA с сахарным диабетом 1 типа»...18	
1.2. Лабораторные методы.....	19
1.2.1. HLA-генотипирование.....	19
1.3. Статистическая обработка данных.....	22
Глава.2. Современные представления о строении и антиген-представляющих функциях главного комплекса тканевой совместимости.....	24
2.1. Строение главного комплекса тканевой совместимости.....	24
2.1.1. HLA класс I.....	26
2.1.1.1. Пептид-связывающий мотив.....	29
2.1.1.2. Пептиды МНС класса I.....	31
2.1.1.3. Процессинг АГ молекулами I класса HLA	32
2.1.2. HLA класс II.....	34
2.1.2.1. Структура HLA II и природа связанных пептидов.....	35
2.1.2.2. Процессинг и презентация АГ молекулами II класса HLA.....	37
2.2. Эволюция МНС.....	39
2.3. Полиморфизм и номенклатура HLA.....	41
Заключение.....	43
Глава 3. Полиморфизм системы HLA II и популяционные исследования....	44
3.1. HLA и демографическая история.....	45
3.2. Полиморфизм системы HLA среди популяционных групп России и стран СНГ.....	46

3.2.1. Исследование генетического родства 20 исследованных популяций на основании полиморфизма гена HLA II DRB1 и гаплотипов DRB1-DQA1-DQB1.....	47
3.2.2. Исследование генетического родства 20 исследованных популяций и популяций из разных стран мира на основании полиморфизма гена HLA II DRB1.....	64
3.3. Селекция HLA полиморфизма.....	71
3.3.1. Есть ли селекция гена DRB1 в обследованных группах?.....	74
Заключение.....	75
Глава 4. Естественный отбор и HLA II.....	77
4.1. Основные принципы естественного отбора.....	77
4.2. Естественный отбор на индивидуальном уровне.....	78
4.2.1. Инфекции	79
4.2.1.1. Полиморфизм АГ-распознающих сайтов	79
4.2.1.2. Гетерозиготное предпочтение	81
4.2.1.3. Частотно-зависимая селекция	82
4.2.1.4. Варианты генов HLA класса II и инфекции	83
4.2.2. Репродукция.....	87
4.2.2.1. Сексуальное предпочтение.....	87
4.2.2.1.1. HLA гомозиготность и репродуктивный результат среди пар с невынашиванием беременности неясного генеза	90
4.2.2.1.2. Возможные механизмы селекции.....	92
4.2.2.2. Селективный блок беременности	93
4.2.2.2.1. Невынашивание беременности.....	93
4.2.2.2.2. Совпадения по гену DRB1 среди пар с невынашиванием беременности неясного генеза.....	95
4.2.2.2.3. Бесплодие неясного генеза	96
4.2.2.3. Репродукция и инфекции	98
4.2.2.3.1. HLA II и нарушение репродукции в результате инфекций	100

4.2.2.4. Репродукция и аутоиммунные заболевания	101
4.2.2.4.1. Повторные выкидыши, аутоиммунитет и HLA	104
4.2.2.4.2. DRB1 среди пар с невынашиванием беременности неясного генеа	106
Заключение.....	107
Глава 5. Аутоиммунные заболевания как возможный механизм действия отбора на HLA II.....	109
5.1. Ассоциации генов HLA класса II и аутоиммунных заболеваний.....	109
5.1.1. Заболевания эндокринной системы	109
5.1.2. Заболевания соединительной ткани	110
5.1.3. Заболевания желудочно-кишечного тракта.....	112
5.1.4. Заболевания кожи	112
5.1.5. Полиорганные поражения	113
5.2. Ассоциация генов HLA с сахарным диабетом 1 типа, «классическим» аутоиммунным заболеванием	115
5.2.1. Исследование ассоциаций вариантов гена DRB1 с сахарным диабетом 1 типа в 11 популяционных группах России и стран СНГ.....	117
Заключение.....	133
Глава 6. Инфекции и аутоиммунитет	135
6.1. Сравнение DRB1 маркеров чувствительности и устойчивости к аутоиммунным и инфекционным заболеваниям	135
6.2. Роль инфекций в этиологии аутоиммунных заболеваний (сахарного диабета 1 типа).....	139
6.3. Механизмы микробной индукции аутоиммунных заболеваний	143
6.3.1. Молекулярная мимикрия.....	143
6.3.2. «Случайная активация» (bystander activation)	145
6.3.3. Персистенция вирусной инфекции	146
Заключение	147

Глава 7. «Функциональный» генотип. Гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности	149
7.1. Что такое «функциональный» генотип и «функциональная» гетерозигота?	149
7.2. Гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности	152
7.3. Возможные механизмы реализации HLA генетической предрасположенности	160
Выводы	161
Библиография	163

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Исследования полиморфизма главного комплекса тканевой совместимости человека (HLA) проводятся с середины 60-х годов, когда методами серологического типирования было выявлено, что в разных популяциях определяются разные наборы вариантов HLA антигенов. Первое Международное Рабочее Собрание по изучению HLA (IHWS) состоялось в 1964 году в США. С этого момента в рамках Собрания десятки лабораторий из разных стран мира стали заниматься изучением полиморфизма системы HLA. Эти исследования сопровождались интенсивным международным обменом типизирующими сыворотками, что привело к быстрому накоплению сведений о широчайшем полиморфизме этой системы. В 1972 году пятое Рабочее Собрание уже полностью было посвящено этому направлению.

В 1967 году Amiel J.C. [56] на третьем Рабочем Собрании впервые сообщил об обнаруженной им связи антигенов HLA с развитием болезни Ходжкина. Это сообщение послужило началом развития направления «HLA и болезни». Особенно актуальными эти исследования стали после открытия Цинкернагелем и Догерти [525] иммунного распознавания вирусных антигенов Т-лимфоцитами «в контексте» белков главного комплекса тканевой совместимости хозяина, в результате которого стало ясно, что гены, кодирующие HLA белки, являются, по сути, генами иммунного ответа, определяя направление процессов, происходящих в иммунной системе. В последующем целый ряд исследователей получили многочисленные доказательства роли HLA в развитии заболеваний, связанных с иммунной системой: инфекционных, аутоиммунных и онкологических [460].

В 80-х годах исследователи обратили внимание на связь антигенов HLA и репродуктивные проблемы. Целый ряд работ был посвящен изучению совпадений по HLA антигенам среди пар с необъяснимым бесплодием [1, 2, 118, 120, 126, 500]. В 90-х годах группа датских исследователей во главе с

Christiansen O.B. нашла взаимосвязь антигенов HLA класса II и репродуктивными потерями [107] у женщин. С тех пор продолжается накопление фактов о роли HLA в процессах репродукции.

Прогрессу в области исследований популяционного полиморфизма способствовало открытие К Mullis в 1983 г полимеразной цепной реакции (ПЦР) [333] и развитие на ее основе новых методов и технологий HLA генотипирования, которые стали широко использоваться зарубежными исследователями системы HLA.

Однако в России до начала 90-х годов практически все исследования полиморфизма системы HLA выполнялись только серологическими методами и касались, главным образом, изучения распределения антигенов I класса, что было связано с отсутствием в России доступных для исследователей качественных типизирующих сывороток к антигенам II класса. Именно поэтому подавляющее большинство отечественных публикаций было посвящено изучению распределения антигенов HLA класса I. Популяционные исследования антигенов HLA были проведены среди народов Сибири и Дальнего Востока [16,21,33,35,40,165]. Ряд публикаций касался изучения некоторых финно-угорских народов, проживающих на территории России [15,37]. В то же время было очевидно, что популяционное разнообразие населения России, занимающей огромную евразийскую территорию и генетически очень разнообразную, было изучено недостаточно. Кроме того, к моменту начала исследований уже было установлено, что II класс HLA определяет значительную часть генетической предрасположенности к развитию ряда заболеваний, связанных с иммунной системой [136,320,378,438].

В начале 90-х годов сотрудники отдела иммуногенетики (рук. профессор Л.П.Алексеев) ГНЦ Института иммунологии ФМБА России в рамках 11 ИНWS выполнили популяционное исследование HLA класса II

генотипирующими реагентами, предоставленными организаторами Международного Совещания [45].

В 1996г. Трофимов Д.Ю. [36] разработал метод мультипраймерной ПЦР и реагенты для типирования полиморфных генов HLA класса II. Разработка метода и создание генотипирующих реагентов позволили коллективу сотрудников отдела иммуногенетики Института реализовать проведение настоящего исследования.

Цель исследования.

Изучить популяционное разнообразие и генетическое родство ряда этнических групп России и стран СНГ на основе типирования генов HLA класса II (DRB1,DQA1,DQB1). Оценить значение генов HLA (класс II) для развития аутоиммунных заболеваний. Предложить и обосновать гипотезу об участии генов HLA (класс II) в естественном отборе.

Задачи.

1. Определить частоты вариантов гена DRB1 и гаплотипа DRB1-DQA-DQB1 в 20 популяционных группах России и стран, граничащих с Россией, определить степень их генетического родства между собой и по отношению к другим народам мира.

2. Определить частоты гена DRB1 в 11 популяционных группах больных сахарным диабетом 1 типа, определить HLA DRB1 маркеры чувствительности и устойчивости к развитию заболевания.

3. Оценить значение генов HLA DRB1 при идиопатическом невынашивании беременности.

4. На основании собственных данных и данных литературы предложить и обосновать гипотезу об участии генов HLA II в естественном отборе на индивидуальном и популяционном уровне.

Научная новизна.

Впервые получены данные о частотном распределении вариантов гена DRB1 и гаплотипа DRB1-DQA1-DQB1 в 20 популяционных группах (русские из Архангельской, Костромской, Смоленской, Вологодской областей; белорусы из Витебской, Брестской, Гомельской областей; украинцы из Львовской и Хмельницкой областей, марийцы, удмурты, татары, гагаузы, армяне, ненцы, саамы, казахи, калмыки, тувинцы, буряты), на основании частот вариантов гена DRB1 и гаплотипа DRB1-DQA1-DQB1 определены генетические расстояния между исследованными популяциями, на основании частот вариантов гена DRB1 определены генетические расстояния между исследованными популяциями и популяциями из разных стран мира.

Впервые получены данные о частотном распределении гена DRB1 среди больных сахарным диабетом 1 типа в 11 популяционных группах (русские из Москвы, Архангельской, Вологодской областей и Удмуртии; татары, мари, удмурты, узбеки, тувинцы, калмыки и буряты), определены генетические маркеры предрасположенности и устойчивости к заболеванию по каждой популяции, а также общие маркерные генотипы, ассоциированные с чувствительностью и устойчивостью к развитию сахарного диабета 1 типа.

Впервые получены данные об отрицательном значении гомозиготности по генам DRB1 для репродуктивного успеха у мужчин.

На основании данных полученных в результате проведенных исследований и данных литературы предложена новая концепция «функционального» генотипа, в котором «функционально» гомозиготный генотип может состоять из разных вариантов гена DRB1, ассоциированных с функционально сходным проявлением и гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности.

Научно-практическая значимость.

Данные о частотном распределении гена DRB1 и гаплотипа DRB1-DQA1-DQB1 20 популяционных групп России и стран, граничащих с Россией, имеют самостоятельное популяционно-генетическое значение и

могут быть использованы как база данных для региональных, федеральных и международных антропологических исследований, также в качестве контрольных для исследований по проблеме «HLA и болезни» в соответствующих регионах.

Данные о частотном распределении гена DRB1 среди жителей г.Москвы, Удмуртии, принадлежащих к русской популяции, могут быть использованы в качестве контрольных для исследований по проблеме «HLA и болезни» в соответствующих регионах.

Данные о степени генетического родства исследованных популяций, можно использовать для оптимизации банка неродственных доноров-добровольцев гемопоэтических стволовых клеток по количественному и популяционному составу, а также для лучшего подбора пар донор-реципиент при органных трансплантациях. Новый подход к оценке генетической предрасположенности к развитию аутоиммунных заболеваний на основании оценки DRB1 генотипа можно использовать для дифференциальной диагностики и генетического прогнозирования в семьях больных аутоиммунными заболеваниями.

Сформулированная концепция «функционального» генотипа и гипотеза «функциональной» гетерозиготности могут служить вкладом в теорию иммуногенетики и иммунологии.

Положения, выносимые на защиту.

Полиморфизм генов HLA II класса был использован для определения генетического родства 20 популяционных групп России и стран. Было установлено, что в большинстве изученных популяционных групп действуют балансирующие формы естественного отбора, в результате которых количество гетерозигот по генам HLA класса II превышает ожидаемое при нейтральных вариантах селекции. Такие формы селекции, сохраняя полиморфизм системы генов HLA, позволяют использовать ее для изучения

степени генетического родства популяций и геногеографических исследований.

Это удивительно потому, что гены HLA II являются генами иммунного ответа, представляя чужеродные пептиды в составе HLA/пептидного комплекса антиген-распознающим структурам CD4⁺ Т клеток. К тому же существуют убедительные доказательства участия генов HLA II в развитии инфекционных и аутоиммунных заболеваний (приводящих также и к репродуктивным проблемам), то есть, очевидно, что гены HLA на индивидуальном уровне находятся под давлением факторов окружающей среды, участвуя в естественном отборе. Тем не менее, варианты генов, ассоциированные с заболеваниями, продолжают циркулировать в популяциях.

В результате анализа собственных данных об ассоциациях вариантов гена DRB1 с развитием и устойчивостью к СД1, полученных на 11 популяционных группах, а также данных литературы об ассоциациях генов HLA класса II с разными аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, было сделано предположение о двойной физиологической функции вариантов генов HLA класса II, ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями – это ассоциация с хорошим ответом на инфекции и наоборот, вариантов, ассоциированных с устойчивостью к развитию патологического аутоиммунного процесса – с чувствительностью к развитию тяжелых инфекций.

Была сформулирована гипотеза, в соответствии с которой в благоприятных условиях в популяции происходит накопление «средних» и «слабых» по уровню иммунного ответа генотипов при постоянном отсеивании «сильных» по уровню иммунного ответа генотипов, предрасполагающих (при наличии и других факторов) к аутоиммунным заболеваниям и ограничению репродукции. Носители «слабых» генотипов не выживают в период выраженных инфекционных нагрузок и при неблагоприятных

условиях жизни. «Средний», «функционально» гетерозиготный генотип – наиболее выгоден для индивидуума, при этом в популяции сохраняются и «слабые» и «сильные» варианты генов HLA.

Микроорганизмы – главный фактор эволюции иммунной системы, у носителей «слабых» генотипов вызывают гибель или развитие вялотекущих хронических процессов, приводящих к нарушению функции, у носителей «сильных» генотипов – являются триггером развития чрезмерной разрушительной воспалительной реакции или аутоиммунных патологических процессов.

Глава 1. Материалы и методы

1.1. Характеристика обследованных групп

1.1.1. Для раздела «Полиморфизм системы HLA среди популяционных групп России и стран СНГ»

В ходе работы были обследованы 2525 здоровых (не имеющих тяжелых хронических заболеваний и жалоб на момент обследования), взрослых, не связанных кровным родством представители двадцати этно-территориальных групп, проживающих в различных регионах России, Украины, Белоруссии и Казахстана. Количество обследованных индивидуумов, их этническая принадлежность представлены в таблице 1.1. Исследования проводились сотрудниками отдела иммуногенетики в период 1994 -2004 годов.

Образцы крови, которые использовались для выполнения исследования, были получены из разных источников. Биоматериал от русских из Смоленской области, белорусов из Витебской, Брестской, Гомельской областей, украинцев из Хмельницкой и Львовской областей, марийцев из республики Марий Эл, гагаузов из республики Молдова, полученный в результате этнографических и медико-генетических экспедиций, предоставила д.б.н. Балановская Е.В. (Медико-генетический научный центр РАМН); биоматериал, от большеземельских ненцев (Ненецкий Автономный Округ), кольских саамов (п.Ловозеро, Мурманская область), русских из Архангельской области, полученный в ходе медико-генетических экспедиций, предоставлен д.м.н. Евсеевой И.В. (Северный госмедуниверситет, г.Архангельск), биоматериал от удмуртов, собранный в различных районах республики Удмуртия предоставили к.м.н. Поздеева О.С. и Ганичева Л.Л. (Ижевская государственная медакадемия); биоматериал от русских из Костромской области предоставлен Костромской областной больницей (Целинская И.Н.); биоматериал от русских из Вологодской области предоставлен Вологодской областной больницей

(Кашинин М.Н.); биоматериал от татар (потомков переселенных в годы отечественной войны из Казани) был собран в Кировской области и предоставлен проф.Зайцевой Г.А. (Кировский НИИ гематологии и переливания крови); биоматериал от тувинцев из разных районов республика Тыва предоставлен д.м.н. Осокиной И.В. (Институт медицинских проблем Севера СО РАМН, г.Красноярск).

Таблица 1.1

Численный и популяционный состав обследованных популяций

№ п/п	Популяция	Количество образцов
1	Русские, Архангельская область	81
2	Русские, Костромская область	126
3	Русские, Смоленская область	156
4	Русские, Вологодская область	121
5	Белорусы, Витебская область	70
6	Белорусы, Брестская область	105
7	Белорусы, Гомельская область	100
8	Украинцы, Львовская область	102
9	Украинцы, Хмельницкая область	138
10	Мари	202
11	Удмурты	202
12	Татары	87
13	Гагаузы	225
14	Армяне	83
15	Ненцы	92
16	Саамы	107
17	Казахи	141
18	Калмыки	136
19	Тувинцы	164
20	Буряты	87
Всего обследовано		2525

Сотрудниками Института иммунологии ФМБА России был собран биоматериал от казахов (Актюбинская область республики Казахстан), бурят (Гусино-Озерского района Бурятии), калмыков (из разных районов республики Калмыкия) и армян (республика Армения).

Каждая из обследованных популяций представлена только коренным сельским населением, относящимся к целому ряду населенных пунктов и поэтому репрезентативно представляющим данный этнос. В выборку включались только те неродственные между собой индивиды, все бабушки и дедушки которых относятся к данному этносу и родились в пределах данной популяции.

1.1.1.1. Краткая историко-этнографическая справка.

Русские – К началу 19 века сложились две крупные этнографические группы – севернорусская и южнорусская. Они различались типом жилища, одеждой, особенностями языка, формой ведения хозяйства. Севернорусская группа занимала территорию от реки Волхов на западе до реки Мезень и верховьев Вятки и Камы на востоке (современные Карелия, Новгородская, Архангельская, Вологодская, Ярославская, Ивановская, Костромская, часть Тверской и Нижегородской областей). Южные великорусы – жители черноземной полосы России от бассейна реки Десна на западе до реки Сура (приток Волги) на востоке (современные Рязанская, Пензенская, Калужская, Тульская, Липецкая, Тамбовская, Воронежская, Брянская, Курская, Орловская, Белгородская области). Междуречье Оки и Волги (современные Московская, Владимирская, Калужская, Рязанская, Пензенская, часть Тверской и Нижегородской областей) оказались «переходной» зоной, в культуре которой скрещивались и видоизменялись южнорусские и севернорусские черты. [23].

Белорусы вместе с русскими и украинцами относятся к восточным славянам. При общей однородности белорусской культуры выделяются шесть историко-этнографических районов: Поозерье (север), Поднепровье (восток), Центральная Белоруссия, Понеманье (северо-запад), Восточное Полесье и Западное Полесье. [23].

Украинцы. Особенности исторического развития различных территорий Украины, их географические различия обусловили

возникновение историко-этнографических районов Украины: центральное Поднепровье, Юг, Подолия, Карпаты и Слобожанщина [23].

Марийцы – финно-угорский народ. Формирование марийского этноса происходило в 1 тыс.н.э. в Волго-Вятском междуречье на основе финно-угорских племен пермско-волжской этнолингвистической общности. После нашествия монголотатар земли марийцев вошли в состав Золотой Орды, а затем Казанского ханства. Этническое развитие протекало в тесном контакте с соседними народами – волжскими болгарами, чувашами, татарами и впоследствии – с русскими. [24].

Удмурты – финно-угорский народ, антропологический тип – средневропейский, иногда с уральским или кавказским компонентом. Этнос удмуртов сложился на основе слияния индоиранских, угорских, тюркских и славянских племен, населявших в древности территорию Приуралья [24].

Татары (волго-уральские) – татарский народ региона Среднего Поволжья и Приуралья формировался путем консолидации различных, прежде всего, тюркоязычных, отчасти и отюреченных финно-угроязычных компонентов. В состав татар вошли также скифы, аланы и другие народы [24].

Гагаузы – говорят на гагаузском языке тюркской группы алтайской семьи. Вероятнее всего основу гагаузов составили тюркоязычные кочевники (огузы, печенеги, половцы), европейские исследователи рассматривали в качестве вероятных предков гагаузов - тюркоязычных протоболгар, пришедших на Балканы с берегов Волги [25].

Армяне – говорят на армянском языке, образующем отдельную группу индоевропейской семьи. Становление древнеармянской народности происходило в рамках государства Урарту. В непрерывной борьбе армян с различными завоевателями (персы, римляне, парфяне, арабы, турки-сельджуки и др.) укреплялась и развивалась армянская народность [26].

Ненцы - коренные жители Севера и северо-востока России. Район большеземельской тундры, административно относящийся к Ненецкому Автономному Округу, территориально ограничен бассейнами рек Печора, Кара и Уса. Антропологи предполагают, что ненцы являются представителями переходной уральской расы, имея в своем происхождении несколько этнических компонентов: восточная группа аборигенов с побережья Ледовитого океана, самодийские племена с северных склонов Саянского нагорья, энецкие и угорские группы, позднее влившиеся в состав ненцев [18].

Саамы - этническая группа коренных жителей северо-запада Европы, проживают в северных частях Норвегии, Швеции, Финляндии, а также в России с максимальной концентрацией на Кольском полуострове в поселке Ловозеро (940 человек). Саамы относятся к лапоноидному (субарктическому) антропологическому типу, сформировавшемуся как результат древней метисации европеоидной и монголоидной больших рас. По языку саамы входят в финно-угорскую группу, однако часть лексики не находит соответствия среди финно-угорских языков [18].

Казахи. В формировании казахского этноса приняли участие многие древние племена. Антропологи считают, что исходной формой расового типа населения Казахстана начала первого тысячелетия нашей эры считается древне-казахстанский антропологический тип с ярко выраженными чертами большой европеоидной или средиземноморской расы. В последующие эпохи, в результате монгольского нашествия происходит интенсивное смешение рас. Казахи приобретают черты монголоидности [28].

Калмыки – единственный в Европе монголоязычный народ, коренное население Республики Калмыкия. Древняя родина калмыков – Центральная Азия, их предки – монголоязычные племена ойраты, пришли на территорию нынешнего обитания калмыков в конце XVI – начале XVII вв., принеся с собой в Прикаспийские степи развитую кочевую культуру и древнейшую

мировую религию – буддизм. Калмыки принадлежат к центрально-азиатскому типу большой монголоидной расы и обладают всеми характерными особенностями, присущими монгольским народам [25].

Тувинцы. Республика Тыва расположена на юге Сибири, на границе с Монголией. Коренное тувинское население (карагасы) составляет 210.000 человек, . Вопрос о происхождении карагасов до сих пор остается открытым. Это был долгий этнический процесс, протекавший в течение многих веков в Саянах и на сопредельных территориях Южной Сибири. С другими тюркоязычными народами южной Сибири тувинцы составляют коренное население Саяно-Алтайской историко-этнографической области. [27].

Буряты – один из самых многочисленных народов Сибири в целом рассматриваются как представители единого центрально-азиатского расового типа. У бурят устанавливаются признаки сходства с эвенками, которые в монголоидной расе относились к особому байкальскому (общесибирскому типу) расовому типу [27].

1.1.2. Для раздела «Репродукция».

Были обследованы 240 супружеских пар с повторными прерываниями беременности и неудачными ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение), проходившими обследование в Центре иммунологии репродукции (98 пар) и лаборатории клинической цитогенетики Медико-генетического научного центра РАМН (142 пары). Контролем служили 74 пары, имеющие детей, обратившиеся в Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН по поводу установления отцовства, которое было подтверждено, и 300 здоровых доноров крови (97 женщин и 203 мужчин) из г. Москвы.

1.1.3. Для раздела «Ассоциация генов HLA с сахарным диабетом 1 типа».

Совместно с сотрудниками Эндокринологического научного центра РАМН были обследованы 6 популяционных групп больных сахарным диабетом 1 типа и соответствующие им контрольные группы, представлявшие собой

случайным образом отобранных, здоровых на момент исследования, лиц различной этнической принадлежности: русские из г.Москвы, татары, мари, калмыки, буряты, узбеки. Биоматериал от больных сахарным диабетом 1 типа русских из Архангельской области предоставлен д.м.н. Евсеевой И.В. (Северный госмедуниверситет, г.Архангельск); русских из Вологодской области предоставлен Кашиным М.Н. (Вологодская областная б-ца); русских из Удмуртии и удмуртов - Ижевской государственной медакадемии (Ганичева Л.Л.), тувинцев - Институтом медицинских проблем Севера СО РАМН (Осокина И.В.).

Таблица 1.2

Численный и популяционный состав больных СД1 и контрольных образцов

№ п/п	Популяции	Больные СД1	Контроль
1	Русские, г. Москва	79	300
2	Русские, Архангельская область	48	81
3	Русские, Вологодская область	69	121
4	Русские, Удмуртия	54	159
5	Татары	96	87
6	Мари	28	202
7	Удмурты	52	101
8	Узбеки	69	109
9	Тувинцы	15	164
10	Калмыки	13	136
11	Буряты	25	87
Всего обследовано		548	1547

1. 2. Лабораторные методы.

1.2.1. HLA - генотипирование.

Геномную ДНК выделяли из периферической крови методом высаливания по стандартной процедуре [319]. Полученные образцы ДНК сразу использовали для генотипирования, либо хранили при -20°C. Концентрация ДНК, определенная по флуоресценции с Hoechst 33258 на ДНК-минифлуориметре (Hoefler, США) составляла в среднем 50-100 мкг/мл. Общее время процедуры выделения ДНК составляло 30-40 минут.

HLA генотипирование образцов ДНК проводили методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции (ПЦР) [36]. Для типирования генов HLA класса II (DRB1, DQA1, DQB1) использовали наборы HLA-ДНК-Тех (фирма «НПФ ДНК-Технология», Россия).

Полимеразную цепную реакцию проводили в 10 мкл реакционной смеси, содержащей 1 мкл образца ДНК и следующие концентрации остальных компонентов: 0,2 мМ каждого дНТФ (дАТФ, дЦТФ, дТТФ, и дГТФ), 67 мМ Трис-НСl (рН 8,8), 2,5 мМ MgCl₂, 50 мМ NaCl, 1 мМ 2-меркаптоэтанола, а также 1 единицу термостабильной ДНК-полимеразы. Амплификацию проводили на многоканальном термоциклере "МС2" (НПФ "ДНК-Технология", Москва).

Типирование локуса DRB1 проводили в два этапа. Во время первого раунда геномная ДНК амплифицировалась в двух различных пробирках. В первой пробирке использовалась пара праймеров, амплифицирующая все известные аллели гена DRB1 (праймеры DRB_sen и DRB_al), а во второй – пара праймеров, амплифицирующая только аллели, входящие в группы DR*03, DR*05, DR*06, DR*08 (праймеры DRB_38ns и DRB_al). В обоих случаях температурный режим амплификации (для термоциклера «МС-2», запрограммированного на объем 10 мкл в режиме активного, быстрого ("fast") регулирования) был следующим:

- 94°C – 1 мин.
- 94°C – 20 сек. 7 циклов
- 67°C – 2 сек.
- 93°C – 2 сек. 28 циклов
- 65°C – 4 сек.

Полученные продукты амплификации разводили в 10 раз и использовали на втором раунде.

Для амплификации на втором раунде использовали следующий температурный режим (для термоциклера типа «МС-2», запрограммированного на объем 10 мкл в режиме активного, точного (“precise”) регулирования):

93°C - 5 сек. 15 циклов

64°C - 10 сек.

Типирование локуса DQA1 проводилось в два этапа. На первом раунде использовалась пара праймеров, амплифицирующая все специфичности локуса DQA1, а на втором раунде – пары праймеров, амплифицирующие специфичности *0101, *0102, *0103, *0201, *0301, *0401, *0501, *0601. Для проведения амплификации использовали программу, приведенную для амплификатора типа МС2, запрограммированного на объем 10 мкл в режиме активного, быстрого (“fast”) регулирования:

94°C - 1 мин.

94°C - 20 сек. 7 циклов

58°C - 5 сек.

92°C - 5 сек. 28 циклов.

56°C - 10 сек.

Продукты амплификации первого раунда разводили в 10 раз и использовали на втором раунде по следующей программе в режиме активного, точного (“precise”) регулирования:

93°C - 5 сек. 12 циклов

62°C - 10 сек.

Типирование локуса DQB1 также проводилось в два этапа. На первом раунде использовали пару праймеров, амплифицирующую все специфичности локуса DQB1. Температурный режим был следующий:

94°C - 1 мин.

94°C - 20 сек. 7 циклов

67°C - 5 сек.

93°C - 1 сек. 28 циклов

65°C - 2 сек.

На втором раунде использовали пары праймеров, амплифицирующих следующие специфичности: *0201, *0301, *0302, *0303, *0304, *0305, *0401/02, *0501, *0502/04, *0503, *0601, *0602/08; продукты первого раунда разводили в 10 раз и проводили амплификацию в следующем температурном режиме:

93°C – 1 сек. 12 циклов

67°C – 2 сек.

Проведение электрофореза. В каждую из лунок 3% агарозного геля под буфер отдельным наконечником вносят по 5 мкл окрашенного амплификата. Электрофорез проводили при напряжении 200-250V. Время проведения электрофореза: после окончания I этапа - 10 минут, после окончания II этапа - 20 минут. После проведения электрофореза гель вынимали из прибора для электрофореза и просматривали на трансиллюминаторе в проходящем ультрафиолетовом свете с длиной волны 254 нм. Окрашивание геля проводили бромистым этидием. Продукт амплификации виден в виде светящейся полосы красно-оранжевого цвета. В качестве маркера длин использовали перевар плазмиды pUC19 рестриктазой Msp I.

1.3. Статистическая обработка данных

Определение частот генов. Для определения частот генов DRB1, DQA1, DQB1 и их гаплотипов методом максимального правдоподобия (maximum-likelihood) использовали компьютерную программу «Арлекин» [424], версия 2.1 ([URL:http://anthro.unige.ch/arlequin](http://anthro.unige.ch/arlequin)).

Расчет генетических расстояний по М.Нею [340] на основании генных частот вариантов гена DRB1 и гаплотипов генов DRB1-DQA1-DQB1 проводили при помощи компьютерной программы «DJgenetic», версия 0.03 (Ю.А.Серегин, Е.В.Балановская). Графически результаты кластерного анализа представлены в виде дендрограмм и графиков многомерного

шкалирования по двум осям [17], построение которых проводили с помощью компьютерной программы «Статистика» (версия 6.0).

Тест на гомозиготность Ewens-Watterson. Тест основан на теории выборки нейтральных аллелей Ewens W.J. [158]. Watterson G. [493] показал, что при селективно нейтральном распределении гаплотипических (аллельных) частот, суммарная величина частот аллелей (гаплотипов) (F) будет эквивалентна ожидаемой гомозиготности для диплоидов. Тестирование на селективную нейтральность по Ewens-Watterson для локуса DRB1 было проведено при помощи компьютерной программы «Арлекин» [424], версия 2.1 ([URL:http://anthro.unige.ch/arlequin](http://anthro.unige.ch/arlequin)).

Относительный риск (ОР) развития/устойчивости к сахарному диабету 1 типа вычисляли по формуле В. Woolf [32]. Этот показатель означает, во сколько раз чаще встречается заболевание при наличии в генотипе индивидуумов какого-либо варианта HLA генов по сравнению с частотой заболевания у индивидуумов без этого HLA варианта. Значения ОР большие, чем 1, свидетельствуют о том, что конкретный вариант DRB1 гена ассоциирован с развитием заболевания, причем, чем больше величина относительного риска, тем ассоциация более выражена. Значения ОР, меньшие, чем 1, свидетельствуют об ассоциации вариантов HLA генов с устойчивостью к развитию заболевания, причем, чем меньше величина относительного риска, тем ассоциация того или иного варианта гена DRB1 с устойчивостью к развитию заболевания более выражена. Значения ОР, близкие к 1, свидетельствует об отсутствии ассоциаций.

Статистическую достоверность значений ОР определяли по точному двустороннему критерию Фишера без корректировки на количество аллелей [32].

Глава 2. Современные представления о строении и антиген-представляющей функции главного комплекса тканевой совместимости.

2.1. Строение главного комплекса тканевой совместимости.

В соответствии с современными представлениями, в реализации адаптивного иммунного ответа участвуют рецепторы В-клеток (иммуноглобулины), распознающие чужеродные антигены, HLA-молекулы главного комплекса тканевой совместимости (МНС) и рецепторы Т-клеток, которые распознают HLA-пептидный комплекс антиген-представляющих клеток (АПК). Распознавание антигена Т-клетками осуществляется при участии двух наборов рецепторов, один из которых включает HLA-молекулы I и II класса на антиген-представляющих клетках, а другой - клонально распределенные антигенспецифические Т-клеточные рецепторы, экспрессируемые Т-клетками.

Классические HLA-молекулы кодируются шестью различными, гомологичными локусами (HLA-A, B, C, DR, DQ и DP), расположенными на коротком плече 6-ой хромосомы человека [260]. Эта область была названа главным комплексом тканевой совместимости (Major Histocompatibility Complex - МНС), что отражает историческое открытие этого комплекса генов как главного кластера генных локусов, которые контролируют отторжение или приживление аллотрансплантата [58, 441, 442]. Этот аспект биологии HLA клинически чрезвычайно важен, но не отражает физиологическую роль и эволюционное значение генов HLA и их белков.

В соответствии с современными представлениями, HLA (МНС) гены являются «генами иммунного ответа» (Immune Response - IR), функция которых по распознаванию антигенов поначалу не связывалась с МНС [310]. Однако, на сегодняшний день функция «представления» белками МНС антигенов Т-клеткам, обеспечивающая, реализацию специфического

иммунного ответа, включая высокоаффинный иммунный ответ, считается основной.

Все генетические локусы, составляющие МНС, исторически сгруппированы в три класса генов, названные класс I, II и III. Различия этих трех классов генов касаются как структуры, так и функции кодируемых ими белков.

Антиген-представляющие молекулы, кодируемые МНС, относятся к классическим генам классов I и II. Область МНС содержит также ряд генов, кодирующих молекулы, участвующие в процессинге пептидов для презентации их иммунной системе. Класс III генов кодирует различные молекулы, как связанные, так и не связанные с иммунной системой, большинство из которых не участвует в презентации антигена, но включает гены цитокинов и компонентов системы комплемента [70].

Молекулы HLA I класса экспрессированы на подавляющем большинстве ядерных клеток, в то время как молекулы II класса HLA вне активации ограничиваются специализированными антиген-представляющими клетками (B-клетки, дендритные клетки, макрофаги). Уровень экспрессии молекул HLA обоих типов может быть усилен цитокинами, такими как ИЛ-4, γ -интерферон и TNF. Эти цитокины, действуя исключительно на регуляторные области HLA генов, могут индуцировать экспрессию молекул II класса HLA на клетках, которые в норме не экспрессируют эти белки, например эндотелиальные клетки сосудов [309]. Распределение молекул HLA I и II класса на разных клетках отражает их различные роли в иммунном надзоре.

Доминирующее значение молекул HLA в специфическом иммунном ответе проявляется в том, что на сегодняшний день они рассматриваются в качестве основной генетической составляющей аутоиммунитета, опухолевого иммунитета, аллергического ответа и защиты против инфекционных заболеваний [217, 278, 427, 460, 477].

2.1.1. HLA класс I.

Все HLA молекулы I класса - A, B и Cw состоят из тяжелой цепи, связанной с легкой цепью, известной как β_2 -микроглобулин [73, 74], Рис 1А. Тяжелая цепь закреплена в мембране и имеет короткий цитоплазматический хвост. Хотя структура генов и общая форма молекул HLA-A, B и Cw похожа, первичные последовательности этих молекул существенно отличаются одна от другой. Все тяжелые цепи молекул I класса HLA-A, B и Cw нековалентно связаны с одинаковой неполимерной молекулой β_2 -микроглобулина, которая кодируется на хромосоме 17. Большинство типов клеток вырабатывает избыток β_2 -микроглобулина, обеспечивая необходимые количества легких цепей для сборки всех молекул I класса, экспрессируемых клеткой. На поверхности большинства ядерных клеток присутствует от 10^4 до 10^6 молекул I класса.

Белковые продукты трех генов экспрессируются ко-доминантно (то есть на клетках одновременно экспрессируются продукты материнских и отцовских MHC генов). Уровень поверхностной экспрессии молекул HLA-Cw – ниже, чем продуктов генов HLA-A и HLA-B.

Структура молекул I класса идеально подходит для фиксирования коротких пептидов с целью презентации их Т-клеткам [74, 180]. Рис 2.1(А). Наружные домены $\alpha 1$ и $\alpha 2$ включают две длинные α -петли, разделенные щелью, дно которой выполнено β -складчатой подложкой. Щель содержит несколько карманов: A, B, C, D, E и F, которые отличаются друг от друга по своим химическим свойствам в соответствии с тем, как отличается одна генетическая форма (аллотип) от другой [180]. - рис.2.2. Все молекулы I класса HLA-A, B и Cw высокополиморфны. Главной зоной структурного полиморфизма молекул HLA класса I является область антиген-связывающей щели [75] - рис.2.3.

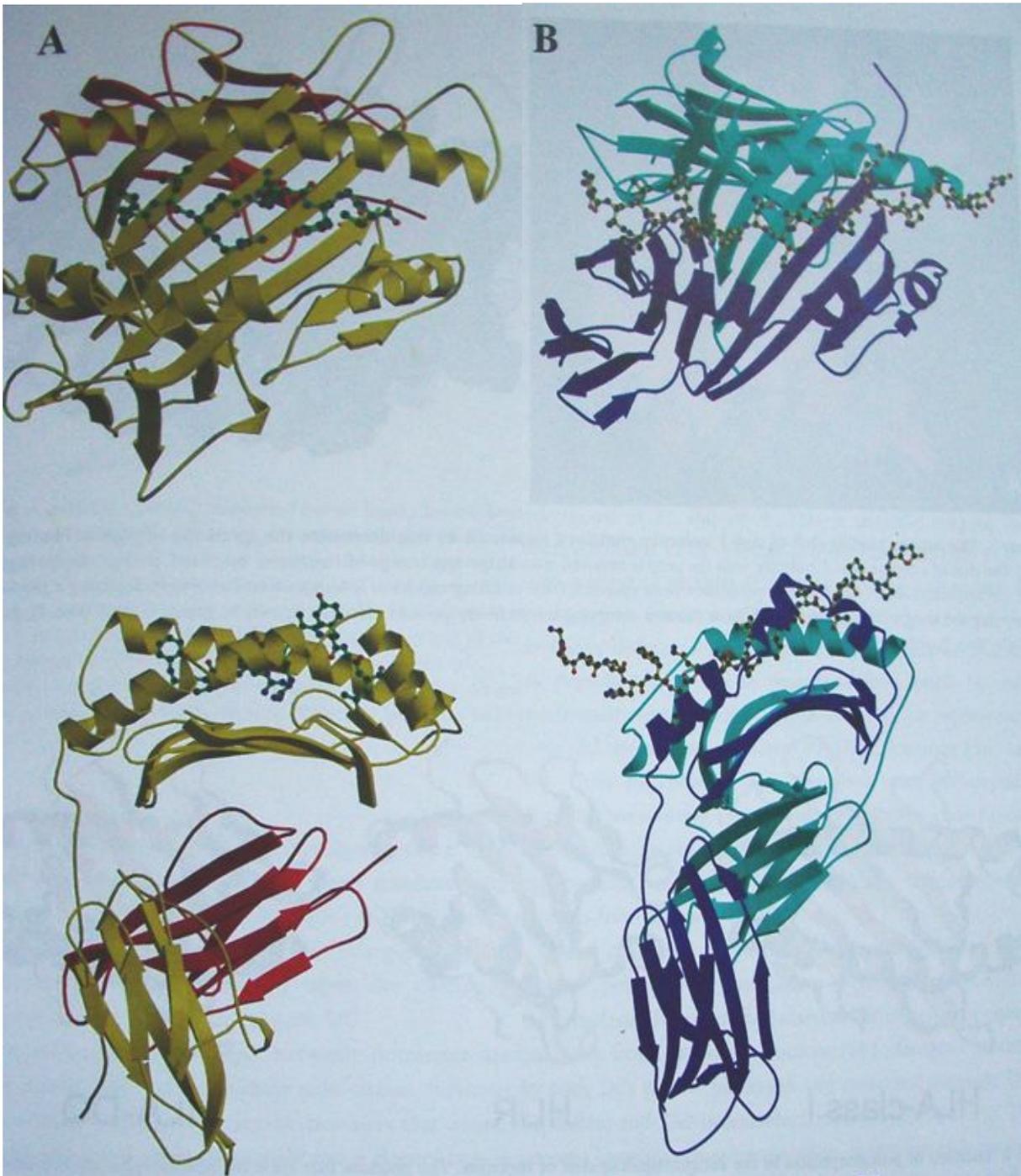


Рис.2.1. Трехмерное строение молекул HLA. (A) Молекула HLA-B8 вид сверху (верхний рисунок), вид сбоку (нижний рисунок) – тяжелая цепь I –желтого цвета, β_2 микроглобулин – оранжевый; пептид происходит из вируса Эпштейна-Барр. (B) – молекула II класса HLA-DQ8 связывает пептид из глютена. Показаны α и β цепи разного оттенка синего цвета. Вид сверху (верхний рисунок) и сбоку (нижний рисунок). Подчеркнем, что пептид выступает за пределы антиген-связывающей щели. [309].

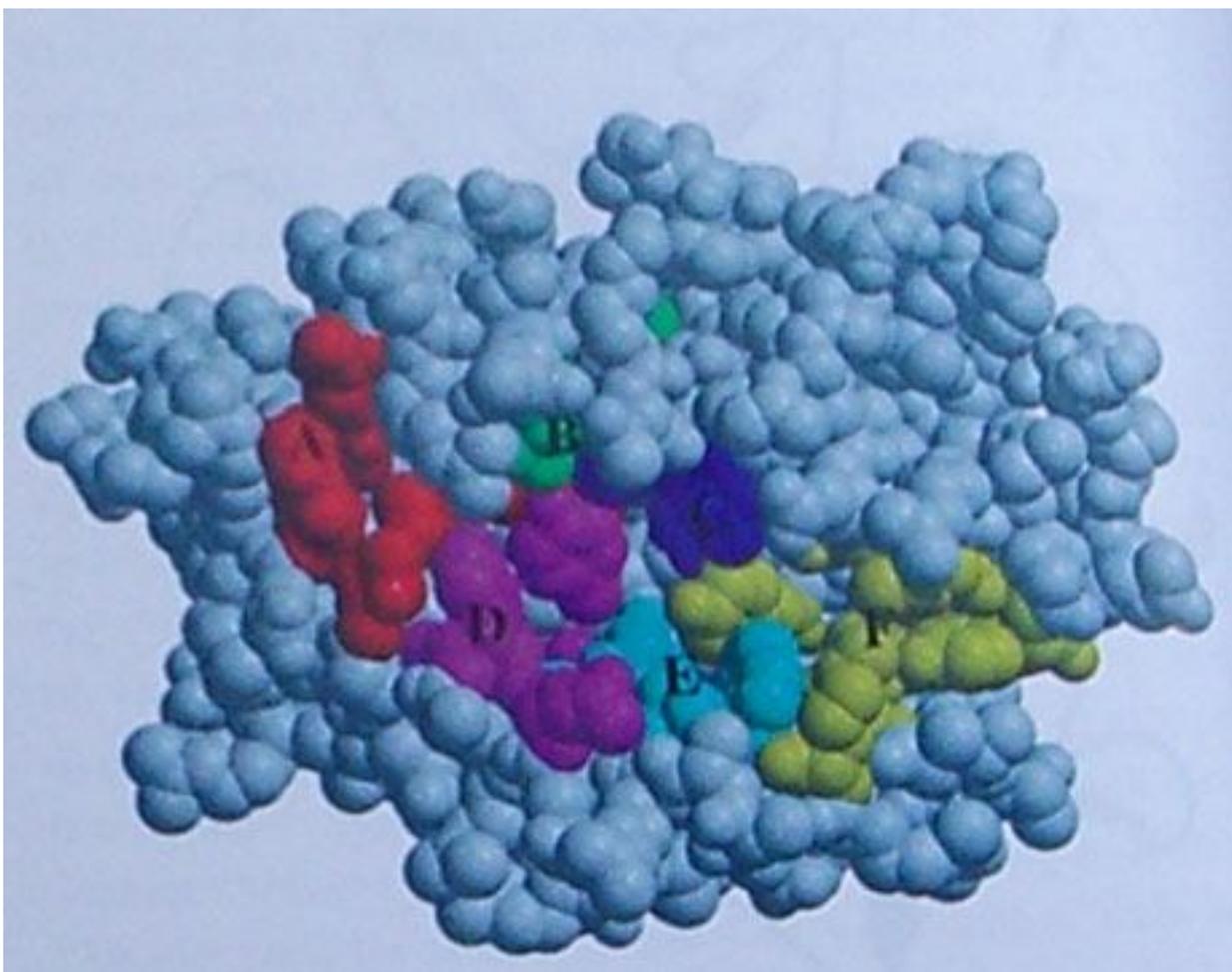


Рис. 2.2. Модель упаковки молекулы I класса человека. Антиген-связывающая щель молекулы содержит 6 главных карманов (A-F), которые определяют специфичность связывания пептидов [309].

Полиморфизм молекул класса I может проявляться в различиях электростатического заряда, гидрофобности и формы щели, что влияет на пептид-связывающие свойства таким образом, что каждый аллель будет связываться с определенным набором подходящих пептидов.

Длина пептидов, связываемых молекулами I класса, обычно составляет 8-10 аминокислот, поэтому концы связанных пептидов помещаются в щели, где они закрепляются сетью водородных связей между остатками тяжелой цепи и свободными amino- и карбоксильными окончаниями пептидов. Это позволяет пептидам с различными сиквенсами быть связанными по концам аналогичным образом различными молекулами I класса.

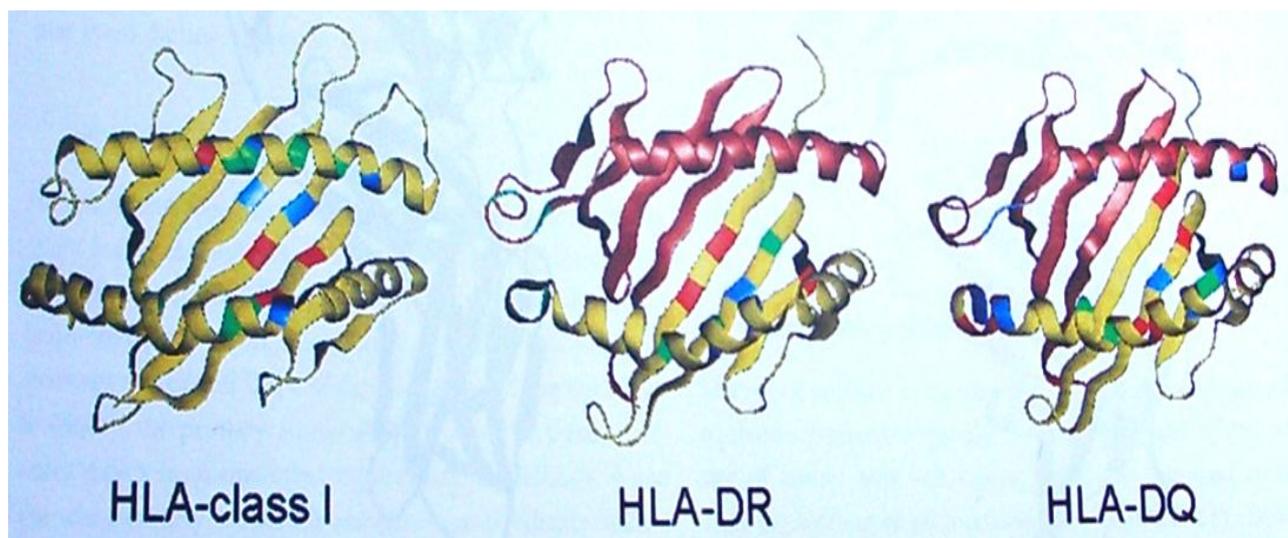


Рис 2.3. Расположение полиморфизмов в антиген-связывающих щелях молекул HLA. Полиморфные остатки окрашены таким образом, что полиморфизм сайтов окрашенных в красный цвет > синий > зеленый. Подчеркнем, что α цепь DR чрезвычайно мономорфна, поэтому полиморфизм молекулы DR сосредоточен в одной половине щели [309].

Пептиды, длиной более 8-10 аминокислот также могут иногда связываться с молекулами I класса, но в таком случае концы пептидов оказываются помещенными в щель, а центральная часть пептида может выступать за ее пределы [395].

Относительно консервативная структура мембрано-проксимального $\alpha 3$ домена молекулы I класса взаимодействует с CD8 корецепторной молекулой на Т клетках [178].

2.1.1.1. Пептид-связывающий мотив.

В наборе пептидов, который связывается с любым конкретным аллотипом I класса существует предпочтительный сиквенсный «мотив», который определяется расположением боковых цепей аминокислот, образующих доминантные закоривающие сайты для связывания с конкретным аллотипом HLA I [390, 406]. Для прогнозирования связывания

молекул HLA существуют пептид-лигандные базы данных с указанием пептид-связывающих «мотивов», однако по пептид-связывающим «мотивам» невозможно однозначно предсказать будет или нет связываться конкретный пептид с конкретным аллотипом I класса. Невозможно также сосчитать все пептиды, которые свяжутся с конкретной молекулой HLA I класса. Алгоритмы для прогнозирования пептид-связывающих «мотивов», по мнению многих авторов [196, 253, 271], должны будут усовершенствоваться, с учетом возможного влияния протеосомального расщепления белков при образовании антигенных пептидов.

Пептид-связывающий мотив обычно содержит два или три основных якорных выступающих остатка, которыми аминокислоты хорошо входят в разные карманы внутри пептид-связывающей щели аллотипа HLA I класса, что обеспечивает значительную энергию связывания [390].

Основные якорные сайты обычно занимают В-карман и F-карман молекул I класса. В-карман может иметь различную химическую структуру, которая определяется главным образом позицией 45 тяжелой цепи. В В-кармане могут фиксироваться остатки аминокислот, имеющие как положительный [95], так и отрицательный [137] заряд. У других молекул класса I В-карман может быть неглубоким или плохо выраженным [315]. В кармане F, в зависимости от его химических или пространственных свойств, могут быть фиксированы пептиды с разными окончаниями: карбоксильными, гидрофобными [230], ароматическими [520] или даже заряженными [285].

Между основными местами заякоривания существуют другие, второстепенные сайты, которые также могут участвовать в HLA-связывании [135], но обычно связывание в этих областях более слабое. Тем не менее, такое дополнительное связывание усиливает связывание по основным сайтам.

Не якорные аминокислоты, не принимающие участия в связывании с молекулой HLA I класса, могут выдаваться над пептид-связывающей щелью,

что позволяет им взаимодействовать с антиген-специфическим Т-клеточным рецептором.

2.1.1.2. Пептиды МНС класса I.

Пептиды, которые постоянно представляют и, соответственно, связывают молекулы I класса МНС, происходят из эндогенных белков, как собственных, так и чужеродных [74, 390]. Около 200 различных пептидов может представлять на клеточной поверхности молекула МНС I класса HLA [230].

Обычно молекулы I класса связывают и представляют эндогенные пептиды, которые образуются в результате протеосомно-зависимого протеолиза в цитоплазме, однако специализированные дендритные клетки могут фиксировать также и интактные антигены экзогенного происхождения [204]. Антигены, фиксированные такими дендритными клетками, могут быть процессированы и представлены посредством ТАР-зависимых и ТАР-независимых механизмов [41, 282, 402, 432]. Этот процесс, известный как кросс-презентация, важен в случае представления пептидов из белков, которые не синтезируются в дендритных клетках, ответственных за начало иммунного ответа, например, на вирусы, которые не инфицируют дендритные клетки [99]. Кросс-презентация также имеет значение для развития толерантности к собственным АГ, которые могут не синтезироваться в дендритных клетках [205]. Однако, в большинстве типов клеток основная часть пептидов, представляемых молекулами I класса, происходит из эндогенных белков, которые разрезаются мульти-каталитическими протеазами в протеосомах [425]. Источником части эндогенных белков, подвергающихся протеосомной деградации, могут быть также «неправильно» свернутые белки, содержащиеся в живых клетках среди вновь транслированных продуктов [385]. Многие из этих полипептидов

связаны с убиквитином и, таким образом, помечены для деградации в протеосомах [213, 362].

Поскольку источником пептидов, которые представляют молекулы I класса, в основном являются, белки, синтезированные внутри клетки, для презентации чужеродных АГ молекулами HLA I класса (в большинстве клеточных типов) обычно необходима внутриклеточная инфекция, сопровождающаяся транскрипцией генов, с последующей цитоплазматической трансляцией и деградацией соответствующих белков.

Пептиды, представляемые молекулами I класса, обычно распознаются антиген-специфическими Т-клетками CD8⁺ фенотипа. Молекулы I класса необходимы, главным образом, для презентации антигенов Т-клеткам киллерам. Однако, некоторые неклассические молекулы I класса, такие как HLA-E [88, 90] и G [283], служат в качестве лигандов для естественных киллерных клеток (NK), физиологическая функция которых - элиминировать клетки, которые утрачивают экспрессию белков I класса. Молекулы HLA-E и HLA-G также представлены в плацентарных клетках трофобласта, где они могут служить для обеспечения мирного сосуществования с большим количеством NK клеток, которые инфильтрируют слизистую матки на ранней стадии беременности [257].

2.1.1.3. Процессинг АГ молекулами I класса HLA.

Сборка молекул I класса с антигенными пептидами требует координации множества процессов, включая производство пептидов, их транспорт и загрузку в щель молекулы I класса в эндоплазматическом ретикулуме [501]. Считается, что главным источником пептидов для презентации молекулами I класса, являются процессированные в протеосомах пептиды из цитоплазмы [429]. Протеосомы – это эволюционно древние, бочкообразные структуры, которые «разрезают» полипептиды на пептиды, длиной от 8 до 17 аминокислот [281, 395]. Протеосомы состоят из

14 субъединиц, две из которых, известные как LMP2 и LMP7, кодируются внутри области генов II класса МНС [362]. Эти связанные с МНС субъединицы не являются неотъемлемой частью протеосомы, а индуцируются цитокинами, такими как интерферон- γ , во время иммунного ответа, образуя «иммунопротеасому». Небольшая часть (около 1%) деградированных пептидов активно транспортируется через мембрану эндоплазматического ретикулума в его просвет, где находятся «пустые» (не связанные с пептидом) молекулы I класса [170]. Этот переход облегчается гетеродимерным молекулярным насосом, известным как молекула ТАР (Transporter associated with Antigen Processing) [327]. ТАР гены картированы внутри области генов II класса МНС, в непосредственной близости от генов, кодирующих LMP2 и 7 [308]. Это наблюдение может свидетельствовать о совместной эволюции генов, контролирующих образование пептидов в цитоплазме (иммунопротеосомы LMP2 и 7), их захват, транспорт в эндоплазматический ретикулум (ТАР1/2) и презентацию Т клеткам. Физическая близость перечисленных генов дает возможность их координированной регуляции цитокинами [308]. Другим объяснением связи локусов ТАР с МНС может быть участие ТАР в «подгонке» пептидных специфичностей к полиморфным молекулам I класса, так как пептиды, провзаимодействовавшие с ТАР, как правило, хорошо соответствуют связывающим зонам полиморфных молекул I класса.

ТАР связывается с пептидами на цитоплазматической стороне мембраны эндоплазматического ретикулума, а с молекулами I класса – на просветной ее стороне, то есть молекула ТАР способна доставлять пептиды непосредственно к молекулам I класса [308]. С ТАР могут связываться пептиды длиной 8-16 аминокислот, однако наиболее эффективно молекула ТАР перемещает пептиды длиной 8-10 аминокислот, что соответствует оптимальной длине пептидов, связывающихся с молекулой I класса [325]. Молекула ТАР перемещает пептиды, образованные в протеосоме, в

результате чего они содержат гидрофобные или карбоксильные окончания, хорошо подходящие для связывания большинством молекул I класса [475, 482]. Пептиды, которые были перемещены в эндоплазматический ретикулум, могут быть защищены белками теплового шока, которые облегчают АГ загрузку и презентацию [326]. Часто пептиды, более длинные, чем 8-10 аминокислот, перемещаются в эндоплазматический ретикулум, где они могут быть укорочены до оптимальной длины концевыми аминопептидазами, которые затем создают N-окончания пептидов [170, 402, 428].

ТАР ассоциированный гликопротеин, так называемый тапасин (tapasin), функция которого заключается в облегчении загрузки пептидов в молекулы I класса в эндоплазматическом ретикулуме, также картируется в пределах комплекса генов МНС. Тапасин стабилизирует пустой димер I класса, удерживая его в эндоплазматическом ретикулуме до пептидной сборки с пептидным загрузочным комплексом [125].

2.1.2. HLA класс II.

К классическим молекулам II класса МНС человека относят HLA-DR, DQ, и DP, каждая из которых кодируется двумя различными генетическими локусами. Гены, которые кодируют перечисленные молекулы кластеризованы в области генов II класса, простирающейся приблизительно на 2 мегабазы. В целом структура белка молекул II класса похожа на класс I., но достигается это нековалентной связью двух мембрано-связанных цепей, известных как α и β [182, 297]. Рис.1.1. Эти α и β цепи вместе образуют АГ связывающую щель, расположенную над консервативной мембранной структурой, которая может взаимодействовать с CD4⁺ на Т-клетках, рис 1.1.В. МНС класс II α и β цепи кодируются различными локусами, которые тесно связаны как пары α и β генов (например, DR α / DR β ; DQ α /DQ β ; DP α /DP β).

Локусы HLA-DR, DQ и DP высокополиморфны. Полиморфизм этих молекул ограничивается в основном антиген-связывающей щелью. Только молекула HLA-DR состоит из полиморфной DR β цепи (DRB ген) и мономорфной DR α цепи (DRA ген) [309], рис 1.3. HLA-DP и DQ полиморфны и в α , и в β цепях генов (DPA-DPB, DQA-DQB).

2.1.2.1. Структура HLA II и природа связанных пептидов.

Пептиды, которые связывают и представляют Т-клеткам молекулы HLA класса II, как правило, длиннее тех, которые связывают молекулы I класса [104, 447], а пептид-связывающие мотивы молекул MHC II значительно менее хорошо охарактеризованы.

Пространственная структура молекул MHC класса II обеспечивает такое связывание пептидов, что около трети пептидной поверхности доступно для растворителей и для взаимодействия с АГ рецептором на Т клетках [92, 242, 243, 334, 447], рис 1.1.В. Исследование структуры молекулярного комплекса, состоящего из молекулы HLA-DR1 и матричного пептида вируса гриппа показало, что 5 из 13 боковых цепей пептида были погружены в пептид-связывающие карманы, а обширная сеть водородных связей между свободными остатками молекулы HLA-DR1 и пептидным остовом фиксировала пептид в щели. Этот пример показывает, каким образом подобная форма связывания может обеспечивать большое разнообразие пептидов, связавшихся с молекулой MHC класса II [92]. Очень немногие работы, по определению спектра пептидов, связывающихся с молекулами II класса, были выполнены в конце 80-х, начале 90-х годов. Чуть ли не единственным, кто попытался при помощи масс спектрометрии посчитать общее количество вариантов, которые могут связывать молекулы II класса был Hunt D.F. и соавт. (1992). Оказалось, что молекула II класса MHC мыши (I-Ad) может связывать от 650 до 2000 различных пептидов [230].

Способность некоторых пептидов связываться со множеством HLA-DRB1 аллелей для представления их Т клеткам была названа «неразборчивым» (promiscuous) Т клеточным распознаванием и описана для некоторых АГ, таких как, например, пептиды из гемагглютинина вируса гриппа, токсина столбняка, малярийного *Plasmodium falciparum* [105, 144, 363, 400, 405, 437].

Т-клеточные эпитопы из белка вируса кори связывались с несколькими изотипическими и аллотипическими формами молекул II класса HLA [273, 358, 367].

Hammer J и соавт. (1993) на основании исследования связывания пептидов с разными вариантами DR молекул пришли к заключению, что DR молекулы имеют как общие для разных пептидов, так и аллель-специфические якорные участки [198].

Наблюдения Schuenke KW и соавт. (1998) указывают на то, что связывание пептида HbS АГ с молекулой II класса зависит от полиморфизма аллелей HLA II, в то же время отсутствие ответа на вакцину против гепатита В не является результатом неспособности процессированного HbS АГ связываться с молекулами II класса [426]. Исследования Kruger A и соавт. (2005) показали, что оценка связывания пептидов не отражает презентацию АГ *in vivo*: HLA-DR ассоциации с вакцинальным ответом на HbS АГ не объясняются различиями в связывании пептидов или изменениями Th1/Th2 профиля [268].

Концы пептидов, связанных с молекулами класса II, выступают за пределы связывающей щели, в пределах которой он фиксируется сетью водородных связей, аналогичной классу I, свешиваясь за пределами щели рис 1.1.В и образуя изгибы, что влияет на пространственную структуру комплекса [519].

Многие пептиды, связывающиеся с молекулами II класса, происходят из других белков МНС [104, 105].

Суперантигены, такие как стафилококковый энтеротоксин, связываются с молекулами МНС класса II как интактный белок без соответствующего пептидного АГ-связывающего сайта, что объясняет отсутствие рестрикции иммунного ответа на этот АГ по аллелям II класса [242].

2.1.2.2. Процессинг и презентация АГ молекулами II класса HLA.

Путь процессинга и презентации АГ молекулами HLA класса II принципиально отличается от молекул класса I [124, 476]. Молекулы HLA класса II главным образом связывают пептиды, произведенные в эндоцитозном компартменте (включая лизосомы) [104, 105], однако значительная часть пептидов может также поступать и из цитоплазмы [143].

Эндосомы – это связанные с мембраной полости, которые перемещают белки между различными вакуолярными отсеками клетки и отделены от цитоплазмы липидным слоем. Экзогенные АГ попадают в клетку в результате эндоцитоза и переносятся в эндосомы и лизосомы, а также отделы, содержащие протеолитические ферменты [337], так что многие пептиды, представляемые молекулами II класса, происходят из экзогенных АГ.

Первоначально молекулы II класса связываются в эндоплазматическом ретикулуме с мономорфным белком, известным как инвариантная цепь (Ii). Каждый $\alpha\beta/Ii$ комплекс класса II представляет собой состоящий из 9 субъединиц трансмембранный белок, содержащий три $\alpha\beta$ гетеродимера, ассоциированных с гомотримером Ii цепи [401]. Инвариантная цепь предохраняет молекулы класса II от загрузки пептидами, происходящими из эндоплазматического ретикулума и сопровождает вновь синтезированные молекулы к специализированному эндосомальному компартменту (МСII), ориентируясь по цитозольному хвосту. МСII компартмент, вероятно, - место, где большинство пептидов загружается в молекулы HLA класса II. По достижении окислительного эндосомального компартмента инвариантная

цепь последовательно деградируется катепсин-опосредованным протеолизом [337], образуя CLIP, или класс II ассоциированный пептид инвариантной цепи [394], который связывается со щелью молекулы II класса способом, не отличающимся от номинальных антигенных пептидов [184, 523].

Для успешной загрузки пептидами молекул II класса обычно необходима функция, которую выполняет белок HLA DM [329]. Молекула HLA DM состоит из двух генных продуктов HLA-DM A и B, которые также кодируются в пределах II класса MHC. HLA DM, вероятно, взаимодействует непосредственно с молекулами II класса, катализируя диссоциацию CLIP и помогая загрузке пептидов и в кислом эндосомальном, и в утилизирующем компартментах [89, 133, 134, 439]. Эта функция HLA-DM может регулироваться другой молекулой II класса HLA – DO, которая при некоторых условиях усиливает функцию DM, но иногда может ей препятствовать [89]. Молекула HLA DO экспрессирована главным образом на В клетках, что может свидетельствовать о ее роли в обеспечении преимущественной презентации специфических (соответствующих) АГ высокоаффинными В клетками по сравнению с неспецифическими, низкоаффинными. Действуя как пептидный редактор, HLA-DM может также изменять конечную конформацию MHC-II/пептидного комплекса, образовавшегося в различных клеточных компартментах таким образом, что эти конформационные варианты могут различаться специфическими Т клетками [386].

Большинство пептидов, которые связываются с молекулами II класса, состоят из 8-15 аминокислот и получаются в результате деятельности эндосомных и лизосомных протеаз, особенно катепсинов [337, 487]. Разные катепсины играют различную роль в тимических и периферических антиген-представляющих клетках [337, 487]. У человека обнаружена лизосомальная тиолредуктаза (GILT), индуцированная γ -интерфероном, которая определяется в поздних эндосомальных компартментах антиген-

представляющих клеток и, которая, вероятно, необходима для разрыва дисульфидных связей, что предупреждает эффективный процессинг АГ катепсинами и другими протеазами [301].

Молекулы II класса могут представлять АГ по крайней мере двумя различными путями, которые позволяют загружать как эндогенно, так и экзогенно происходящие антигенные пептиды. Так, например, Т-клеточный ответ на токсины, фагоцитированный материал и неинфекционные вирионы может осуществляться по пути II класса.

Созревание молекул II класса регулируется сигналами воспаления, которые выключают эндоцитоз и мобилизуют внутриклеточные молекулы II класса и другие компоненты АГ-представляющей «машины» к максимальной презентации АГ [101, 276].

Т-клетки, распознающие молекулы II класса – это, в основном, CD4+ хелперные Т-клетки. Роль хелперных Т-клеток заключается в усилении АГ представляющей функции и содействии дифференцировке и пролиферации В-клеток и цитотоксических Т-клеток.

Таким образом, с одной стороны распознавание АГ Т-клетками обеспечивается эффективными функциональными связями между клеточными механизмами, осуществляющими фиксирование АГ, его процессинг и презентацию молекулами I и II класса. С другой стороны ему соответствует не менее совершенный молекулярный механизм по образованию огромного репертуара $\alpha\beta$ Т-клеточных рецепторов. Это позволяет адаптивной Т-клеточной системе производить огромное число всевозможных рецепторов для распознавания АГ, сравнимое по количеству с набором чужеродных инфекционных или измененных собственных антигенов.

2.2. Эволюция МНС.

В процессе эволюции компоненты адаптивной иммунной системы, включающей МНС, появляются рано у позвоночных, но точно отряд и

временные рамки этого события неизвестны. МНС молекулы не обнаружены у беспозвоночных, в то время как челюстные позвоночные уже имеют гены МНС I/II класса, T-клеточного рецептора и иммуноглобулинов [261, 269]. Общая организация МНС также, вероятно, сохранилась с тех пор. Регионы, кодирующие молекулы I и II класса генетически связаны. Это наблюдается в случае млекопитающих, кур, *Xenopus* и филогенетически таких наиболее древних из исследованных видов, как хрящевые акулы [353]. Костные рыбы являются исключением, демонстрирующим, что ряд областей генов I и II классов не существенна для функционирования иммунной системы [269, 449].

Сходство функционирования генов МНС не всегда сопровождается идентичностью в строении. Например, секвенирование, и картирование генов демонстрирует, что биологические виды могут существовать с различным количеством разных групп генов II класса. Например, у мыши по сравнению с человеком значительно более ограничен набор генов класса II, а DP-подобные гены являются псевдогенами и приблизительно половина инбредных и диких линий не имеет этих молекул [450]. Локус DP также не активен у кошек. Кроме того, кошки не используют DQ-подобные гены II класса, но, возможно, поэтому количество генов DR локуса у них компенсаторно увеличено [67]. Коровы, козы и овцы, вероятно, имеют специфичный для жвачных ген класса II вместо DP [214]. Несмотря на такие видо-специфичные модификации, пять ортологических групп генов II класса главным образом сохранились среди всех млекопитающих.

Группы генов II класса у млекопитающих не совпадают с немлекопитающими, за исключением DM [252]. Филогенетический анализ показывает, что неклассический DM II класса дивергировал рано в процессе эволюции II класса [451]. DM был идентифицирован у кур, в то время как DP, DQ и DR гены не представлены у кур [252]. В отличие от

млекопитающих, кластер генов II класса у птиц является видо-специфическим, не сохранившимся у других отрядов [152].

Очень сложный комплекс МНС плацентарных млекопитающих расположен вдоль хромосомы как класс I-III-II области. МНС млекопитающих имеет высокую плотность генов; например МНС человека содержит 264 гена и псевдогена на протяжении 3,6 Мб. У немлекопитающих МНС в основном содержит меньше генов, чем у млекопитающих, и области I и II классов находятся рядом.

У плацентарных млекопитающих регион I класса содержит набор консервативных «рамочных» генов, которые обнаруживаются у разных видов; гены I класса увеличиваются в числе и разнообразии между этими «рамочными» генами [55]. Не сообщалось об обнаружении этих генов у немлекопитающих.

Сравнительный анализ МНС опоссума и других видов млекопитающих поддерживает идею о том, что в эволюции позвоночных было время, когда существовал единый «иммунный суперкомплекс» генов, который содержал МНС гены I и II класса, гены антигенного процессинга (TAP и PSMB) CD1 и гены рецептора NK клеток C-типа и Ig-типа [470]. Общее происхождение белков I и II класса предполагается авторами работы, также исходя из сходства функции и трехмерной структуры [297].

2.3. Полиморфизм и номенклатура HLA.

Классические гены HLA I и II класса HLA-A, B, Cw, DR, DQ и DP являются наиболее полиморфными локусами из числа известных на сегодняшний день полиморфных генов у человека [Marsh SG с соавт.2000]. Количество известных аллелей в каждом из этих локусов неуклонно возрастает, так как высокоразрешающее HLA типирование используется в клинике и антропологических исследованиях [302, 303]. На начало 2007 года общее количество аллелей в локусах HLA составило 2816. В таблице 2.1 представлено распределение аллелей по различным генам HLA. Аллели в

указанных локусах могут отличаться друг от друга по 1-30 аминокислотным остаткам [399].

Номенклатура HLA аллелей и локусов определяется Номенклатурным Комитетом по факторам системы HLA (WHO) [303]. Этот комитет следит за наименованием новых аллелей и регулярно публикует обновления списка вновь открытых аллелей HLA. База данных Комитета IMGT/HLA (<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla>) осуществляет централизованное хранение сиквенсов аллелей, названных Номенклатурным Комитетом. Список вновь открытых на основании сиквенирования HLA аллелей, утверждается Номенклатурным Комитетом по факторам HLA системы и ежемесячно публикуется в журнале Tissue Antigens. Кроме того, полный список аллелей публикуется каждые несколько лет в Tissue Antigens, European Journal of Immunogenetics и Human Immunology.

Таблица 2.1

Аллельный полиморфизм классических генов системы HLA

Гены системы HLA	Количество известных аллелей
Класс I	
A	545
B	894
C	307
Класс II	
DRA	3
DRB1	494
DQA1	34
DQB1	83
DPA1	23
DPB1	126

Все аллели в соответствии с сиквенсами объединены в группы аллелей. Различия между сиквенсами аллелей, принадлежащих к одной группе существенно меньше, чем между аллелями из разных групп.

Заключение.

Таким образом, основная физиологическая функция молекул HLA II класса, в отличие от I, в представлении антигенов экзогенного происхождения (главным образом инфекционных агентов) клетками иммунной системы для запуска иммунного ответа на них. Формирование в процессе эволюции системы генов II класса, выделение их из общих с I классом предковых генов и специализация функции, возникла, вероятно, в результате действия инфекционного и паразитарного окружения.

Глава 3. Полиморфизм системы HLA II и популяционные исследования.

На основании результатов исследований ученых из разных стран мира на сегодняшний день сформировалось представление, что гены HLA II класса, наряду с генами I класса, можно использовать для поиска исторических и современных генетических связей между популяциями [154], несмотря на то, что гены HLA, являясь генами иммунного ответа, участвуют в развитии заболеваний, связанных с иммунной системой, в частности, инфекционных, аутоиммунных и т.д. [217, 278, 427, 460, 477], что ранее ставило под сомнение возможность использования их в таком качестве в связи с возможным действием направленного отбора.

Наоборот, в соответствии с современными представлениями, считается, что значительный уровень полиморфизма генов HLA II предоставляет почти уникальные возможности для исследований в области популяционной геномики, поиска ассоциаций с заболеваниями и эволюции [154]. Например, изучение распределения аллельного разнообразия HLA локусов в различных человеческих популяциях может помочь понять, каким образом действуют силы природы для образования и сохранения полиморфизма у человеческих видов. Кроме того, исторические и эволюционные связи между современными человеческими популяциями могут быть выявлены на основании филогенетического анализа частотного распределения аллелей и гаплотипов HLA. Сравнение различий в распределении аллелей и гаплотипов между популяциями, может быть использовано для обнаружения в истории популяций таких демографических событий как, например «узкое место» или “bottleneck” и «эффект основателя». Наконец, различия в частотах аллелей и гаплотипов между популяциями из различных этнических групп может быть использовано для лучшего понимания ассоциаций между HLA и заболеваниями, в некоторых случаях проливающих свет на механизмы их развития и резистентности к ним. [154]

3.1. HLA и демографическая история

Исторические и современные генетические связи между популяциями можно исследовать, используя для анализа построение филогенетических деревьев (или дендрограмм) на основании расчета генетических расстояний между популяционными группами, используя для этого данные по частотам аллелей и гаплотипов различных генов [154].

В рамках 11 международного рабочего совещания Imanishi T. с соавт. (1992) на основании анализа результатов типирования 77 популяций по генам HLA I класса и 20 популяций – по генам II класса (DRB1, DQA1, DQB1) обнаружили выраженное соответствие между географическим (на континентальном уровне) и генетическим родством популяций, определенном на основании аллельных частот генов HLA классов I и II, в отличие от генов комплемента [235].

Позже филогенетический анализ распределения частот аллелей HLA был использован для исследования родства между популяциями в разных регионах мира.[69, 94, 201, 236, 238, 286, 296, 323, 485] и особенно интересным было использование этого анализа для проверки антропологических и исторических гипотез [201, 286, 296]. Например, считается, что около 9000 лет назад континент Австралия и острова Новая Гвинея и Тасмания были частью единого материка, известного как Сахул (Sahul). Была выдвинута гипотеза, что аборигены Тасмании, Австралии и жители нагорья в Папуа Новой Гвинее являются современными потомками древней сахульской популяции, которые были изолированы в результате повышения уровня моря. Гипотеза предполагала, что популяции из горных районов Папуа Новой Гвинеи должны быть генетически более близкими к австралийским популяциям, чем к равнинным популяциям Папуа Новой Гвинеи. Лингвистический анализ свидетельствовал о близком родстве между языками жителей гор из Папуа Новой Гвинеи и австралийскими аборигенами [345]. Филогенетический анализ аллельных частот генов HLA класса II

(DRB1, DQB1) также показал более близкую генетическую связь между горными популяциями Папуа Новой Гвинеи и австралийскими аборигенами, чем между жителями гор и жителями равнины Папуа Новой Гвинеи [296, 485].

Филогенетический анализ HLA гаплотипов, образовавшихся за счет неравновесного сцепления соседствующих генов, также может быть полезным для составления представлений об истории популяций и их родстве. Образовавшиеся таким образом HLA гаплотипы могут служить для дальнейшего «подразделения» аллелей. Например, Begovich и соавторы [69] показал, что выявление высоко частотного аллеля DPB1*0402 у африканцев и южно-американских индейцев привело к ложному заключению о генетической близости этих популяций на филогенетическом дереве, однако филогенетический анализ гаплотипов DPA1-DPB1 переместил эти две популяции уже в отдаленные друг от друга части филогенетического дерева, что свидетельствует о том, что две указанные популяционные группы не являются генетически близкими.

3.2. Полиморфизм системы HLA среди популяционных групп России и стран СНГ.

Население России, занимающей огромную территорию, исключительно разнообразно по этническому составу, но в отличие от основных европейских и азиатских популяций, изучено значительно хуже с точки зрения HLA популяционного полиморфизма.

Основное количество работ по изучению популяционного полиморфизма системы HLA было выполнено разными авторами в 90е годы методами серологического типирования антигенов I класса. Наибольшее количество публикаций касается народов Сибири и Дальнего Востока: тувинцев (Сартакова М.Л. и соавт., 1998) - [35], якутов (Fevelova V.V., 1990) - [165], эвенков (Рычков Ю.Г. и Удина И.Г., 1985) - [33], долган, нганасан,

чукчей и чуванцев (Коненков В.И. и соавт., 1993) - [21], северных кхантов (Дегтярева Е.А. и Пузырев В.П., 1993)- [16], бурят (В.В. Яздовский и соавт., 1998) - [40]. Распределение антигенов HLA I класса описано для некоторых финно-угорских народов, проживающих на территории России. В статье Гусевой И.А. и соавт.(1998) представлены частоты антигенов HLA-A и HLA-B среди представителей двух этнических групп мордвы (эрзи, мокши) и марийцев [15], а особенности распределения этих антигенов среди коми и коми-пермяков описаны в работе Удиной И.Г. и Раутян Г.С. (1994) - [37]. Были опубликованы данные по распределению антигенов I класса HLA-A и -B у армян (Нерсисян В.М. и Мартиросян И.Г., 1982) - [29].

Исследованиям популяционного полиморфизма генов II класса было посвящено значительно меньшее число публикаций, так как оно стало возможным только в результате появления молекулярно-генетических методов типирования. Такие популяционные исследования II класса генов HLA совместно с японскими учеными были выполнены в 1993 г. Сартаковой М.Л. и соавт. [34]. Типирование генов DRB1 DQA1 и DQB1у алеутов с Командорских островов было проведено Володько Н.В. и соавт.(2003) [13], генов DRB1 у башкир, татар, чувашей, удмуртов, мари и коми (Хидиятова И.М. и соавт. 2004) - [38], генов DQA1, DQB1, DPB1 у жителей г.С.Петербург (Karustin S. et al.1999) - [249], генов DRB1, DQA1, DQB1, DPB1 у жители Чукотки (Крылов М.Ю. и соавт.1995) - [22].

3.2.1. Исследование генетического родства 20 исследованных популяций на основании полиморфизма гена HLA II DRB1 и гаплотипов DRB1-DQA1-DQB1.

В отделе иммуногенетики человека (рук.профессор Л.П.Алексеев) ГНЦ Института иммунологии ФМБА России с 90-х годов проводятся исследования популяционного разнообразия населения России и граничащих с Россией стран по генам HLA II класса: Алексеев Л.П. и соавт. [3, 5, 45, 48,

50, 51, 52]; Болдырева М.Н. и соавт. [7, 10, 11, 12, 80, 81, 82, 85]; Евсеева И.В. и соавт.- [18, 156, 157], Хромова Н. А. и соавт. 2006 [39] методом мультипраймерной ПЦР, также разработанным в отделе иммуногенетики Трофимовым Д.Ю. в 1996 году [36].

В результате многолетней работы было проведено типирование генов HLA класса II DRB1-DQA1-DQB1 представителей 20 популяционных групп (см. материалы и методы) различной этнической и расовой принадлежности.

Частоты гена DRB1 были рассчитаны программой “Arlequin”, версия 2.1. ([URL:http://anthro.unige.ch/arlequin](http://anthro.unige.ch/arlequin)). Результаты типирования этого гена в разных группах трех славянских популяций – русских, белорусов и украинцев, представлены в таблице 3.1, в остальных исследованных группах – в таблице 3.2.

На основании типирования генов DRB1, DQA1 и DQB1 при помощи программы “Arlequin” методом максимального правдоподобия (maximum likelihood) были рассчитаны частоты трехлокусных гаплотипов DRB1-DQA1-DQB1. Частоты этих гаплотипов во всех исследованных популяционных группах представлены в таблицах 3.3 и 3.4.

Частоты гена DRB1 и трехлокусных гаплотипов DRB1-DQA1-DQB1 были использованы для расчета генетических расстояний между популяциями по Нею [340]. Расчеты генетических расстояний и построение соответствующих матриц генетических расстояний были произведены при помощи программы «DJgenetic», версия 0.03 (Ю.А.Серегин, Е.В.Балановская). Полученные матрицы были использованы для проведения кластерного анализа и многомерного шкалирования при помощи компьютерной программы «Статистика» (версия 6.0).

Таблица 3.1

Распределение гена DRB1 среди популяций русских, белорусов и украинцев

DRB1-специфичности	РУССКИЕ				БЕЛОРУСЫ			УКРАИНЦЫ	
	Архангельская обл. n=81	Костромская обл. n=126	Смоленская обл. n=156	Вологодская обл. n=121	Витебская обл. n=70	Брестская обл. n=105	Гомельская обл. n=100	Хмельницкая обл. n=138	Львовская обл. n=102
01	0,130	0,174	0,064	0,124	0,1	0,105	0,129	0,098	0,123
03(17)	0,093	0,123	0,093	0,074	0,07	0,09	0,107	0,054	0,078
04	0,166	0,119	0,103	0,141	0,075	0,128	0,1	0,112	0,113
07	0,123	0,142	0,173	0,149	0,105	0,105	0,107	0,145	0,152
08	0,037	0,040	0,032	0,054	0,055	0,029	0,036	0,036	0,039
09	0,031	0,008	0,006	0,025	0	0,019	0	0,004	0,015
10	0,012	0,012	0,006	0,004	0	0,005	0,007	0,011	0
11(5)	0,056	0,060	0,173	0,095	0,15	0,133	0,157	0,185	0,185
12(5)	0,025	0,020	0,023	0,012	0,04	0,038	0,007	0,022	0,01
13(6)	0,099	0,120	0,106	0,149	0,165	0,119	0,1	0,123	0,108
14(6)	0,012	0,016	0,032	0,012	0,01	0,029	0,05	0,022	0,02
15(2)	0,197	0,138	0,154	0,144	0,185	0,133	0,121	0,101	0,098
16(2)	0,019	0,028	0,035	0,017	0,045	0,067	0,079	0,087	0,059

Таблица 3.2

Распределение гена DRB1 среди разных популяций, населяющих Евразию

DRB1	Марийцы n=202	Удмурты n=202	Татары n=87	Гагаузы n=225	Армяне n=83	Ненцы N=92	Саамы N=107	Казахи N=141	Калмыки N=136	Тувинцы N=164	Буряты N=87
01	0,24	0,131	0,069	0,122	0,066	0,049	0,145	0,085	0,051	0,015	0,023

03(17)	0,052	0,042	0,086	0,123	0,066	0,044	0,075	0,096	0,125	0,061	0,028
04	0,094	0,047	0,074	0,073	0,204	0,174	0,332	0,148	0,136	0,159	0,201
07	0,126	0,307	0,241	0,082	0,09	0,109	0,028	0,112	0,103	0,088	0,132
08	0,011	0,035	0,012	0,016	0	0,038	0,084	0,05	0,051	0,055	0,075
09	0,114	0,037	0,006	0,011	0	0,168	0,056	0,039	0,051	0,052	0,052
10	0,015	0	0,029	0,016	0,042	0	0	0,012	0,023	0,027	0,029
11(5)	0,082	0,114	0,052	0,24	0,229	0,065	0,038	0,096	0,077	0,067	0,086
12(5)	0,012	0,025	0,012	0,007	0,025	0,152	0,028	0,057	0,092	0,049	0,075
13(6)	0,104	0,089	0,19	0,071	0,055	0,109	0,103	0,121	0,136	0,155	0,063
14(6)	0,022	0,012	0,028	0,06	0,054	0,016	0,009	0,06	0,055	0,125	0,144
15(2)	0,106	0,158	0,155	0,053	0,103	0,076	0,093	0,113	0,092	0,137	0,092
16(2)	0,022	0,003	0,046	0,126	0,036	0	0,009	0,011	0,008	0,01	0
Другие	0	0	0	0	0,03	0	0	0	0	0	0

Таблица 3.3

Распределение DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипов среди популяций русских, белорусов и украинцев

DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипы	РУССКИЕ				БЕЛОРУСЫ			УКРАИНЦЫ	
	Архангельс- кая обл. n=81	Костромс- кая обл. n=126	Смоленс- кая обл. n=156	Вологод- ская область n=121	Витебская обл. n=70	Брестская обл. n=105	Гомельская обл. n=100	Хмельниц- кая обл. n= 136	Львовская обл. n= 102
01-0101-0501	0,093	0,175	0,064	0,124	0,1	0	0,129	0,098	0,123
01-0101-0503	0,019	0	0	0	0	0	0	0	0
01-0101-0602(-8)	0,019	0	0	0	0	0	0	0	0
01-0102-0502/4	0	0	0	0	0	0,005	0	0	0
10-0101-0501	0,006	0,012	0,006	0,004	0	0,005	0,007	0,011	0

10-0101-0503	0,006	0	0	0	0	0	0	0	0
11-0103-0602(-8)	0	0	0	0	0	0	0	0,004	0
11-0501-0201	0,006	0	0	0	0	0	0	0	0
11-0501-0301	0,049	0,06	0,173	0,091	0,15	0,133	0,157	0,181	0,186
12-0501-0301	0,025	0,02	0,022	0,012	0,035	0,038	0,007	0,022	0,01
12-0601-0301	0	0	0	0	0,005	0	0	0	0
13-0102-0602(-8)	0,013	0,004	0,012	0,029	0,075	0,005	0,007	0,022	0,025
13-0103-0503	0,055	0	0	0	0	0	0	0	0

Продолжение таблицы 3.3

13-0103-0602(-8)	0	0,075	0,064	0,087	0,08	0,081	0,064	0,072	0,049
13-0301-0303	0,006	0	0	0	0	0	0	0	0
13-0501-0301	0,025	0,036	0,029	0,029	0,01	0,033	0,029	0,029	0,034
14-0101-0501	0	0,004	0	0	0	0	0	0	0,005
14-0101-0502/4	0	0	0	0	0	0	0	0	0,005
14-0101-0503	0,006	0,008	0,029	0,012	0,01	0,029	0,05	0,022	0,01
14-0501-0301	0,006	0,004	0,003	0	0	0	0	0	0
15-0102-0502/4	0,019	0	0,006	0	0	0	0	0,011	0
15-0102-0602(-8)	0,154	0,127	0,128	0,141	0,17	0,113	0,121	0,08	0,093
15-0103-0601	0,006	0,008	0,019	0,004	0,015	0,019	0	0,007	0,005
15-0103-0602(-8)	0,019	0	0	0	0	0	0	0	0
16-0102-0502/4	0,019	0,028	0,035	0,017	0,045	0,067	0,079	0,08	0,059
03-0501-0201	0,086	0,123	0,093	0,074	0,07	0,09	0,107	0,054	0,078
03-0501-0301	0,006	0	0	0	0	0	0	0	0
04-0301-0201	0,006	0	0	0	0	0,005	0	0,004	0
04-0301-0301	0,012	0,016	0,026	0,017	0,015	0,019	0,021	0,025	0,02
04-0301-0302	0,148	0,095	0,061	0,116	0,055	0,095	0,079	0,08	0,093
04-0301-0304	0	0,008	0,016	0	0,005	0,005	0	0	0

Окончание таблицы 3.3

04-0301-0305	0	0	0	0,008	0	0	0	0	0
04-0301-0401/2	0	0	0	0	0	0,005	0	0,004	0
07-0201-0201	0,074	0,115	0,135	0,107	0,08	0,076	0,057	0,12	0,118
07-0201-0303	0,049	0,028	0,038	0,041	0,025	0,029	0,05	0,025	0,034
08-0301-0302	0	0	0	0	0	0	0	0,007	0,02
08-0401-0401/2	0,031	0,04	0,026	0,05	0,04	0,029	0,029	0,029	0,02
08-0601-0301	0,006	0	0,006	0,004	0,015	0	0,007	0	0
09-0301-0201	0	0	0	0	0	0	0	0	0,005
09-0301-0303	0,031	0,007	0,006	0,025	0	0,019	0	0,004	0,008
Другие	0	0,007	0,003	0,008	0	0	0	0,009	0

Таблица 3.4

Распределение DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипов среди популяций русских, белорусов и украинцев

DRB1-DQA1-DQB1	Марий-цы n=202	Удмурты n=202	Татары n=87	Гагаузы n=225	Армяне n=83	Ненцы N=92	Саамы N=107	Казахи N=141	Калмыки N=136	Тувинцы N=164	Буряты N=87
----------------	-------------------	------------------	----------------	------------------	----------------	---------------	----------------	-----------------	------------------	------------------	----------------

гаплотипы												
01-0101-0501	0,228	0,131	0,063	0,12	0,066	0,049	0,145	0,082	0,044	0,015	0,022	
01-0102-0502/4	0	0	0	0	0	0	0	0	0,004	0	0	
01-0101-0503	0	0	0	0,002	0	0	0	0	0	0	0	
01-0501-0301	0	0	0	0	0	0	0	0,004	0	0	0	
01-0101-0602(-8)	0,01	0	0,006	0	0	0	0	0	0	0	0	
01-0102-0502/4	0,002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10-0101-0501	0,015	0	0	0,016	0,042	0	0	0,011	0,022	0,027	0,028	
10-0301-0501	0	0	0,029	0	0	0	0	0	0	0	0	
11-0102-0502/4	0	0	0	0,002	0	0	0	0	0	0	0	
11-0501-0201	0	0	0	0	0	0	0	0	0,004	0,004	0	
11-0501-0301	0,079	0,114	0,052	0,236	0,229	0,065	0,037	0,096	0,074	0,063	0,079	
12-0501-0301	0,012	0,025	0,011	0,007	0,018	0,152	0,028	0,014	0,055	0,049	0,062	
12-0601-0301	0	0	0	0	0,007	0	0	0,043	0,033	0	0,006	
13-0102-0602(-8)	0,013	0,015	0,034	0,02	0,012	0,011	0,033	0,039	0,041	0,046	0,014	

Продолжение таблица 3.4

13-0103-0602(-8)	0,062	0,074	0,098	0,04	0,036	0,076	0,047	0,05	0,033	0,079	0,037	
13-0301-0303	0	0	0	0	0	0	0,009	0	0	0	0	
13-0501-0201	0,005	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13-0501-0301	0,02	0	0,057	0,011	0,007	0,022	0,014	0,028	0,062	0,03	0,011	
14-0101-0501	0,005	0	0,011	0	0	0	0	0	0	0,006	0,006	
14-0101-0502/4	0,005	0	0	0,004	0	0	0	0,014	0,029	0,037	0,022	
14-0101-0503	0,005	0,012	0,006	0,056	0,036	0,016	0,005	0,039	0,015	0,04	0,022	
14-0101-0602(-8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,003	0	
14-0103-0602(-8)	0,002	0	0	0	0	0	0	0,004	0	0	0,019	
14-0501-0301	0,005	0	0,011	0	0,018	0	0,005	0,004	0	0,037	0,062	

15-0101-0501	0,003	0	0,011	0	0	0	0,009	0,004	0	0,003	0
15-0102-0501	0	0	0	0,002	0	0	0,009	0	0	0	0
15-0102-0502/4	0	0	0	0,002	0,007	0	0,014	0	0	0	0
15-0102-0602(-8)	0,101	0,143	0,086	0,038	0,066	0,065	0,051	0,053	0,07	0,095	0,062
15-0103-0601	0,002	0,007	0,052	0,011	0,03	0,005	0,009	0,05	0,015	0,04	0,039
15-0103-0602(-8)	0	0,005	0	0	0	0,005	0	0,004	0,004	0	0
16-0102-0502/4	0,02	0,002	0,04	0,124	0,03	0	0,009	0,011	0,007	0,006	0

Продолжение таблицы 3.4

16-0501-0301	0	0	0	0	0,006	0	0	0	0	0	0
16-0501-0502/4	0,002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
03-0501-0201	0,052	0,042	0,086	0,124	0,066	0,043	0,075	0,096	0,121	0,061	0,028
03-0501-0301	0	0	0	0	0	0	0	0	0,004	0	0
04-0201-0201	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,003	0
04-0301-0201	0,007	0	0,006	0,002	0,012	0	0	0	0,004	0,008	0
04-0301-0301	0,035	0,032	0,017	0,007	0,024	0	0,154	0,071	0,074	0,062	0,14
04-0301-0302	0,045	0,015	0,04	0,058	0,144	0,174	0,154	0,064	0,048	0,052	0,045
04-0301-0303	0,007	0	0	0	0	0	0,019	0	0	0	0
04-0301-0304	0	0	0,006	0	0	0	0	0	0	0	0
04-0301-0305	0	0	0	0,004	0,018	0	0	0	0	0	0
04-0301-0401/2	0	0	0	0,002	0,006	0	0,005	0,014	0,007	0,034	0,017
04-0401-0301	0	0	0	0	0	0	0	0	0,004	0	0
07-0201-0201	0,072	0,238	0,201	0,076	0,054	0,092	0,023	0,106	0,096	0,061	0,118
07-0201-0301	0	0	0	0	0	0	0	0		0,003	0
07-0201-0302	0	0	0	0	0,024	0	0	0	0	0	0
07-0201-0303	0,054	0,069	0,04	0,007	0,012	0,016	0,005	0,007	0,004	0,024	0,011

Окончание таблицы 3.4

08-0102-0502/4	0	0	0	0,002	0	0	0	0	0	0	0
08-0103-0601	0	0	0	0	0	0	0	0,011	0,022	0,003	0
08-0301-0302	0	0	0	0	0	0	0	0,011	0	0,009	0,017
08-0301-0401/2	0	0	0	0	0	0	0,005	0,004	0	0	0
08-0401-0301	0	0,002	0,006	0	0	0	0,005	0,004	0	0	0
08-0401-0401/2	0,01	0,017	0,006	0,011	0	0,038	0,07	0,018	0,026	0,037	0,062
08-0601-0301	0	0,015	0	0,002	0	0	0,005	0	0	0,006	0
09-0301-0302	0	0	0	0	0	0,005	0	0,004	0	0	0
09-0301-0303	0,114	0,037	0,006	0,011	0	0,163	0,056	0,035	0,051	0,052	0,051
Другие	0,008	0,005	0,019	0,003	0,03	0,003	0	0,005	0,027	0,005	0,02

Результаты кластерного анализа в виде дендрограмм представлены на рисунках 3.1, 3.2, 3.5, 3.6, 3.7 в виде двухмерных графиков многомерного шкалирования - на рисунках 3.3, 3.4, 3.8.

Для определения, что лучше отражает генетическое родство всех исследованных популяций необходимо было сравнить данные, полученные на основании частот одного гена DRB1 (рис 3.1) и трехлокусных гаплотипов трех генов, DRB1, DQA1, DQB1 (рис 3.2).

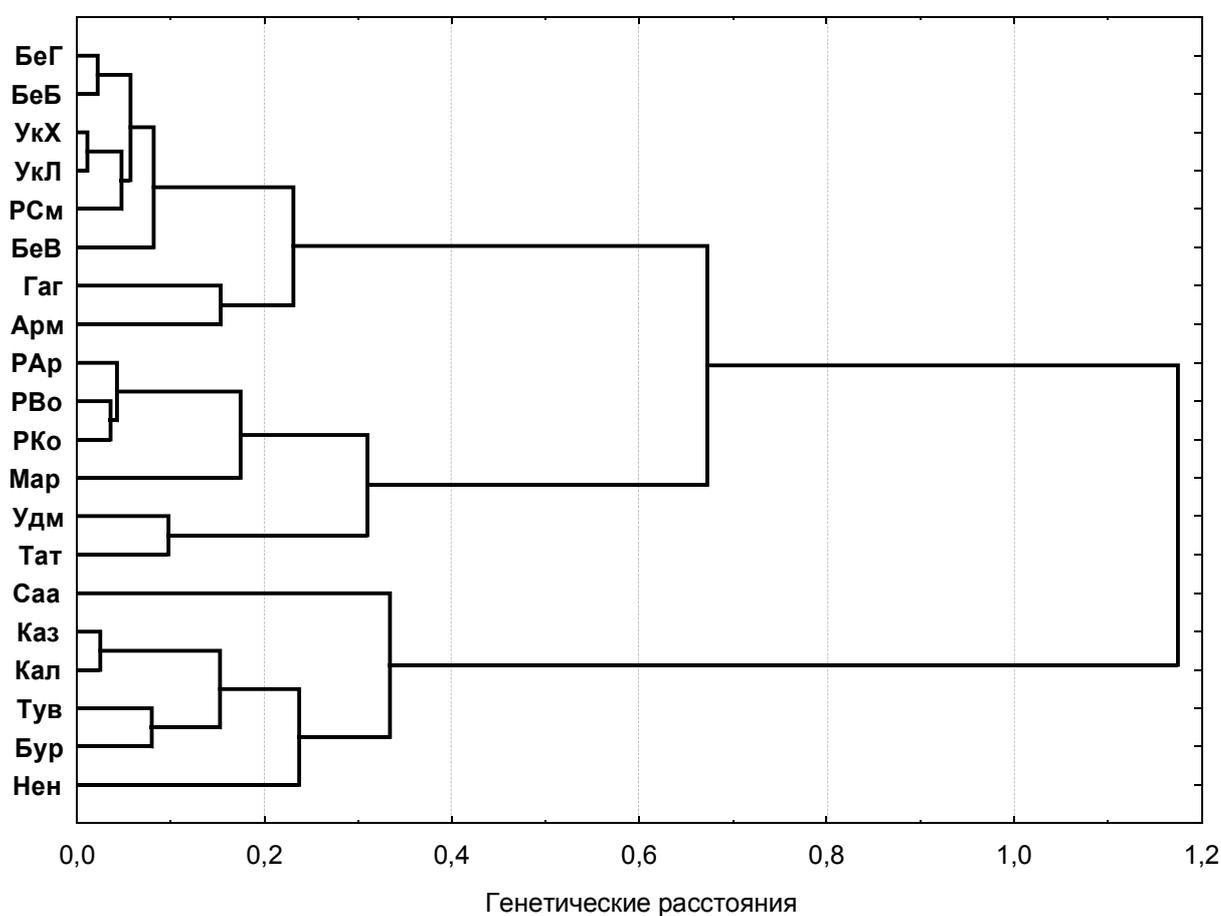


Рис.3.1. Дендрограмма генетических расстояний, построенная на основании частот гена DRB1- для 20 популяций России и стран СНГ. РАр – русские из Архангельской обл., РКо – русские из Костромской обл., РСм – русские из Смоленской обл., РВо – русские из Вологодской обл., БеВ – белорусы из Витебской обл., БеБ – белорусы из Брестской обл., БеГ – белорусы из Гомельской обл., УкЛ – украинцы из Львовской обл., УкХ – украинцы их Хмельницкой обл., Мар – марийцы, Удм – удмурты, Тат – татары, Гаг – гагаузы, Арм – армяне, Нен – ненцы, Саа – саамы, Каз – казахи, Кал – калмыки, Тув – тувинцы, Бур – буряты.

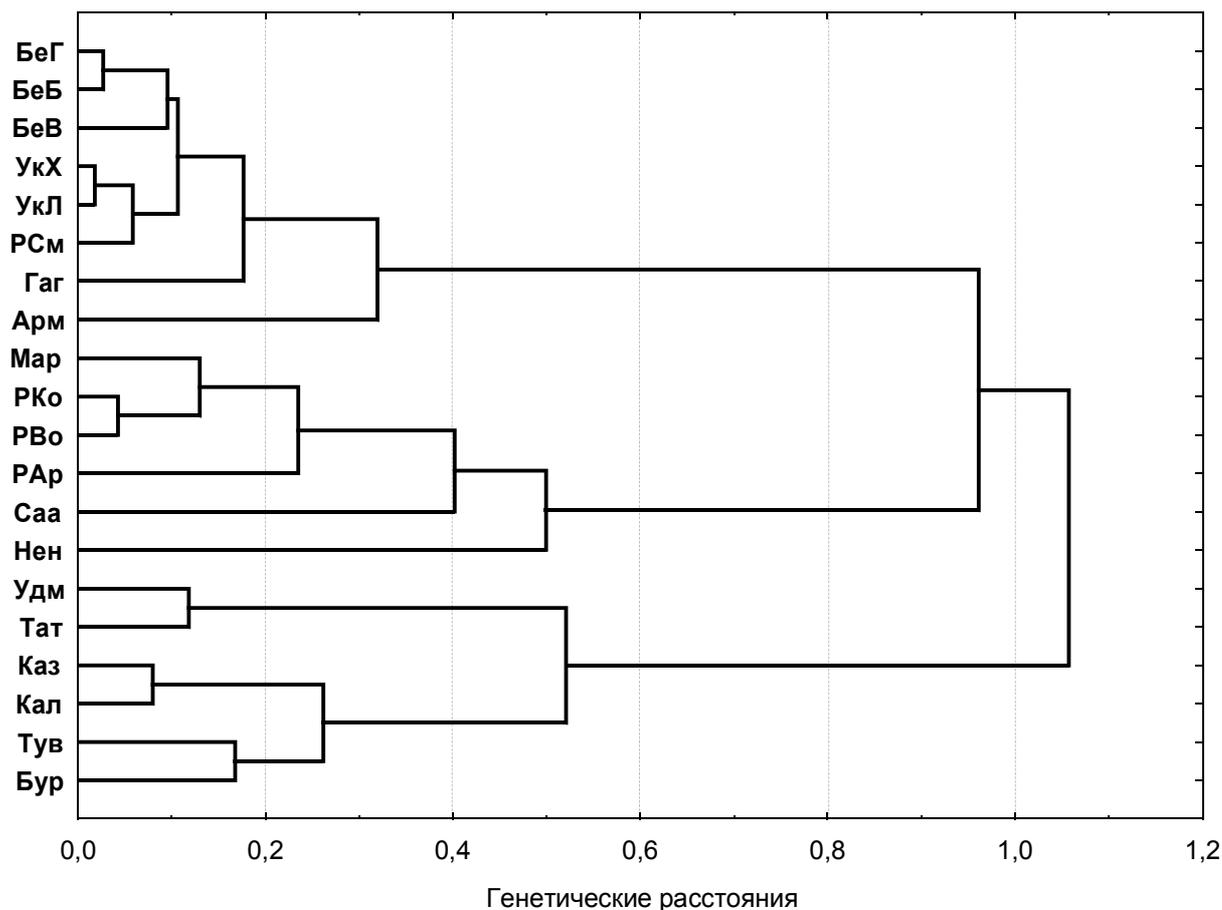


Рис.3.2 Дендрограмма генетических расстояний, построенная на основании частот DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипов для 20 популяций России и стран СНГ. РАр – русские из Архангельской обл., РКo – русские из Костромской обл., РСм – русские из Смоленской обл., РВо – русские из Вологодской обл., БеВ – белорусы из Витебской обл., БеБ – белорусы из Брестской обл., БеГ – белорусы из Гомельской обл., УкЛ – украинцы из Львовской обл., УкХ – украинцы их Хмельницкой обл., Мар – марийцы, Удм – удмурты, Тат – татары, Гаг – гагаузы, Арм – армяне, Нен – ненцы, Саа – саамы, Каз – казахи, Кал – калмыки, Тув – тувинцы, Бур – буряты.

Дендрограммы, представленные на рис 3.1 и 3.2 демонстрируют, что при использовании для построения матриц генетических расстояний частот гена DRB1 также, как и частот DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипов, все исследованные популяционные группы образуют три кластера.

В один кластер вошли генетически близкие друг другу популяции, живущие на территориях, относящихся к центральной и южной частям Восточной Европы: три группы белорусов из Гомельской, Брестской и Витебской областей, две группы украинцев из Львовской и Хмельницкой

областей и русские из Смоленской области. Белорусы из Витебской области (север Белоруссии) отличались от генетически более близких друг другу белорусов из Брестской и Гомельской областей.

Если на дендрограмме, построенной на основе частот гаплотипов DRB1-DQA1-DQB1, белорусы из Витебской области образуют с белорусами из южных районов республик единый «белорусский» кластер, тем не менее отличаясь от двух, очень генетически близких друг другу групп белорусов из южных районов республики, то на дендрограмме, построенной на основе частот гена DRB1 белорусы с севера республики уже примыкают к кластеру, состоящему из украинцев, белорусов из Брестской и Гомельской областей и русских из Смоленской области. Положение украинцев из Хмельницкой и Львовской областей и русских из Смоленской области не различаются на обеих дендрограммах.

На обеих дендрограммах белорусы из южных областей республики (Гомельской и Брестской областей), а также украинцы из центральной (Хмельницкая область) и западной части (Львовская область) страны оказались попарно близки между собой. Русские из Смоленской области были генетически ближе к украинскому кластеру, чем к белорусскому. В этот же кластер вошли генетически сильно отличающиеся от славянских популяций - Гагаузы из республики Молдова и армяне из республики Армения. Но, если на дендрограмме, построенной на основе частот гена DRB1 (рис.3.1.) эти две популяционные группы образуют отдельный кластер, то на дендрограмме на основе частот DRB1-DQA1-DQB1 (рис.3.2) гаплотипов гагаузы и армяне последовательно примыкают к кластеру «славянских» популяций. Следующий кластер образовали популяции, проживающие в северном и северо-западном регионах европейской части России. Однако дендрограммы, построенные на основе частот гена DRB1 (рис.3.1) и DRB1-DQA1-DQB1(рис.3.2) гаплотипов несколько различны. В обоих случаях русские из Костромской и Вологодской областей являются

наиболее близкими друг другу популяционными группами. Однако, если на дендрограмме, построенной на основе частот гена DRB1 (рис.3.1) этим двум группам русских наиболее близкими являются русские из Архангельской области, а затем уже марийцы, то на дендрограмме, построенной на основе частот гаплотипов DRB1-DQA1-DQB1 (рис.3.2) наоборот, генетически более близкими русским из Костромской и Вологодской областей являются марийцы, а затем уже русские из Архангельской области. Еще одно отличие двух дендрограмм касается удмуртов и татар, образовавших отдельный кластер. Если на дендрограмме гена DRB1 (рис 3.1.) этот кластер примыкает к популяциям, северо-западных областей России, то на дендрограмме гаплотипа DRB1-DQA1-DQB1(рис 3.2) этот кластер уже примыкает к популяциям с азиатской генетической основой. Однако в обоих случаях кластер удмуртов и татар довольно сильно отличается от большинства популяций, входящих с ними в более крупный кластер. Это может, вероятно, свидетельствовать о том, что удмурты и татары занимают промежуточное положение между европейским и азиатским генофондом. Следует отметить также, что и различия между ними весьма существенны. Ненцы и саамы, наоборот, на дендрограмме гена DRB1(рис 3.1) примыкают к «азиатскому» кластеру, в то же время сильно от них отличаясь (особенно саамы), в то время как на дендрограмме гаплотипа DRB1-DQA1-DQB1 (рис 3.2) примыкают к европеоидным популяциям севера, северо-запада восточной Европы, в то же время, также сильно от них отличаясь, что также говорит о наличии в их генофонде как северо-европейских, так и азиатских генов.

На дендрограмме гена DRB1 все популяции с азиатской генетической основой или имеющие смешанное евро-азиатское происхождение образовали кластер, в который вошли попарно более близкие друг другу казахи и калмыки, а также буряты и тувинцы. К ним примыкают ненцы, и затем генетически более далекие от этих групп – саамы. На дендрограмме гаплотипов DRB1-DQA1-DQB1 (рис. 3.2.) в один кластер также вошли

попарно генетически близкие казахи и калмыки, и тувинцы и буряты. Но, в отличие от дендрограммы гена DRB1, к указанной группе примыкают не ненцы и саамы, а близкие друг другу удмурты и татары.

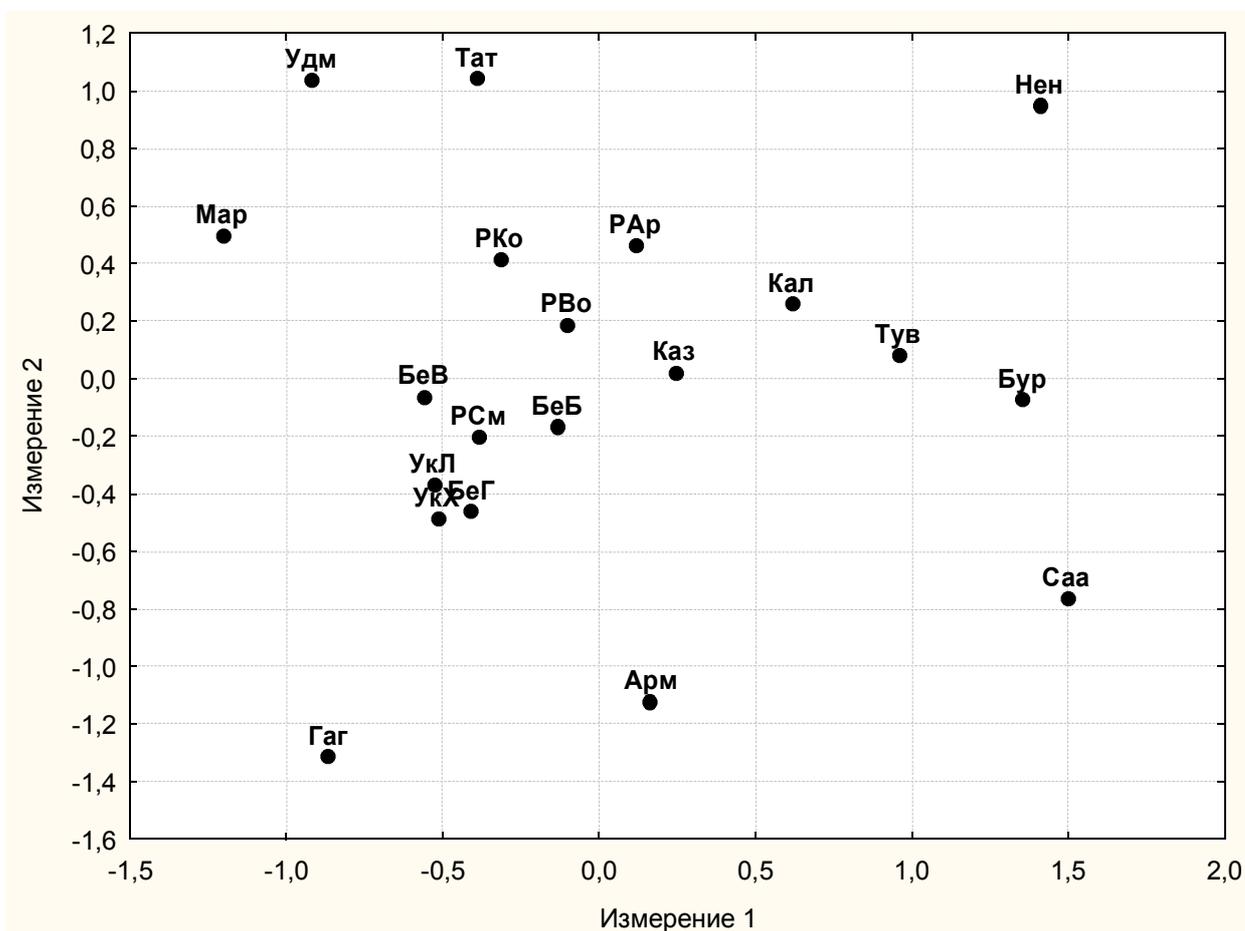


Рис 3.3. Расположение 20 популяций России и стран СНГ в рамках многомерного шкалирования на основе генетических расстояний по частотам гена DRB1. РАр – русские из Архангельской обл., РКо – русские из Костромской обл., РСм – русские из Смоленской обл., РВо – русские из Вологодской обл., БеВ – белорусы из Витебской обл., БеБ – белорусы из Брестской обл., БеГ – белорусы из Гомельской обл., УкЛ – украинцы из Львовской обл., УкХ – украинцы их Хмельницкой обл., Мар – марийцы, Удм – удмурты, Тат – татары, Гаг – гагаузы, Арм – армяне, Нен – ненцы, Саа – саамы, Каз – казахи, Кал – калмыки, Тув – тувинцы, Бур – буряты.

Взаиморасположение исследованных популяций, представленное на двухмерных графиках многомерного шкалирования, построенных на основании частот гена DRB1 (рис.3.3) и DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипов (3.4) принципиально не отличается от соответствующих дендрограмм, хотя

следует отметить, что двухмерное изображение более наглядно демонстрирует генетические различия между популяциями.

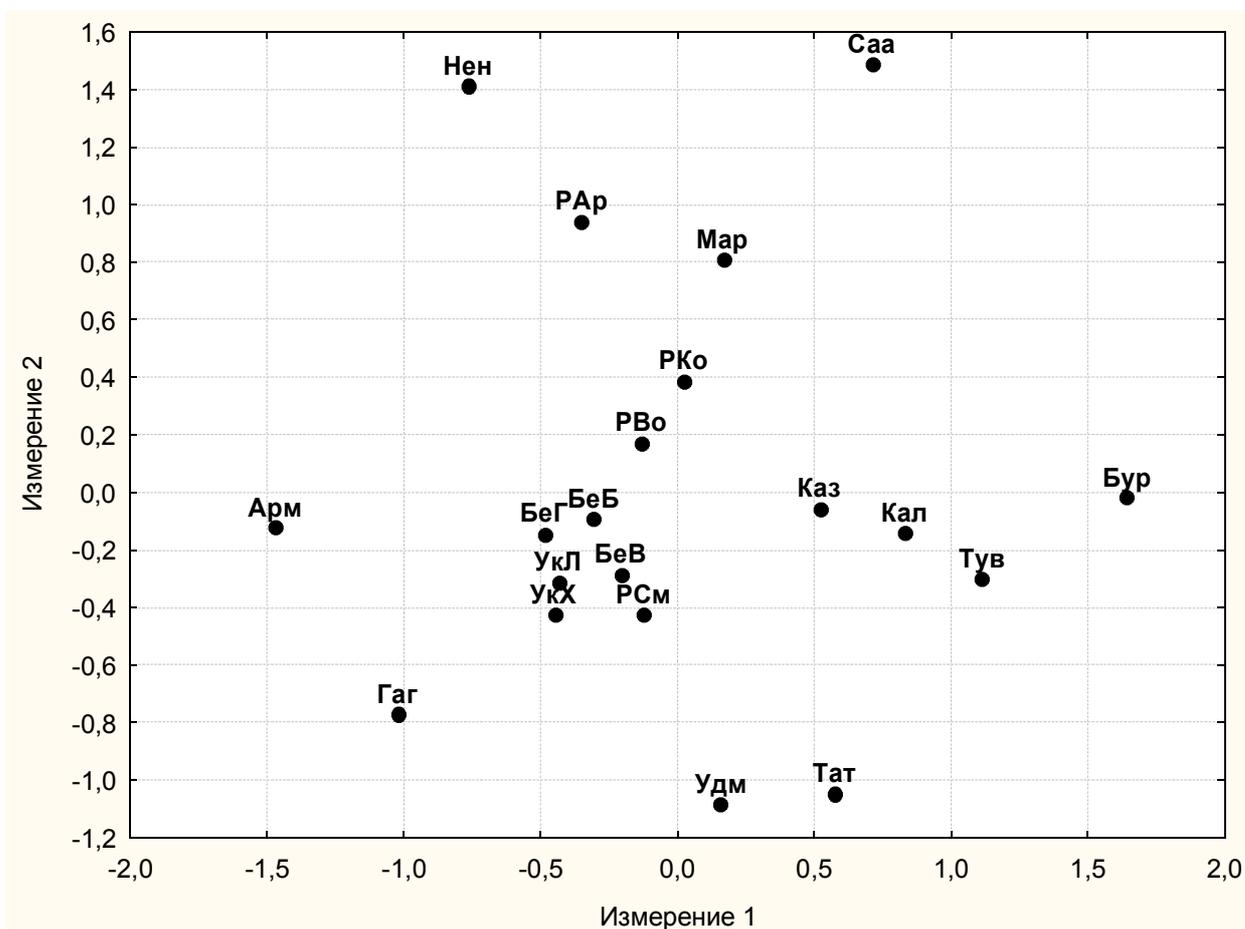


Рис 3.4. Расположение 20 популяций России и стран СНГ в рамках многомерного шкалирования на основе генетических расстояний по частотам DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипов. РАр – русские из Архангельской обл., РКо – русские из Костромской обл., РСм – русские из Смоленской обл., РВо – русские из Вологодской обл., БеВ – белорусы из Витебской обл., БеБ – белорусы из Брестской обл., БеГ – белорусы из Гомельской обл., УкЛ – украинцы из Львовской обл., УкХ – украинцы из Хмельницкой обл., Мар – марийцы, Удм – удмурты, Тат – татары, Гаг – гагаузы, Арм – армяне, Нен – ненцы, Саа – саамы, Каз – казахи, Кал – калмыки, Тув – тувинцы, Бур – буряты.

Таким образом, взаиморасположение изученных популяций на графиках многомерного шкалирования и дендрограммах, построенных на основе частот гена DRB1 и DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипов в целом соответствует их этногенезу (см материалы и методы) и географическому взаиморасположению, что подтверждает возможность использования как

отдельных генов HLA класса II, в частности наиболее полиморфного гена DRB1, так и гаплотипов нескольких генов, в частности DRB1-DQA1-DQB1, для изучения генетической истории формирования различных народов. Основные генетические различия между исследованными популяциями улавливаются уже при использовании только гена DRB1, хотя исследование DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипов, позволяет выявить более тонкие различия между популяционными группами, то есть более предпочтительно для генетического анализа. Такой вывод совпадает с мнением Begovich A.B. с соавт. [69], который считает, что гаплотипы генов HLA являются «подразделением» аллелей, что еще более увеличивает полиморфизм HLA.

3.2.2. Исследование генетического родства 20 исследованных популяций и популяций из разных стран мира на основании полиморфизма гена HLA II DRB1.

К сожалению, для проведения сравнения собственных данных с данными литературы по распределению частот генов HLA среди представителей народов разных стран, с целью определения генетической связи между ними нам не удалось найти достаточного количества сведений о распределении частот гаплотипов генов HLA класса II, что было бы предпочтительнее, поэтому дальнейший анализ был проведен с использованием данных о частотах распределения только гена DRB1.

Из доступных литературных источников были выбраны частотные данные популяций, представляющих, насколько это возможно, коренное население различных стран Европы, Азии, Австралии, Новой Зеландии и Америки. Европейское население представлено жителями Норвегии [20], Оркнейских островов [79], Уэльса [131], Северной Ирландии [317], Англии [202], Дании [244], Финляндии [366], северной Германии [164], Швеции [287], Бельгии [225], Австрии [166], юго-восточной Франции [324], Швейцарии [464], Чехии [146], Венгрии [193], Хорватии [250], Болгарии

[339], Италии [163], о.Сардинии [119], Греции [279]. Кроме того, для анализа были использованы данные по HLA типированию евреев из Израиля [305], японцев [172], корейцев [199], жителей Южного Китая [179], Тайваня [280], Таиланда [103], а также аборигенов Австралии [284], маори, коренных жителей Новой Зеландии [506], индейцев из Аргентины [63], Бразилии [328], Мексики [355], эскимосов Гренландии [191]. Результаты этого анализа представлены на рисунках 3.5, 3.6, 3.7, 3.8.

На дендрограмме (рис.3.5.) представлены все популяции, взятые в анализ. Эти популяции образовали два кластера, очень сильно отстоящих друг от друга в генетическом отношении: один - «европейский», другой – «азиатский». В европейский кластер попало большинство популяционных групп населяющих Европу, в том числе все группы русских, белорусов, украинцев, а также удмурты, татары, марийцы, гагаузы и армяне. В азиатский кластер вошли все популяции азиатского происхождения, а также казахи, калмыки, тувинцы, буряты, ненцы и саамы.

Дендрограмма, представляющая только «европейский» кластер», представлена на рис.3.6. Этот большой кластер состоит, в свою очередь, из нескольких кластеров – «южно-европейский» и два более близких друг другу - «центрально-европейский» и «северо-европейский».

«Южно-европейский» кластер в свою очередь на два. В один попали попарно более близкие друг другу болгары с греками и итальянцы с гагаузами, а в другой - евреи, армяне и довольно сильно от них отличающиеся жители о.Сардиния.

В «северо-европейский» кластер разделился на два. Один состоит из очень генетически близких друг другу уэльсцев, ирландцев и англичан, а также близких друг другу норвежцев и жителей Оркнейских островов, расположенных в Северном море недалеко от Великобритании.

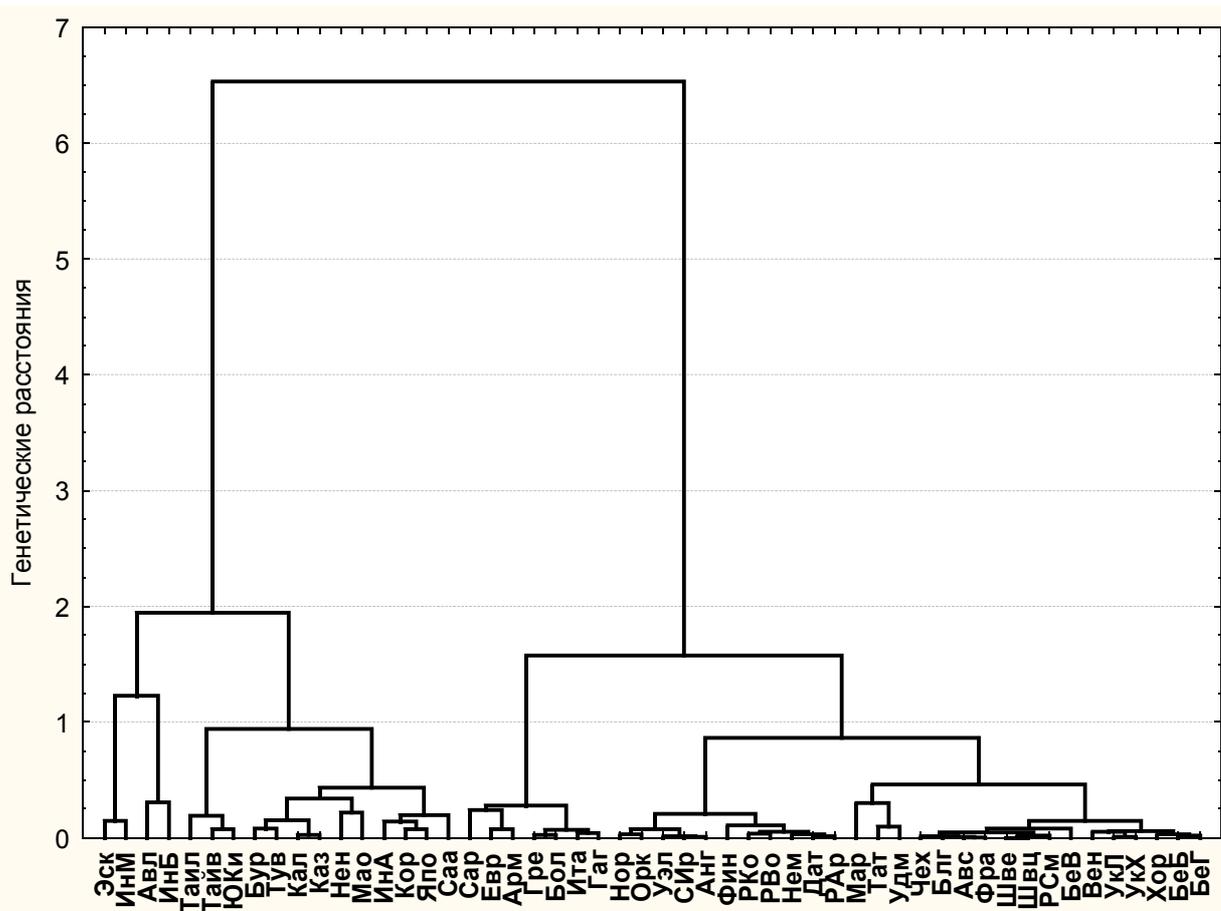


Рис.3.5 Дендрограмма генетических расстояний, построенная на основании частот гена DRB1 для 20 популяций России и стран СНГ и ряда стран Евразии, Австралии, Новой Зеландии, Америки. РАр – русские из Архангельской обл., РКО – русские из Костромской обл., РСМ – русские из Смоленской обл., РВо – русские из Вологодской обл., БеВ – белорусы из Витебской обл., БеБ – белорусы из Брестской обл., БеГ – белорусы из Гомельской обл., УкЛ – украинцы из Львовской обл., УкХ – украинцы из Хмельницкой обл., Мар – марийцы, Удм – удмурты, Тат – татары, Гаг – гагаузы, Арм – армяне, Нен – ненцы, Саа – саамы, Каз – казахи, Кал – калмыки, Тув – тувинцы, Бур – буряты, Сар – жители о.Сардиния, Гре – греки, Бол – болгары, Ита – итальянцы, Гаг – гагаузы, Евр – евреи, Нор – норвежцы, Орк – оркнейцы, Уэл – уэльсцы, Сир – североирландцы, Анг – англичане, Фин – финны, Нем – немцы, Дат – датчане, Чех – чехи, Блг – бельгийцы, Авс – австрийцы, Фра – французы, Шве – шведы, Швц – швейцарцы, Вен – венгры, Хор – хорваты, Тайл – тайландцы, Тайв – китайцы из Тайваня, ЮКит – китайцы из южного Китая, Кор – корейцы, Япо – японцы, ИНА – индейцы из Аргентины, ИнМ – индейцы из Мексики, ИнБ – индейцы из Бразилии, Эск – эскимосы Гренландии, Авл – аборигены Австралии, Мао – маори из Новой Зеландии,

В другую часть «северо-европейского» кластера вошли более близкие друг другу русские из Архангельской области и датчане, к ним примыкают немцы из северных районов Германии.

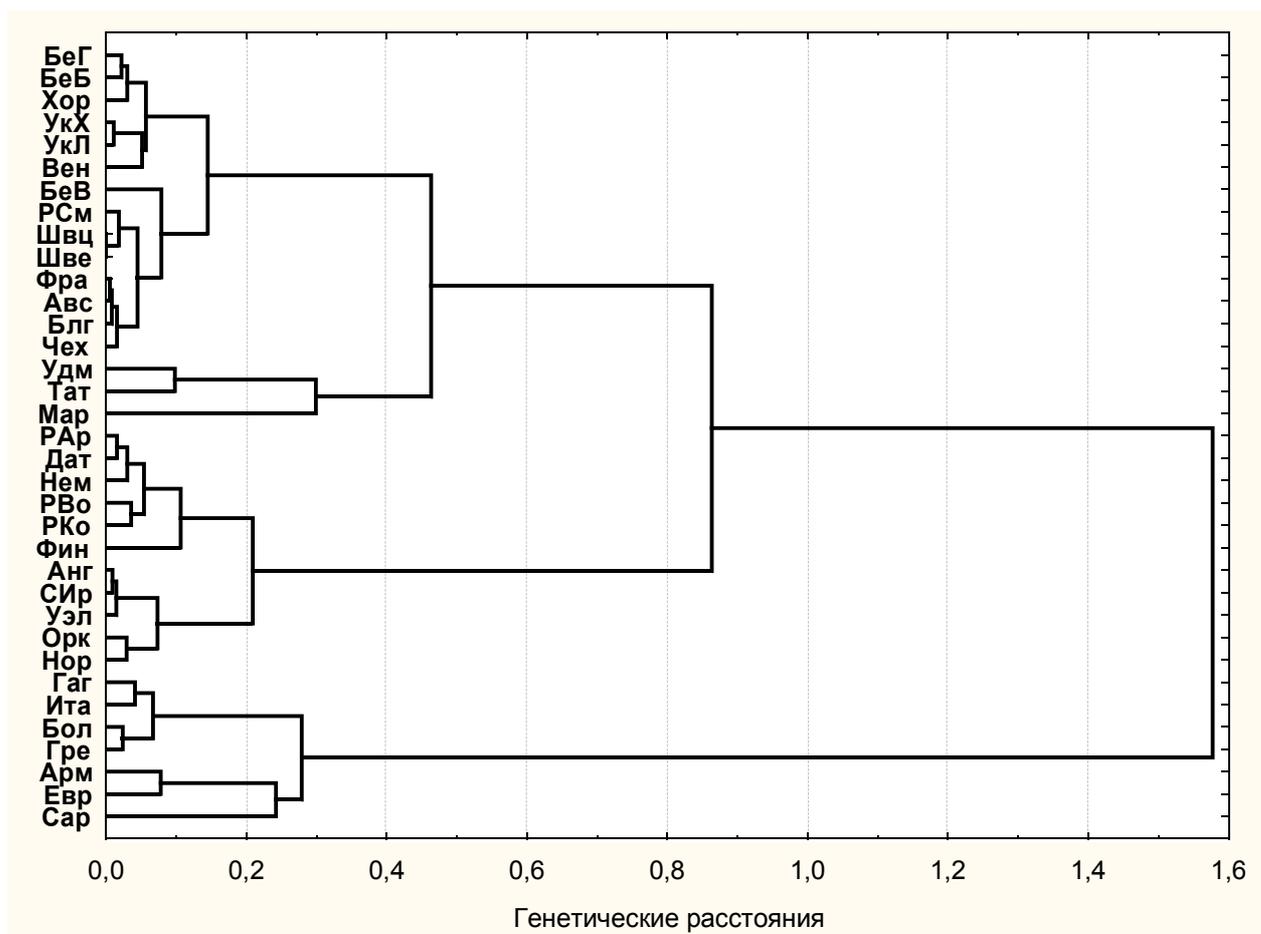


Рис.3.6. Дендрограмма генетических расстояний, построенная на основании частот гена для популяций России, стран СНГ и ряда стран Евразии. РАр – русские из Архангельской обл., РКо – русские из Костромской обл., РСм – русские из Смоленской обл., РВо – русские из Вологодской обл., БеВ – белорусы из Витебской обл., БеБ – белорусы из Брестской обл., БеГ – белорусы из Гомельской обл., УкЛ – украинцы из Львовской обл., УкХ – украинцы из Хмельницкой обл., Мар – марийцы, Удм – удмурты, Тат – татары, Гаг – гагаузы, Арм – армяне, Сар – жители о.Сардиния, Гре – греки, Бол – болгары, Ита – итальянцы, Гаг – гагаузы, Евр – евреи, Нор – норвежцы, Орк – оркнейцы, Уэл – уэльсцы, СИр – североирландцы, Анг – англичане, Фин – финны, Нем – немцы, Дат – датчане, Чех – чехи, Блг – бельгийцы, Авс – австрийцы, Фра – французы, Шве – шведы, Швц – швейцарцы, Вен – венгры, Хор – хорваты.

Следующая группа генетически близкая к вышеописанной - это близкие друг другу русские из Костромской и Вологодской областей. К кластеру, состоящему из трех групп северных русских, северных немцев и датчан примыкают отличающиеся от них финны, вероятно за счет уралоидной примеси.

«Центрально-европейский» кластер в свою очередь состоит из трех.

Один кластер образовали белорусы из южных (Гомельской и Брестской) областей и хорваты, другую его часть - украинцы из Хмельницкой и Львовской областей и отличающиеся от них – венгры с вероятной примесью уралоидного компонента, которые, тем не менее попали в один кластер с западными славянами. Другой кластер состоит из центрально-европейских популяций, генетически близких друг к другу: чехи, бельгийцы, австрийцы, французы, шведы, также жители Швейцарии и русские из Смоленской области. От них отличаются северные белорусы, вероятно, за счет балтских примесей. В отдельный кластер выделились сильно отличающиеся от остальных популяций, вошедших в «центрально-европейский» кластер, более близкие друг другу татары и удмурты, а также марийцы. Такие существенные различия, вероятно, можно объяснить присутствием у них заметного уралоидного компонента.

«Азиатский» кластер, отдельно представленный на рис.3.7, в свою очередь состоит из нескольких кластеров. В один вошли очень сильно отстоящие друг от друга, попарно более близкие индейцы из Бразилии и австралийские аборигены, в другой - индейцы из Мексики и эскимосы Гренландии. Другой кластер составили популяции, также сильно отличающиеся от других групп – жители Южного Китая, Тайваня и Таиланда. И, наконец, третий кластер представляет довольно разнородную группу, в которую вошли довольно близкие, особенно попарно буряты-тувинцы и калмыки-казахи. Кроме того, к этому кластеру примыкает группа, в которую вошли довольно сильно отличающиеся друг от друга ненцы, живущие на северном побережье России и маори, аборигены из Новой Зеландии. И, наконец, последний кластер, также включающий довольно разные и географически удаленные друг от друга группы – более близкие друг другу японцы и корейцы, а затем – индейцы из Аргентины и саамы с Кольского полуострова России.

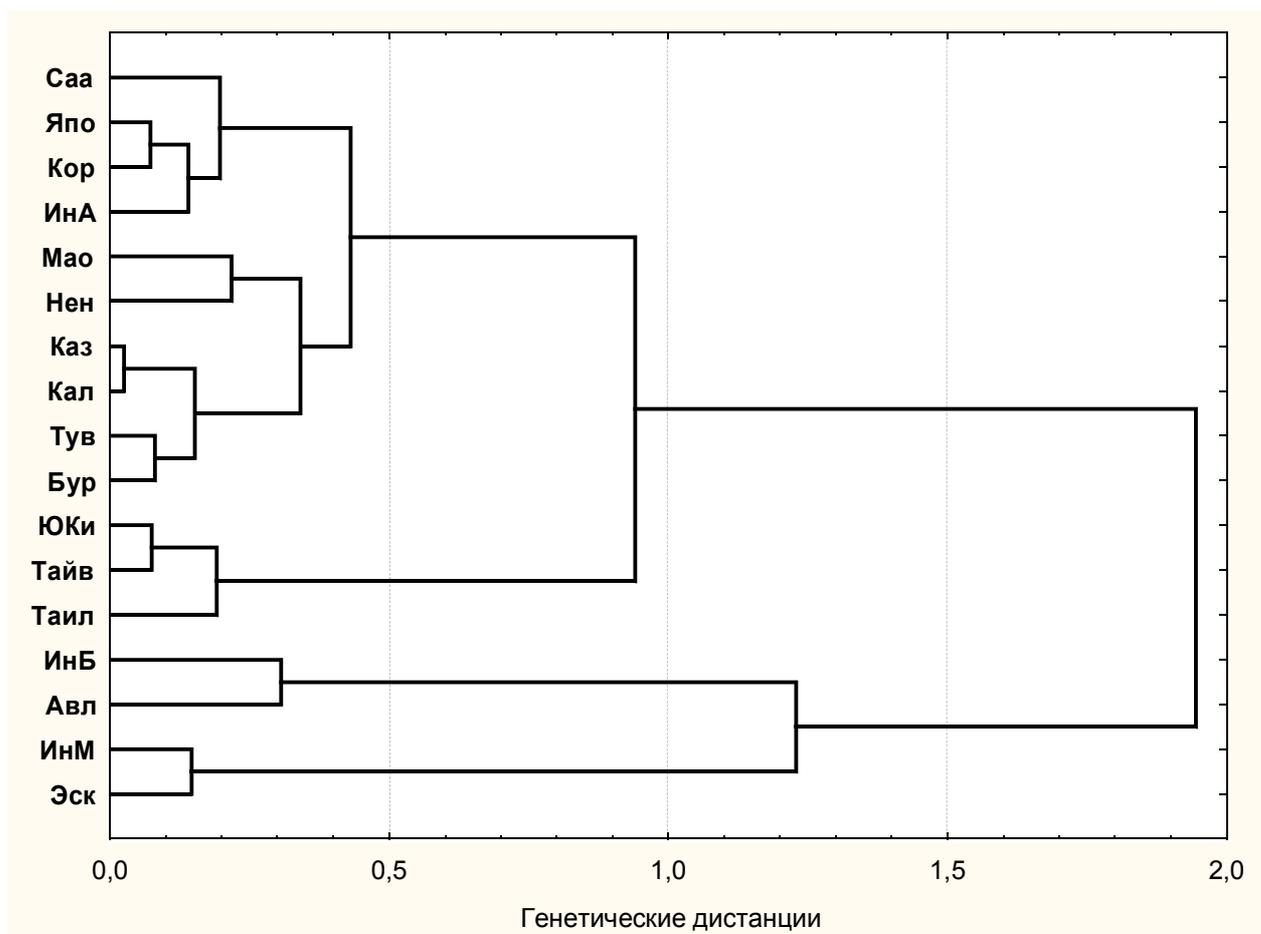


Рис.3.7. Дендрограмма генетических расстояний, построенная на основании частот гена DRB1 для населения ряда стран Евразии, Австралии, Новой Зеландии, Америки. Нен – ненцы, Саа – саамы, Каз – казахи, Кал – калмыки, Тув – тувинцы, Бур – буряты, Таил – тайландцы, Тайв – китайцы из Тайваня, ЮКит – китайцы из южного Китая, Кор – корейцы, Япо – японцы, ИНА – индейцы из Аргентины, ИнМ – индейцы из Мексики, ИнБ – индейцы из Бразилии, Эск – эскимосы Гренландии, Авл – аборигены Австралии, Мао – маори из Новой Зеландии,

Матрицы генетических расстояний, построенные на основе частот гена DRB1 среди всех упоминавшихся популяций были также использованы для построения двухмерного графика многомерного шкалирования для уточнения взаиморасположения различных популяций (рис 3.8). Плотное «ядро», состоящее из большинства взятых в анализ европейских популяций, вытянуто с юга на север. К этому «европейскому ядру» с одной стороны примыкают удмурты, татары и мари – европеоиды с примесью уралоидного компонента, причем у мариюцев в большей мере, чем у удмуртов и татар, проявляется присутствие «северо-европейских» генов.

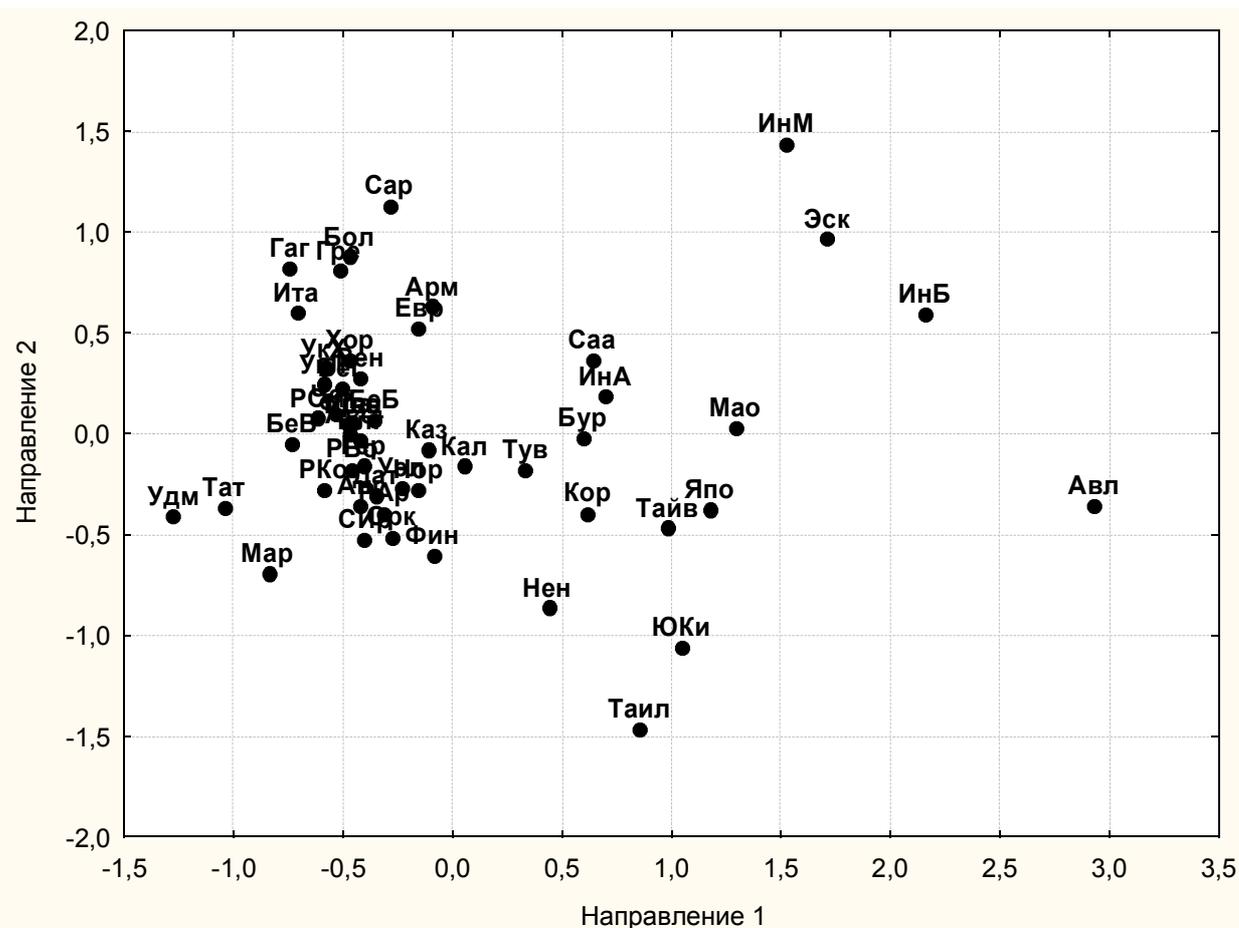


Рис 3.8. Расположение 20 исследованных популяций России, стран СНГ и ряда стран Евразии, Австралии, Новой Зеландии, Америки в рамках многомерного шкалирования на основе генетических расстояний по частотам гена DRB1. Раp – русские из Архангельской обл., РКо – русские из Костромской обл., РСм – русские из Смоленской обл., РВо – русские из Вологодской обл., БеВ – белорусы из Витебской обл., БеБ – белорусы из Брестской обл., БеГ – белорусы из Гомельской обл., УкЛ – украинцы из Львовской обл., УкХ – украинцы их Хмельницкой обл., Мар – марийцы, Удм – удмурты, Тат – татары, Гаг – гагаузы, Арм – армяне, Нен – ненцы, Саа – саамы, Каз – казахи, Кал – калмыки, Тув – тувинцы, Бур – буряты, Сар – жители о.Сардиния, Гре – греки, Бол – болгары, Ита – итальянцы, Гаг – гагаузы, Евр – евреи, Нор – норвежцы, Орк – оркнейцы, Уэл – уэльсцы, СИр – североирландцы, Анг – англичане, Фин – финны, Нем – немцы, Дат – датчане, Чех – чехи, Блг – бельгийцы, Авс – австрийцы, Фра – французы, Шве – шведы, Швц – швейцарцы, Вен – венгры, Хор – хорваты, Таил – таиландцы, Тайв – китайцы из Тайваня, ЮКит – китайцы из южного Китая, Кор – корейцы, Япо – японцы, Ина – индейцы из Аргентины, ИнМ – индейцы из Мексики, ИнБ – индейцы из Бразилии, Эск – эскимосы Гренландии, Авл – аборигены Австралии, Мао – маори из Новой Зеландии,

Из исследованных азиатских популяций России и стран СНГ ближе всего к европейцам оказались казахи и калмыки. Основу генофонда тувинцев и, особенно, бурят составляют гены центрально-азиатского происхождения. Особенно удивительно, что саамы, живущие на Кольском полуострове, по

составу HLA генов класса II ближе всего оказались к индейцам из Аргентины и бурятам. Положение ненцев на графике многомерного шкалирования с одной стороны свидетельствует о своеобразии указанной популяционной группы, сочетающей «северо-европейские» гены с уралоидными и сильной примесью генов азиатского происхождения, а с другой - о недостаточности сведений об HLA генетическом профиле различных популяционных групп, в том числе и нашей страны. Эти пробелы могут исказить взаиморасположение популяций и не позволяют более определенно судить о происхождении и их генетическом родстве.

Таким образом, взаимоположение популяций на графиках, полученных на основании расчета генетических расстояний генов HLA класса II (гена DRB1 и гаплотипов DRB1-DQA1-DQB1), адекватно отражают географическое положение и генетические связи различных популяционных групп, в том числе и 20 популяционных групп из России и стран, граничащих с Россией, что совпадает с современными представлениями о том, что полиморфизм генов HLA, в частности генов II класса, предоставляет почти уникальные возможности для исследований в области популяционной геномики [154]. Особенно большие возможности предоставляет еще более выраженный, чем аллельный, гаплотипический полиморфизм генов HLA, который позволяет определять более тонкие различия между популяциями, что также совпадает с представлениями сегодняшнего дня [69].

3.3. Селекция HLA полиморфизма.

По современным представлениям, наблюдаемое разнообразие сиквенсов в HLA локусах происходит в результате мутаций, конверсии генов и внутригенной возвратной рекомбинации. Механизмы, лежащие в основе процесса изменения сиквенса, вместе с межгенной рекомбинацией привели и к широчайшему гаплотипическому разнообразию генов HLA. Очевидно, что такое огромное число аллелей HLA класса I и II, которое наблюдается

практически во всех человеческих популяциях, поддерживается селекцией, хотя многие доказательства действия естественного отбора являются непрямыми и выводятся из распределения аллельных частот [154].

Для доказательства действия селективных сил на генетические системы Ewens-Watterson был предложен тест на нейтральность [158, 493] или гомозиготность. Модель Ewens-Watterson прогнозировала значение гомозиготности (вычисленного из распределения аллельных частот) для популяции определенного размера с определенным количеством аллелей и находящихся в нейтральных условиях (при отсутствии селекции).

Этот тест был применен разными учеными для исследования распределения как аллельных частот, так и частот HLA серогрупп с целью выявления влияния на систему HLA потенциальных селективных сил [69, 263, 296, 412, 463]. Низкие значения гомозиготности в этом тесте связывают с действием на популяцию балансирующей селекции. В течение ряда лет такие значимо низкие значения гомозиготности были определены для HLA-DRB1, DQA1 и DQB1 локусов во многих популяциях и поэтому для этих локусов было сделано заключение о влиянии на них балансирующей селекции [263, 296, 412, 463].

Балансирующая селекция может быть результатом сверхдоминирования (гетерозиготное предпочтение) - формы селекции, при которой гетерозиготные организмы обладают преимуществом, по сравнению с гомозиготными по любому аллелю. Экспериментальные доказательства сверхдоминирования были опубликованы в работах по изучению прогрессии заболевания HIV. Уровень прогрессии заболевания был ниже у индивидуумов, гетерозиготных по локусам HLA I класса [100, 469], в соответствии с общими представлениями, что гетерозиготные индивидуумы способны представлять и распознавать больше вирусных Т-клеточных эпитопов, и, таким образом, способны развивать более эффективный иммунный ответ. Так, Trachtenberg E. с соавт. (2001) [468]

продемонстрировали корреляцию вирусной нагрузки с количеством гомозиготных локусов I класса, что соответствует модели сверхдоминантности.

Балансирующая селекция может быть также результатом частотно зависимой селекции (преимущество редких аллелей), при которой патоген ускользает от антигенной презентации высокочастотными аллелями HLA молекул, но остается чувствительным к презентации низкочастотными аллелями. Эта ситуация приводит к селекции индивидуумов с низкочастотными аллелями, которые могут развивать более эффективный иммунный ответ против патогена.

Значения гомозиготности более высокие, чем ожидаемые в модели Ewens-Watterson, свидетельствуют о влиянии направленного отбора, действующего на отдельный аллель или на набор аллелей. Кроме того, высокие значения гомозиготности могут наблюдаться в популяциях, которые подвергались экстремальным демографическим воздействиям (т.н. популяционный «bottleneck»), что привело к преобладанию небольшого числа аллелей, как, например у туземных американских популяций, у которых разнообразие DRB1 ограничено небольшим количеством аллелей.

Значения гомозиготности, которые существенно не отличаются от значений, предлагаемых моделью Ewens-Watterson, соответствуют так называемой нейтральной эволюции (или генетическому дрейфу), хотя остается вероятность того, что такие нейтральные значения могут быть получены в результате действия и балансирующей селекции и направленного отбора.

Сравнение значений гомозиготности для локуса DRB1 на 37 популяций из Африки, Европы, Азии, Америки и Тихоокеанского региона [296] показало, что значения гомозиготности в большинстве регионов мира ниже расчетного, что свидетельствует о действии балансирующей селекции в большинстве регионов мира.

3.3.1. Есть ли селекция гена DRB1 в обследованных группах ?

Частотное распределение гена HLA типирования гена DRB1 всех исследованных популяционных групп при помощи программы “Arlequin” было протестировано на нейтральность гомозиготности при помощи теста Ewens-Watterson, в котором ожидаемая гомозиготность, рассчитанная по Hardy-Weinberg, используется как мера соответствия аллельных частот для образца данного размера ($2n$) наблюдаемому количеству аллелей. Если ожидаемое значение гомозигот больше наблюдаемого, можно говорить о балансирующей селекции, если они равны – о селективной нейтральности и, если наблюдаемое значение больше ожидаемого числа гомозигот – о направленном отборе [412]. В таблице 3.5 представлены результаты теста Ewens-Watterson на нейтральность селекции, рассчитанные при помощи программы «Arlequin».

Таблица 3.5

Результаты теста на селективную нейтральность (Ewens-Watterson)

№ п/п	Популяции	2n	Наблюдаемое значение гомозиготности	Ожидаемое значение гомозиготности	Значение P. (Watterson)
1	Русские (Архангельская обл-ть)	162	0.124	0.234	0.009
2	Русские (Костромская обл-ть)	252	0.120	0.251	0.005
3	Русские (Смоленская обл-ть)	312	0.122	0.263	0.002
4	Русские (Вологодская обл-ть)	242	0.119	0.256	0.001
5	Белорусы (Витебская обл-ть)	140	0,109	0,244	0,001
6	Белорусы (Брестская обл-ть)	210	0.104	0.244	0.00000
7	Белорусы (Гомельская обл-ть)	200	0.122	0.251	0.007
8	Украинцы (Львовская обл-ть)	204	0.119	0.248	0.002
9	Украинцы (Хмельницкая обл-ть)	276	0,115	0,262	0,001
10	Мари	404	0.128	0.292	0.004
11	Удмурты	404	0,165	0,296	0,052
12	Татары	174	0.143	0.240	0.053
13	Гагаузы	450	0.127	0.289	0.004
14	Армяне	166	0.136	0.233	0.037

15	Ненцы	184	0.121	0.261	0.001
16	Саамы	214	0.169	0.251	0.164
17	Казахи	282	0.099	0.265	0.00000
18	Калмыки	272	0.098	0.258	0.00000
19	Тувинцы	328	0.109	0.270	0.00000
20	Буряты	174	0.114	0.240	0.002

Данные теста свидетельствуют о том, что в подавляющем большинстве исследованных популяций наблюдаемая гомозиготность по специфичностям гена DRB1 существенно ниже, чем ожидаемая, что свидетельствует в пользу балансирующей селекции по гену DRB1 и совпадает с большим количеством исследований [263, 294, 296, , 463, 471]. Только у саамов и татар значения ожидаемой и наблюдаемой гомозиготности достоверно не различаются, что говорит скорее о нейтральности отбора в отношении указанных групп. Подобные результаты также получены исследователями относительно разных популяций [294, 471].

Заключение

Таким образом, на основании проведенного анализа данных типирования исследованных популяционных групп по генам HLA класса II можно заключить, что ген DRB1 и, особенно, трехлокусные гаплотипы DRB1-DQA1-DQB1 адекватно отражают этногеографическое соотношение исследованных популяций и поэтому пригодны для использования их в качестве инструмента популяционной генетики и географии для изучения генетического родства популяций. Кроме того, большая часть исследованных популяционных групп находится под влиянием балансирующей селекции, которая приводит к снижению количества гомозигот, в частности по гену DRB1 и, соответственно по всем сцепленным с ним генам II класса HLA.

Механизмы селекции могут осуществляться через функцию генов HLA, как генов иммунного ответа. Проверка этой гипотезы предстоит в следующих главах.

Глава 4. Естественный отбор и HLA II

4.1. Основные принципы естественного отбора.

Естественный отбор – это эволюционный процесс, в результате которого наследуемые «удачные» свойства становятся более общими в успешно размножающихся популяциях организмов, а наследуемые «неудачные» свойства становятся менее общими. Естественный отбор действует на фенотип (видимые характеристики организма) таким образом, что индивидуумы с успешными фенотипами лучше выживают и размножаются, чем индивидуумы с менее удачными фенотипами. Так как фенотипы имеют генетическую основу, то число генотипов, определяющих удачные фенотипы, в последующих генерациях будет увеличиваться. Со временем этот пассивный процесс может привести к адаптации, которая делает организмы высоко специализированными для жизни в различных экологических нишах и появлению новых видов [14].

Естественный отбор является одним из краеугольных камней современной биологии. Термин был введен Чарльзом Дарвиным в его основополагающем труде 1859 года «Происхождение видов» по аналогии с искусственным отбором, процессом при котором организмы с определенными свойствами отбираются человеком. Союз традиционной Дарвиновской теории эволюции с последующими открытиями в молекулярной генетике был назван современным эволюционным синтезом. И хотя другие механизмы молекулярной эволюции, такие как нейтральная теория, предложенная Motoo Kimura M. в 1968 году [255, 256] была признана важной причиной генетического разнообразия, естественный отбор остается единственным основополагающим объяснением адаптивной эволюции.

Естественный отбор действует на фенотип, поэтому фенотип является результатом взаимодействия индивидуального генотипа и окружающей среды. Только некоторые свойства организмов определяются единственным геном, в то время как подавляющее большинство - многими различными

генами. Естественный отбор может действовать на любое фенотипическое качество, а селективное давление может производиться любым фактором окружающей среды.

Селекция не ограничивается уровнем индивидуумов, но может включать также и другие уровни биологической организации, такие как гены, клетки и т.д. Продолжаются дебаты, действует ли естественный отбор на уровне групп или видов (например, может ли адаптационная селекция быть более выгодна для группы или вида в целом, чем для индивидуума).

Естественный отбор имеет место на каждом жизненном этапе индивидуума. Каждый организм должен дожить до того момента, когда он может воспроизводиться. У многих видов взрослые особи должны конкурировать друг с другом для спаривания, и победитель в этом соревновании становится родителем следующего поколения. Если индивидуумы могут воспроизводиться больше, чем один раз, более продолжительный репродуктивный период увеличивает число потомков. Плодовитость самок, жизнеспособность будущего потомства также могут различаться. И, наконец, некоторые комбинации яйцеклеток спермы могут быть более совместимыми, чем остальные.

Таким образом, комбинированный эффект всех видов селекционного давления на различных уровнях определяет общую адекватность (*fitness*) конкретного организма на индивидуальном уровне и, следовательно, результат естественного отбора на популяцию в целом.

4.2. Естественный отбор на индивидуальном уровне

В главе 3 были представлены данные, подтверждающие возможность использования полиморфных генов HLA класса II для исследования генетического родства различных популяций. С другой стороны гены HLA класса II – это гены иммунного ответа, непосредственно участвующие в его развитии, прежде всего на инфекционные агенты. Известно также, что гены II класса имеют выраженную ассоциацию с развитием аутоиммунных

заболеваний и имеют отношение к развитию ряда патологий, приводящих к нарушению репродукции. Эти факты говорят о том, что гены HLA II класса должны непосредственно подвергаться действию естественного отбора

4.2.1. Инфекции

Открытие Цинкернагелем и Догерти [525] иммунного распознавания вирусных антигенов Т-лимфоцитами «в контексте» белков главного комплекса тканевой совместимости хозяина, за которое они получили Нобелевскую премию, позволило им предположить, что генетические различия индивидуумов в локусе, кодирующем МНС белки, могут влиять на интенсивность и эффективность ответа хозяина на инфекцию [289], определяя, тем самым, результат этого взаимодействия. Таким образом, гены HLA II класса, являясь генами иммунного ответа, представляющими чужеродные пептиды клеткам иммунной системы должны находиться под давлением естественного отбора. Усилия многих лабораторий были направлены в сторону изучения возможных точек приложения естественного отбора, касающегося действия инфекционного окружения.

4.2.1.1. Полиморфизм АГ-распознающих сайтов.

Давление естественного отбора, которое обеспечивает инфекционное и паразитарное окружение, по мнению многих авторов, действует непосредственно на антиген-связывающие сайты молекул МНС I и II классов, о чем может свидетельствовать тот факт, что наибольший полиморфизм в молекуле II класса локализован в NH₂ –концевом домене, который образует сайты для связывания чужеродных антигенных пептидов и кодируется вторым экзоном альфа и бета локусов [81, 227].

Satta Y. с соавт., анализируя сиквенс ДНК, исследовали уровень полиморфизма 39 различных локусов, которые причастны к функционированию иммунной системы. Они обнаружили, что исключительно высокий уровень «скрытых» (неэкспрессирующихся) различий нуклеотидных последовательностей наблюдался в классическом

МНС локусе, промежуточный – в шести связанных с МНС псевдогенах и низкий – в области генов МНС III класса. Различные экзоны каждого МНС локуса также показали различные уровни «скрытого» полиморфизма: высокий – в экзонах, кодирующих пептид-связывающий регион и низкий – в экзонах, кодирующих транс-мембранный и цитоплазматический хвосты. Уровень полиморфизма внутри групп аллелей был не намного меньше, чем между группами аллелей, в противоположность ожиданиям, что существуют ограничения на внутриаллельный обмен сиквенсами. Наблюдения, что многие группы аллелей в локусе DRB1 представляют собой комбинации различных мотивов в бета складках подложки и альфа петлях пептид-связывающей области указывают на то, что обмен сиквенсов встречается даже внутри 2 экзона. [416].

Подтверждением направленности селекции на увеличение полиморфизма в области антиген-связывающих сайтов МНС также считаются данные многих исследователей о значительном превышении уровня несинонимических замен по сравнению с синонимическими в кодонах, кодирующих пептид-связывающие регионы молекул МНС. [192, 226, 227, 228].

Исследование полиморфизма аминокислотного состава антиген-связывающих областей генов II класса МНС на разнообразном популяционном материале (26 популяционных групп) показало, что из трех генов, DRB1, DQB1, DPB1, только в случае гена DRB1 наблюдались значительные различия уровня полиморфизма аминокислотных остатков между карман-образующими и карман-необразующими аминокислотами антиген-связывающей области. [412].

Существование положительной селекции антиген-распознающих сайтов DR молекул и негативной селекции - для нераспознающих сайтов молекул МНС было обнаружено также и у других видов млекопитающих, например, в сиквенсах гена DRB1 у кошек [516]. Schaschl H. с соавт. провели

сравнительный анализ 15 различных видов копытных. Как и ожидалось авторами работы, для всех исследованных видов были обнаружены признаки сильной положительной селекции и идентифицирована индивидуальная селекция, которая была конгруэнтна с пептид-связывающим регионом гена DRB1 [420].

4.2.1.2. Гетерозиготное предпочтение

Поскольку каждый МНС аллель обеспечивает возможность реагировать на определенный набор пептидов антигенов, индивидуальности, которые гетерозиготны по МНС могут иметь эффективный иммунный ответ на более разнообразный спектр антигенов, в результате имея преимущество по сравнению с МНС гомозиготами по соответствующему аллелю [139]. Такая селекция была названа сверхдоминантной. Сверхдоминантная селекция означает селективное преимущество гетерозигот над любой из гомозигот. В своих работах Doherty и Zinkernagel предположили, что сверхдоминантная селекция МНС полиморфизма может усиливать резистентность к инфекционным болезням путем увеличения разнообразия антигенов, представляемых Т клеткам [140], а также путем увеличения разнообразия Т-клеточного репертуара в процессе внутритимической селекции [149].

Экспериментальные исследования на лабораторных мышах обеспечили четкие доказательства, что МНС гетерозиготность усиливает иммунную резистентность к инфекциям [307, 373].

Эмпирические находки подтверждают, что частотное распределение аллелей МНС не является нейтральным, т.к. наблюдаемые значения гомозиготности для HLA I и II класса ниже ожидаемых значений. Это может быть связано с тем, что селекция, обусловленная патогенами, может поддерживать МНС полиморфизм в результате МНС-зависимого иммунного распознавания патогенной эвазии, а механизмами селекции являются гетерозиготное предпочтение или частотно-зависимая селекция [262].

Aranus V с соавт.(1997) также считают, что гетерозиготное предпочтение является неизбежным следствием очищения организма от патогена [59] и приводит увеличению гетерозиготности [383].

В то же время в других исследованиях ассоциаций между HLA гетерозиготностью и резистентностью к инфекционным болезням обнаружено не было [215, 369].

Эффект более разнообразного иммунного ответа на патоген гетерозиготными по генам HLA организмами по сравнению с гомозиготными по соответствующему аллелю трудно проверить у людей, имеющих чрезвычайно широкое разнообразие вариантов генов MHC, в отличие от чистых линий животных. Тем не менее, в отношении гена DRB1 был отмечен высокий уровень гетерозиготности в позициях, критических для антигенного распознавания на уровне аминокислотных остатков, что подтверждает позитивную селекцию в сторону увеличения разнообразия репертуара иммунного ответа. [76, 412].

Сверхдоминантная селекция или гетерозиготное предпочтение может частично объяснить экстраординарный полиморфизм, обнаруженный в классическом MHC локусе. Однако, по мнению Wegner К.М с соавт. исследователи, которые изучают влияние только одной инфекции, часто не могут их обнаружить. Исследования этих авторов показывают, что гетерозиготное предпочтение наиболее вероятно обнаружить при многопатогенном воздействии.[497].

4.2.1.3. Частотно-зависимая селекция

Другим важным механизмом, с помощью которого естественная селекция может сохранять вариабельность фенотипических форм является частотно-зависимая селекция. Частотно-зависимая селекция, касающаяся генов главного комплекса тканевой совместимости – это форма селекции, при которой, по мнению Bodmer W.F.(1972), происходит уменьшенное наследование высокочастотных аллелей [78].

Более единообразная частота аллелей, чем ожидается при нейтральности, является проявлением частотно-зависимой селекции [76, 206]. На примере МНС-зависимого иммунного распознавания патогенной эвазии были получены эмпирические доказательства частотно-зависимой селекции, которая реализуется таким образом, что специфические МНС гаплотипы, резистентные к соответствующим инфекционным агентам, в то же время оказываются чувствительными к другим. [59]. По мнению Hedrick P.W. (2002) резистентность к каждому патогену обеспечивается конкретным аллелем МНС и этот аллель становится доминантным, то есть при существовании позитивного направленного отбора гетерозиготность по генам МНС должна уменьшаться. Резистентность, обусловленная специфическими аллелями к патогенам, постоянно изменяющимся во времени, может обеспечивать наблюдаемый полиморфизм в МНС генах и других подобных локусах защиты хозяина даже в отсутствие гетерозиготного предпочтения [209].

4.2.1.4. Варианты генов HLA класса II и инфекции.

Попытки найти варианты HLA генов, которые ассоциированы с исходом, как благоприятным, так и неблагоприятным, различных инфекционных заболеваний у человека продолжаются в течение многих лет.

Найти такие ассоциации довольно трудно, потому что даже сформированные по признаку национальной принадлежности популяционные группы содержат разнообразный спектр вариантов генов HLA. Кроме того, гены HLA – не единственный фактор, определяющий исход инфекционного процесса. Следует учитывать также, что возникновение ассоциаций вариантов генов HLA в процессе эволюции было возможно только с инфекциями, от которых зависело выживание человека до репродуктивного периода и могло влиять на его репродуктивные возможности. Необходимо учитывать также, что в современном мире в арсенале врачей появились сильные противoinфекционные препараты, что

также усложняет задачу исследователей по поиску ассоциаций HLA и исхода инфекционных заболеваний.

Тем не менее, опубликовано довольно много работ, посвященных поиску таких ассоциаций. Так, DRB1*01 ассоциирован устойчивостью к HIV-1 [312, 330], спонтанным самоочищением от вируса гепатита С [65, 66; 160, 313]. DRB1*01 был связан с защитой против тяжелой малярии в Кении и Габоне [215]. «Классические маркеры» аутоиммунных заболеваний, специфичности DRB1*03 [313] и DRB1*04, и сцепленные с ним варианты генов DQA1 и DQB1 [123] также были ассоциированы со спонтанным самоочищением от вируса гепатита С. Те же варианты гена HLA DRB1 аллели (DR3, DR4) были связаны с сильным иммунным ответом на энтеровирусные антигены.(вирус Коксаки В4) [410].

В то же время, DR 02 (включая субтипы DRB1*15 и *16) были ассоциированы с чувствительностью к заболеванию гепатитом В [364], при наличии генотипе DRB1*15 наблюдалась персистенция вируса гепатита С [494]. Носители указанных вариантов были чувствительны к заражению лепрой [136, 480], туберкулезом [147], микобактериум авиум комплексом [336]. DRB1*15(2) был значительно увеличен среди больных с папилломавирусной инфекцией, вызванной HPV16 [306]. Подчеркивается также, что гомозиготы по DR2 имеют более высокий риск развития лепры по сравнению с гетерозиготами по данному варианту [136]. DR5 (включая варианты DR11 и DR12) Наблюдалась персистенция вируса гепатита В, особенно при гомозиготности по аллелю DRB1*1102 [458], ассоциация с развитием гепатита В [364,]. DR6 (DR13, DR14) DR13 ассоциирована чувствительность к гепатиту В [491], чувствительность к HIV-1 [330], чувствительность к развитию заболевания, вызванного микобактериум-авиум комплексом [452]. DR7 является маркером предрасположенности к развитию туберкулеза [57], заболеванию, вызванному диссеминацией комплекса

микобактериум авиум [335], персистенции вируса гепатита С [461, 494], неответчаемости на вакцину к вирусу гепатита В [458].

В ряде исследований содержатся результаты об ассоциациях генов HLA с исходом разных инфекций противоречащие друг другу [290, 343, 403, 461]. Это свидетельствует как о сложности предмета исследований, так и недостаточности наших знаний о процессах, которые могут происходить в результате действия инфекционных агентов. В таблице 4.1 приведены данные о вариантах гена DRB1, ассоциированных с развитием и устойчивостью (или самостоятельным очищением от патогена) к некоторым инфекциям, в таблице 4.2 – данные об ассоциации вариантов гена DRB1 с эффективным и неэффективным ответом на вакцинацию.

Таблица 4.1

DR маркеры чувствительности и устойчивости к разным инфекционным заболеваниям (по данным литературы)

Заболевание	Чувствительность	Самостоятельное очищение, резистентность	Ссылка
Гепатит В	DRB1*11(5)	-	Thio C.L., 1999 [457]
	DR2, DR11(5)	-	Park M.H., 2003 [364]
Гепатит С	-	DRB1*11(5)	Minton E.J., 1997 [320]
	-	DRB1*04	Cramp M.E., 1998[123]
	DRB1*07	DRB1*11(5)	Thursz M., 1999 [473]
Гепатит С	-	DRB1*01	Barrett S., 1999, 2001 [65,66]
	DRB1*15(2)	-	Wawrzynowicz-Syczewska M., 2000 [494]
	DRB1*07	DRB1*01	Fanning L.J., 2000 [160]
	-	DRB1*01, *03	Mc Kiernan S.M., 2004 [313]

Окончание таблицы 4.1

HIV инфекция	-	DRB1*01	MacDonald K.S, 2000 [312]
	DRB1*04	-	Roe D.L., 2000 [403]
	-	DR5	Lockett S.F., 2001 [290]
	DRB1*13	DRB1*01	Motta P., 2002 [330]
Лепра	DR2	-	Van Eden W., 1980 [480]
	DR2	-	Dessoukey M.W., 1996 [136]
Туберкулез	DRB1*16(2)	DRB1*13(6)	Dubaniewicz A, 2000 [147]
	DR6	-	Takahashi M, 2000 [452]
	DRB1*07, *15(2)	-	Naik E, 2003 [336]
	DRB1*07	-	Amirzargar A.A, 2004 [57]
Хламидиоз	DRB1*15(2)	-	Cohen C.R, 2003 [117]
Гистоплазмоз	DR15(2)	-	Dabil H, 2003 [129]
HPV-инфекция	DRB1*16(2)	-	Cervantes J, 2003 [102]
	DRB1*15(2)	-	Matsumoto K, 2003 [306]
Вирус Коксаки	DR2	DR3, DR4	Sadeharju K, 2003 [411]

Таблица 4.2

DR маркеры ответа на вакцинацию против инфекционных заболеваний (по данным литературы)

Заболевание	Неэффективный ответ	Эффективный ответ	Ссылка
Корь	DRB1*07	-	Hayney M.S., 1996 [203]
	DRB1*03	-	Poland G.A., 2001 [379]

Окончание таблицы 4.2

Гепатит В	DRB1*03, *14(6)	DRB1*01, *15(2)	Caillat-Zucman S, 1998 [97]
	DRB1*16(2)	-	Vidan-Jeras B, 2000 [486]
	DRB1*07	DRB1*02	Qian Y, 2002 [387]
	DRB1*07	-	Thio C.L., 2003 [458]
	DRB1*07	-	Wang C., 2004 [492]
Малярия	-	DRB1*04, *11(5)	Nardin E.H., 2000 [338]
Инфекции мочевого	DR2	-	Hopkins W.J., 1999 [222]

тракта			
--------	--	--	--

4.2.2. Репродукция.

4.2.2.1. Сексуальное предпочтение.

Значение генов МНС в выборе сексуального партнера у млекопитающих было обнаружено в 70-х годах [511]. И в последующем, основная масса работ, посвященных поиску доказательств неслучайного выбора полового партнера, была выполнена на животных. Так, в работе Hedrick P.W. было установлено, что самки мышей, при наличии возможности выбора, предпочитают самцов, отличающихся от них по МНС, что фактически приводит к уменьшению пропорции гомозигот среди потомства, усиливая тем самым его генетический полиморфизм [207]. Установлено, что у животных уникальность индивидуального запаха, с которой связывают индивидуальное распознавание, выбор партнера, «гнездовое» поведение и селективный блок беременности связана с генами МНС [240].

У домашних мышей и, возможно, у большинства млекопитающих, продукты генов МНС влияют и на иммунное распознавание и на индивидуальный запах аллель-специфическим образом. Сексуальный выбор на основе генов МНС приводит к получению в потомстве преимущественно МНС гетерозигот, что может не только усиливать резистентность к инфекциям, но также и препятствовать инбридингу в целом. Именно предотвращение инбридинга может быть наиболее важной функцией МНС-ассоциированного выбора партнера и основным селективным механизмом для сохранения разнообразия МНС генов у видов с подобными возможностями. [381].

Следует отметить, что у «нечистопородных» людей трудно изучать механизмы отбора, связанные с сексуальным предпочтением, так как HLA, являясь наиболее полиморфной системой в геноме человека, обладает потенциалом образовывать миллионы вариантов генотипов. Кроме того,

влияние социально-культурной среды на процесс выбора полового партнера затрудняет исследования биологической роли системы HLA в процессах воспроизведения. Затрудняет исследование зависимости индивидуального запаха от продуктов генов MHC также и высокая вариабельность фоновых запахов, кодируемых не MHC геномом. Тем не менее, существует ряд исследований, посвященных этой теме. Так, в работе Jacob S. с соавт. (2002) было показано, что женщины могут определять различия запахов мужчин, отличающихся друг от друга только по одному аллелю HLA. Механизм, лежащий в основе способности женщин различать и выбирать предпочтительные запахи, по мнению авторов, связан с HLA аллелями, полученными женщиной от отца, но не от матери. При этом родительские аллели, не передавшиеся потомству, не были связаны с предпочтениями в выборе запахов [240].

По мнению Wedekind и соавт. [496] MHC или связанные с ним гены влияют на выбор полового партнера у человека: от MHC зависел запах тела, эмоциональное восприятие которого определялось главным образом, если не исключительно, степенью «похожести» или «непохожести» по генам MHC. Наблюдаемое предпочтение «непохожести», по мнению ученого, должно приводить к увеличению гетерозиготности у потомства, но не накоплению определенных комбинаций MHC.

Penn JD [272] также считает, что MHC зависимый выбор партнера увеличивает MHC гетерозиготность потомства, что, по его мнению, усиливает резистентность к инфекционным заболеваниям, а также обеспечивает исключение возможности инбридинга.

Подтверждением неслучайного выбора партнеров служит также серия работ выполненных на племенах южноамериканских индейцев, живущих в дельтах рек Амазонки и Ориноко [208], а также в религиозной секте хатеритов (европеоиды). Оказалось, что количество гомозиготных по генам

HLA индивидуальностей было ниже математически ожидаемого в соответствии с менделевским распределением [266, 397]. В то же время количество гомозиготных по трем другим, не-HLA локусам микросателитов, расположенных на 13 хромосоме, в отличие от локусов HLA, расположенных на 6 хромосоме, соответствовало математически ожидаемому.

Было установлено также, что беременность у женщин из секты хатеритов, совпадавших с партнером по генам DRB1 наступала через более длительные интервалы времени по сравнению с парами, не совпадавшими по гену DRB1 [348], и в таких семьях было, соответственно, меньшее количество детей [347].

Направленность в выборе половых партнеров проявляется также в преимуществе, которым обладают гетерозиготные по генам MHC II самцы по сравнению с гомозиготными. Так, в большой популяции свободно живущих макак резус самцы, гетерозиготные по гену MHC-DQB1 класса II имели значительно более многочисленное потомство, чем гомозиготные, причем наблюдавшийся эффект не зависел от конкретного генотипа и не наблюдался в сходной группе, находящейся под контролем ветеринаров [417].

4.2.2.1.1. HLA гомозиготность и репродуктивный результат среди пар с невынашиванием беременности неясного генеза.

Исследования возможного значения HLA гомозиготности для репродуктивного результата были проведены Болдыревой М.Н. и соавт [8, 84]– таблицы 4.1, 4.2. Было выполнено HLA типирование по гену DRB1 240 супружеских пар с повторными прерываниями беременности и неудачными ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение), проходившими обследование в Центре иммунологии репродукции (98 пар) и лаборатории клинической цитогенетики Медико-генетического научного центра РАМН (142 пары), а также 74 пары, имеющие детей (пары, обратившиеся в Центр акушерства,

гинекологии и перинатологии РАМН по поводу установления отцовства) и 300 здоровых доноров крови (97 женщин и 203 мужчины).

Сравнение данных, представленных в таблицах 4.3 и 4.4 позволяет сделать вывод о разном значении гомозиготности по HLA генам у мужчин и женщин для успешного развития беременности. У женщин с невынашиванием беременности неясного генеза (НБНГ) ни общее количество гомозигот, ни количество гомозигот разной DRB1 специфичности не отличались от таковых в обеих контрольных группах (женщины из пар, имеющих детей и здоровые доноры-женщины). У мужчин из пар, имеющих детей, общее количество гомозигот было в три раза меньше, чем у мужчин из пар с НБНГ и контрольной группой, что свидетельствует о том, что гомозиготность по гену HLA DRB1 является неблагоприятным фактором для репродуктивного успеха, хотя и не единственным. Так, например, из 74 пар, имеющих детей, 1 мужчина был гомозиготен по DRB1*02 и трое – по DRB1*07, то есть гомозиготность по генам HLA II у мужчин не является абсолютным препятствием для репродукции, и скорее всего, контролируется не только генами МНС.

Представленные данные согласуются с мнением Black F.L. and Hedrick P.W. (1997), которые делают заключение, что взаимоотношения мать-плод является важной составляющей в сильной селекции против гомозигот (нет дефицита гомозигот, когда мать гомозиготна и отец гетерозиготен и большой дефицит, когда мать гетерозиготна и отец гомозиготен) [76].

Таблица 4.3.

Мужчины, гомозиготные по специфичностям гена HLA DRB1

DRB1- специфичности	НБНГ (240)		Имеющие детей (74)		Доноры (203)	
	n	%	n	%	n	%
01	6	2,5	0	0,0	1	0,5
02	4	1,7	1	1,4	8	3,9

03	0	0,0	0	0,0	1	0,5
04	4	1,7	0	0,0	9	4,4
05	10	4,2	0	0,0	11	5,4
06	5	2,1	0	0,0	4	2,0
07	8	3,3	3	4,1	5	2,5
Всего	37	15,4*	4	5,4	39	19,2**

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Таблица 4.4.

Женщины, гомозиготные по специфичностям гена HLA DRB1

DRB1- специфичности	НБНГ (240)		Имеющие детей (74)		Доноры (97)	
	n	%	n	%	n	%
01	5	2,1	2	2,7	0	0,0
02	10	4,2	1	1,4	4	4,1
03	0	0,0	0	0,0	1	1,0
04	4	1,7	0	0,0	2	2,1
05	8	3,3	2	2,7	3	3,1
06	6	2,5	4	5,4	5	5,2
07	8	3,3	2	2,7	3	3,1
Всего	41	17,1	11	14,9	18	18,6

Различия между полами в уровне гетерозиготности по конкретным вариантам HLA генов получены Dorak и совт.[145], которые установили, что на фоне того, что при значительных различиях между мужчинами и женщинами в уровне гетерозиготности по гену DRB1, пропорция мужчин, несущих две DRB1 специфичности, относящихся к разным «древним» генам (DRB3, DRB4, DRB5) была значительной более выражена у мужчин (53,7% против 39,3% у женщин $p=0,003$). Генотипы, состоящие из наиболее отстоящих филогенетически вариантов (DRB3 и DRB4) демонстрировали наиболее выраженные различия между полами ($p=0,007$). Гетерозиготность

наиболее отстоящих гаплотипических семейств обеспечивает наивысший уровень гетерозиготности в главном локусе HLA II – DRB1, увеличивая гетерозиготность и в других локусах МНС. Эти данные хорошо согласуются с ранее опубликованными данными относительно гетерозиготности новорожденных самцов крыс и мышей.

4.2.2.1.2. Возможные механизмы селекции.

Наиболее вероятным механизмом МНС сексуальной селекции у рыб, мышей и человека считаются обонятельные механизмы [318]. Авторы наблюдали, что структурно различные МНС лиганды у рыб непосредственно взаимодействуют с естественными запахами самцов, таким образом воздействуя на связанный с МНС выбор партнера. [318].

У женщин отмечено увеличение количества растворимых белков HLA, измеренных методом ИФА, в моче женщин незадолго перед овуляцией и снижение его до нормальных значений после овуляции [504], что, по мнению авторов, может влиять также и на выбор сексуальных партнеров.

В тканях яичка авторы обнаружили экспрессию полиморфных белков обонятельного рецептора, гены которого также, как и гены HLA, находятся на 6 хромосоме и, таким образом, сцеплены с ними. На основании этих данных авторы предположили, что обе группы генов функционально связаны и могут обеспечивать МНС ассоциированную селекцию сперматозоидов-гипотеза сперма-рецепторной селекции (sperm-receptor-selection) [524].

4.2.2.2. Селективный блок беременности

4.2.2.2.1. Невынашивание беременности.

Исследования, свидетельствующие о том, что HLA антигены могут влиять на развитие плода и последующий исход беременности были начаты в 60-х годах. В течение 1960-70х годов были получены данные о том, что, что зародыши, несущие отцовские HLA антигены, отличавшиеся от материнских антигенов (гистонесовместимая беременность) могут иметь селективное преимущество выживания по сравнению с зародышами, уна-

следовавшими отцовские HLA антигены, не отличавшиеся от материнских антигенов (гистосовместимая беременность) [1, 2, 68, 72, 116, 259]. Предполагалось, что гистосовместимая беременность не распознается материнской иммунной системой или материнский иммунный ответ не соответствует физиологическому, что может приводить к потере плода. Таким образом, было сделано предположение, что гистонесовместимая беременность является необходимым условием для успешной имплантации и роста плода, а повторные аборт могут быть связаны с избыточной HLA похожестью партнеров [110].

Исследования, проведенные в 70-х годах, также говорили об увеличении HLA совпадений среди пар с повторными выкидышами по сравнению с фертильным контролем [265, 419]. Ряд авторов своими наблюдениями подтверждали более ранние сведения о парах, с историей спонтанных абортов при совпадении HLA антигенов [44, 459]. Sbracia M. соавт. (1996) [418] исследовали экспрессию HLA-A, -B, и -DR аллелей, используя серологическое типирование у 57 пар с повторными выкидышами и 30 фертильных пар. В течение трех лет исследователи наблюдали репродуктивный результат. Значительное увеличение совпадений по HLA-DR наблюдалось у пар, со спонтанными абортами в течение периода наблюдения по сравнению с парами, которые за это время родили живых детей ($p < 0,02$). Авторы подчеркивают однако, что пары получали различные формы психологической и иммунотерапии в течение периода наблюдения и репродуктивный успех мог быть связан с этими факторами.

Однако, в более поздних работах, представлены уже более противоречивые результаты. Так Ober и van der Ven, проанализировав более 30 работ различных исследователей, проводившихся с конца 70-х до середины 90-х годов обнаружили, что только около 50% авторов этих исследований сообщали о более сильном HLA совпадении партнеров среди пар с повторными выкидышами, по сравнению с контролем. Сообщалось об

ассоциации повторных абортс с I классом, с различными локусами II класса, об увеличенном совпадении по всем локусам HLA [350].

Расхождения, имевшие место во многих работах, могли быть, по мнению Ober, связаны с небольшими размерами исследованных выборок и разным дизайном исследований, что особенно касалось условий отбора фертильных пар и пар с повторными выкидышами [351]. Исследования различались также по методологии типирования и количеству исследованных антигенов. В более ранних исследованиях использовали серологическое HLA типирование, которое, как известно, сильно зависит как от качества типизирующих реагентов, так и от используемой техники выделения клеток. Так, на основании проведенного большого мультицентрового исследования был сделан вывод о том, что более 25% серологически типированных HLA-DR антигенов было ошибочным, когда их сравнили с результатами ДНК-типирования [292]. Кроме того, серологическое типирование, особенно антигенов HLA класса II не позволяет определить потенциально важные субтипы антигенов [141]. Таким образом, различия в методологии и надежности усложняло сравнение данных относительно HLA совпадений между партнерами в опубликованных работах [488].

В большинстве более поздних работ, в которых были использованы методы ДНК типирования, уже не было обнаружено увеличения совпадений по генам HLA-DR и/или -DQ среди пар с повторными выкидышами [106, 237, 274, 453, 488]. Только Ober C. и соавт. [349] сообщали о значительном увеличении совпадений по HLA-DQ локусу среди пар с повторными выкидышами по сравнению с контролем при использовании ДНК типирования.

4.2.2.2.2. Совпадения по гену DRB1 среди пар с невынашиванием беременности неясного генеза.

Пары с невынашиванием беременности неясного генеза (НБНГ см. п.3.2.2.1.1.) были также проанализированы Болдыревой М.Н. и соавт. [8] с

точки зрения совпадения супругов по специфичностям гена HLA-DRB1 по сравнению с контрольными семьями, имеющими детей (таблица 4.5).

И пары, имеющие детей, и пары с НБНГ разделились на три группы – 1) с полностью совпадающими генотипами, определенными на уровне групп аллелей; 2) совпадающие по 1 специфичности гена DRB1 и 3) пары, не имеющие в генотипе общих вариантов гена DRB1. Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что среди пар с НБНГ не было отмечено достоверного увеличения количества совпадающих по специфичностям гена HLA-DRB1 пар по сравнению с контрольными парами, имеющими детей. Среди пар, имеющих детей, в 4 случаях из 74 на исследованном уровне было обнаружено полное совпадение по локусу DRB1. Однако следует подчеркнуть, что неизвестно, совпадают ли супруги между собой на уровне аллелей DRB1, а также в других локусах HLA класса I класса (A, B, C) и II – DQA1 и DQB1.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что совпадение по одному локусу HLA класса II, гену DRB1 на группоспецифическом уровне не является достаточным для объяснения значения этого гена при невынашивании беременности неясного генеза.

Таблица 4.5

Совпадения между супругами из пар с невынашиванием беременности неясного генеза по гену DRB1.

Группы обследования	Полное совпадение по специфичностям гена DRB1 (1)		Частичное совпадение по специфичностям гена DRB1 (2)		Несовпадение по специфичностям гена DRB1 (3)	
	n	%	n	%	n	%
НБНГ	19	7,9	76	31,7	145	60,4
Контроль	4	5,4	25	33,8	45	60,8

4.2.2.2.3. Бесплодие неясного генеза.

Другие исследования были посвящены HLA совпадению среди пар с необъяснимым бесплодием [350], которое может быть результатом пери-имплантационных потерь плода [118, 500], что может быть следствием увеличенного HLA подобия между партнерами [120, 126]. Однако ряд исследователей не обнаружили значительных различий в HLA совпадениях партнеров между парами с необъяснимым бесплодием и фертильными парами [346, 374].

Дополнительным способом исследования пери-имплантационных потерь является исследование совпадения родителей по HLA у бесплодных пар, подвергающихся «помогающим» репродуктивными технологиям. Хотя, необходимо отметить, что подобный подход был использован в небольшом числе исследований [62, 126, 219, 495]. Наиболее значимыми были два исследования. Но et al. (1994), исследовавшие HLA-A, -B, -C, -DR и -DQ локусы у 76 пар с необъяснимым бесплодием, обнаружили значительное совпадение по HLA (два и более антигенов; $p=0,015$). У всех 36 пар, у которых беременность не наступила после экстракорпорального оплодотворения было увеличенное совпадение по HLA-DQ локусу по сравнению с парами с успешно наступившей беременностью [245]. Creus M. et al. [126] сравнили 50 бесплодных пар, у которых беременность не наступала после трех и более циклов экстракорпорального оплодотворения при переносе не менее двух эмбрионов по отношению к 50 бесплодным парам с успешно развившейся беременностью после одного цикла экстракорпорального оплодотворения. Авторы обнаружили, что три и более имплантационных потери после экстракорпорального оплодотворения были в значительной мере ассоциированы с совпадением партнеров по двум или более антигенам HLA ($p<0,05$).

Предполагалось, что родительская гистосовместимость и, соответственно, HLA гомозиготность зародыша может приводить к его

аборту, тем не менее, очень немногочисленные работы были посвящены изучению этого вопроса. Так, Wenk R.E. и Boughman J.A. [498] типировали HLA-A и -B антигены у 2569 здоровых родителей и детей и обнаружили, что совпадение по HLA антигенам родителей не приводило к значительному дефициту гистосовместимых или гомозиготных детей. Ober C. et al. [349] исследовали HLA-DQA1 и -DQB1 аллели у 40 абортусов и 31 новорожденного у 68 пар с повторными выкидышами. Оказалось, что значительно большее число пар с повторными выкидышами совпадали по аллелям HLA-DQA1 по сравнению с фертильным контролем ($p=0,031$). И хотя частоты гаплотипов HLA-DQA1/ DQB1 у родителей с повторными выкидышами и абортированными фетусами незначительно отличались от контрольных [445], реже, чем ожидалось наблюдались HLA-DQA1 совместимые зародыши. Исследователи заключили, что гистосовместимые по HLA-DQA1 фетусы могут быть селективно абортированы в течение ранней беременности, а HLA-DQA1 несовместимые фетусы могут иметь лучший уровень выживания [445].

4.2.2.3. Репродукция и инфекции

Хотя в различных популяциях факторы, приводящие к бесплодию, различаются, считается, что 20-30% случаев бесплодия может быть связано с воспалительными заболеваниями тазовых органов, в результате чего может нарушаться нормальный транспорт и оплодотворение ооцита [Templeton A., et al., 1991].

Термин воспалительные заболевания тазовых органов означает инфекцию верхнего генитального тракта, не ассоциированного с беременностью или полостными операциями. Бесплодие, эктопическая беременность и хроническая тазовая боль – важные последствия воспалительных заболеваний тазовых органов. В большинстве случаев эти заболевания вызывают инфекции, передающиеся половым путем (ИППП),

так что воспалительные заболевания тазовых органов представляют связь между ИППП и бесплодием.

ВОЗ установило, что число новых случаев ИППП среди взрослых в 1999 году составило приблизительно 340 млн. случаев, включая гонорею, хламидийную инфекцию, сифилис и трихомониаз. Южная и Юго-Восточная Азия - 151 млн. случаев, суб-Сахарная Африка – 69 млн. случаев, Латинская Америка и Карибские острова – 38 млн. В этих областях ВОЗ ожидает значительно больше, чем 30% бесплодия будет ассоциировано с ИППП. [456].

Более, чем в 99% случаев острое воспаление тазовых органов вызвано бактериальной флорой, происходящей из влагалища и цервикального канала, поднимающейся затем вдоль слизистых в полость матки и фаллопиевые трубы, вызывая соответственно эндометрит и сальпингит. Иногда инфекция распространяется на яичник и брюшную полость, являясь причиной оофоритов, параметритов и тазовых перитонитов. Большинство долговременных последствий воспалительных заболеваний тазовых органов заключается в нарушении нормальной архитектуры труб с нарушением их проходимости [194].

Случаи бесплодия, следующие за воспалительными заболеваниями тазовых органов, могут варьировать от 6 до 60% и зависят от ряда факторов, таких как количество эпизодов и возраст больных. В одном исследовании [499], трубная обструкция была в 11,4% после единственного эпизода, 23,1% после двух эпизодов, 54,3% после трех и более эпизодов. С другой стороны многие женщины с трубным бесплодием не имели истории острой тазовой инфекции. В последнее десятилетие такое атипичное или слабовыраженное течение воспалительных заболеваний тазовых органов, которое расценивается как асимптоматичное или относительно асимптоматичное воспаление верхнего генитального тракта, было часто ассоциировано с хламидийной инфекцией [359].

Ряд исследователей считают, что атипичное воспалительное заболевание тазовых органов может быть более общей формой инфекций верхнего генитального тракта. Среди женщин с цервицитом без клинических признаков верхней локализации, до 40% имели эндометрит при эндометриальной биопсии [359]. Женщины с острым хламидийным воспалением тазовых органов и слабовыраженной хламидийной инфекцией, имели одинаково тяжелые нарушения проходимости труб, адгезию, дегенерацию эндосальпингитных структур и дисфункцию ресничек [505]. И хотя в этиологии разных воспалительных заболеваний тазовых органов могут участвовать разные микроорганизмы, классическими являются два – *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*, являющиеся причиной большинства острых воспалительных заболеваний тазовых органов и сосуществующих в 25-50% случаев.

Помимо перечисленных микроорганизмов, по данным Rhoton-Vlasak туберкулез – также является частой причиной бесплодия в странах с низким уровнем экономического развития [393].

Кроме инфекций, вызванных бактериями, поражение репродуктивных органов как мужчин, так и женщин с нарушением репродуктивной функции могут вызывать протозойные возбудители главным образом в странах с низким уровнем экономического развития.

На основании анализа литературы 1966-1995 Martinez-García F., с соавт. были сделаны следующие выводы: протозойные инфекции генитального тракта у мужчин редки, включают небольшое количество паразитов: *Trichomonas vaginalis*, *Trypanosoma sp*, *Leishmania donovani*, *Entamoeba histolytica*, *Acanthamoeba sp*, *Toxoplasma gondii* и *Plasmodium falciparum*. Тем не менее, перечисленные паразиты была описаны как причина повреждения яичек или вторичного гипогонадизма у мужчин. [304].

У мужчин инфекция вызванной *Schistosoma* наиболее часто обнаруживалась в семенных пузырьках, затем в простате, яичках и эпидидимисе.[151].

Повреждения эпидидима более часто обнаруживали у нефертильных мужчин, распространение гидроцеле и эпидимита совпадало с распространением паразитов Filarial endemicity [275, 473].

Вызванная *Schistosoma* инфекции репродуктивного тракта у женщин характерны для стран, где эндемичен паразит. Гинекологический шистосомоз, по мнению авторов, может приводить к серьезным проблемам, таким как эктопическая беременность и бесплодие.[61]. Кроме того, с этим паразитом могут быть связаны повреждения миометрия, меноррагия, спонтанные аборты и преждевременные роды [151].

У женщин микрофилярия связана с повреждением гениталий, что проявлялось в виде лейкорреи, болей в малом тазу и аднекситов, что связывалось авторами с низкой фертильностью [473].

4.2.2.3.1. HLA II и нарушение репродукции в результате инфекций

Незначительное число работ посвящено изучению ассоциаций генов HLA и бесплодием, вызванным инфекциями.

Так, ряд авторов исследовали связь генетических факторов хозяина и трубный фактор бесплодия, связанный с *C.trachomatis*. Оказалось, что DQA1*0102 и DQB1*0602 вместе с IL-10 -1082AA генотипом были значительно более частыми у пациентов с трубным бесплодием по сравнению с контролем (0.18 и 0,02, $p < 0,005$) [258]. DQB1*06 был ассоциирован с хламидийной инфекцией (49% против 34%) [181].

4.2.2.4. Репродукция и аутоиммунные заболевания.

К настоящему моменту накопилось много фактов о роли аутоиммунных процессов, имеющих непосредственную связь с генами MHC, в нарушении репродуктивной функции.

Анализ работ, выполненных в 1965-96гг (более 300 оригинальных и обзорных статей), позволил Geva E с соавт. заключить, что, что аутоиммунные процессы могут лежать в основе многих болезней человека, в частности наличие аутоиммунных расстройств может быть ассоциировано с нарушениями репродукции. В то же время, нарушение репродуктивной функции может быть первым признаком аутоиммунных расстройств.[183].

Ненормальная аутоиммунная функция, в том числе клинически асимптомных больных, может, по мнению Gleicher с соавт., приводить к нарушениям репродукции на различных стадиях репродуктивного процесса. [185].

В связи с тем, что аутоиммунные заболевания встречаются значительно чаще у женщин, основное количество сведений о влиянии аутоиммунных нарушений на репродуктивную функцию получено у женщин.

Существенный дефицит фертильности был обнаружен у больных системной красной волчанкой (СКВ) [187, 200].

Не только СКВ является аутоиммунным заболеванием, сопровождающимся сниженной фертильностью. Ревматоидный артрит - одно из классических аутоиммунных заболеваний, преимущественно поражающее женщин, при котором также было отмечено снижение фертильности еще до появления клинической манифестации заболевания [341].

То же самое относится к склеродермии, другому аутоиммунному заболеванию, которым болеют преимущественно женщины, [434].

Снижение фертильности было отмечено и при других аутоиммунных заболеваниях, таких как тиреоидные болезни, сахарный диабет 1 типа (СД1), эндометриоз [186]. Проспективное исследование 438 женщин с различными причинами бесплодия и 100 здоровых женщин из контрольных пар показало, что у бесплодных женщин наряду с другими причинами бесплодия, тиреоидный аутоиммунитет оказался значительно более частым явлением, чем у здоровых фертильных женщин, особенно в случаях эндометриоза. У

бесплодных женщин было обнаружено значительное преобладание аутоантител к тиреоидной пероксидазе (ТРО) по сравнению с контролем (18% и 8%соответственно) [380].

Косвенным доказательством, что нарушенная аутоиммунная функция влияет на репродуктивную способность являются сведения о том, что супрессия ненормальной аутоиммунной функции кортикостероидами может улучшать фертильность [138, 153].

У женщин с нарушенной репродуктивной функцией значительно чаще, чем у фертильных, обнаруживали различные ауто-АТ, прежде всего направленных против мишеневых АГ репродуктивной и эндокринной систем.

Анти-овариальные АТ значительно чаще, чем остальные, встречались при ранней менопаузе и необъяснимом бесплодии.[293].

В 59% случаев преждевременного идиопатического прекращения функции яичника были обнаружены циркулирующие анти-овариальные АТ. Если эти АТ были обнаружены, в 45% случаев был обнаружен второй иммунологический фактор – семейное или собственное аутоиммунное заболевание, другие аутоантитела). [162].

Сывороточные АТ к яйцеклеткам и другим собственным тканям были описаны у трети женщин с преждевременным прекращением функции яичников [509].

Результаты, полученные Horejsi J. С соавт. подтвердили предположение о том, что антиовариальные ауто-АТ играют важную роль и в эндокринной и репродуктивной функции яйцеклетки человека и что это влияние может быть негативным. [223].

Мишенями аутоантител могут быть стероидогенные ферменты, гонадотропины и их рецепторы, желтое тело, зона пеллюцида и ооцит.[167]. Аутоиммунный ответ на стероидные гормоны и стероидные клетки яичника могут служить причиной нарушения его функции [251]. Другие авторы

делают более общее заключение о влиянии аутоиммунитета на репродуктивную функцию, в частности являясь причиной недостаточности яичника [270].

Кроме того часто нарушенная аутоиммунная функция могут иметь поликлональный характер [188].

Ряд ауто-АТ был обнаружен у больных СКВ и фосфолипидным синдромом с нарушением репродуктивной функции – «классических» антикардиолипиновых, анти-бета2-гликопротеиновых, антифосфатидилсериновых и антифосфатидилэтаноламиновых. Кроме того, выявлялись также другие аутоАТ – антифосфолипидные, против протромбина, тромбопластина, митохондрий. Кроме того, на моделях животных и в некоторых работах по человеку обнаружили значение некоторых АТ в развитии клиники: антитиреоглобулин, антиламинин-1, анти-корпус-лютеум, антипролактин, анти-поли-(ADP-ribose) и антилимфоцитотоксические антитела. [433].

Впервые связь между аутоантителами и прерыванием беременности была обнаружена в начале 80-х годов. [121]. Около 1% женщин с наступившей беременностью имеют повторные выкидыши. У женщин с повышенной частотой повторных выкидышей было обнаружено увеличение уровня многих аутоантител. [111]. Установлено, что из 60% известных причин спонтанных аборт на долю аутоиммунного фактора приходится 20%. [446]. Аутоиммунные болезни (артриты, тиреоидиты, СД1) более часто встречались в семьях женщин с необъяснимыми спонтанными абортами. [431].

За последние десятилетия клиницисты было установлено, что при аутоиммунных заболеваниях, таких как СКВ, наблюдается значительно более высокий уровень невынашивания, чем в общей популяции – около 50% у больных с активной болезнью. [391].

В течение 80-х годов исследователи сосредоточились на потере зародыша у женщин с антифосфолипидными АТ, был охарактеризован антифосфолипидный синдром. [216]. Потом появилась серия сообщений о потере зародыша у женщин с повышенными уровнями кардиолипидных АТ [331, 467].

Затем увеличилось внимание к другим видам аутоантител, как возможной причине выкидышей. Исследователи установили связь между повторными выкидышами и наличием специфических аутоантител или patterns аутоантител. В настоящее время дискутируется значение янтядерных и антитиреоидных АТ. [161].

Установлено, что анти-фосфатидиэтаноаминовых, анти-аннексиновые АТ и дефицит XII фактора являются более характерными при повторных выкидышах, чем наличие анти-кардиолипидных АТ. [299].

4.2.2.4.1. Повторные выкидыши, аутоиммунитет и HLA

В 90-х годах группа датских исследователей во главе с Christiansen O.B. исследовала взаимосвязь вариантов антигенов HLA класса II и репродуктивными потерями. Так, в 1992 году они сообщили о том, что DRw17,DQw2 ассоциирован с чувствительностью к повторным потерям плода [107], затем в 1993 году – что антигены DR1 и DR3 были увеличены у пациентов с 4 и более выкидышами, в 62% у них были выкидыши и последующем, по сравнению с 29% без этих АГ. [108]. В 1995 году в список антигенов, ассоциированных с повторными выкидышами помимо DR1 и DR3 был включен также и DR10 [109]. Начиная с 1996 года Christiansen O.B. продолжал свои исследования уже используя молекулярно-генетический подход, типирова гены HLA класса II методами сиквенс-специфических праймеров и RFLP. Таким образом были типированы 234 женщины с повторными выкидышами и 360 контролей по HLA-DR и –DQ генам, Значительно большее число женщин с HLA-DR1 и/или –DR3 наблюдал у

женщин с выкидышами (62%) по сравнению с негативными по обоим аллогенотипам (29%; $p=0,025$) [110].

Далее было обнаружено, что среди пациентов с антикардиолипиновыми АТ и повторными прерываниями беременности было значительно больше женщин с фенотипом DR3 и меньше – с фенотипом DR2 по сравнению со здоровым контролем. У женщин с анти-ядерными АТ и повторными выкидышами 55% несли DR3 по сравнению с 21% у здоровых. [112]. Результаты мета-анализа, проведенного в эти же годы, также свидетельствовали о том, что DR1 ассоциирован с увеличенной чувствительностью к необъяснимым повторным выкидышам. [113]. Кроме того, было показано, что если HLA гены II класса DR1, DR3 и может быть DR4 ассоциированы с повторными прерываниями беременности у европеоидов, то ассоциаций с HLA генами I класса, включая HLA-C, обнаружено не было. Механизмами осуществления этой предрасположенности, по предположениям автора, может быть гиперсекреция соответствующих цитокинов, например TNF-альфа на фетоматеринском уровне. [114].

Sasaki T. с соавт. также обнаружил значительное увеличение DR4 у женщин с тремя и более повторными выкидышами ($OR=4,25$, $p=0,02$) по сравнению с контролем, женщинами, выносившими не менее 2 беременностей без выкидышей. [415].

Работ относительно бесплодия мужчин, связанного с аутоиммунитетом, очень мало, однако в работе Van der Ven K с соавт. (2002) упоминаются HLA маркеры, ассоциированные с нарушением сперматогенеза у мужчин. У таких мужчин, как и в нашем исследовании (таблица) повышена частота DRB1*01, одного из «маркеров» аутоиммунного процесса и снижена частота DRB1*15, «протектора» аутоиммунитета. [481].

4.2.2.4.2. DRB1 среди пар с невынашиванием беременности неясного генеза.

Исследование роли различных вариантов гена DRB1 на уровне групп аллелей отдельно для мужчин и женщин были проведены Болдыревой М.Н. и соавт. [8] среди пар с необъяснимыми повторными выкидышами (НБНГ см. п.4.2.2.1.1.) по сравнению с контрольными парами. Выборочные данные, представляющие только значимые результаты, представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6.

Частоты значимых генотипов гена DRB1 в семьях, имеющих детей и семьях с НБНГ

Гено- типы DRB1	МУЖЧИНЫ					ЖЕНЩИНЫ				
	Контрольные пары		НБНГ		p	Контрольные пары		НБНГ		p
	n=74	%	n=240	%		n=74	%	n=240	%	
1x	23	31	40	17	0,004	14	19	55	23	
4x	20	27	48	20		7	10	53	22	0,006
6x	26	35	61	26	0,03	23	31	62	26	
7x	16	22	59	25		25	34	57	24	0,028

P – уровень достоверности.

Данные, представленные в таблице 4.6, свидетельствуют о том, для мужчин и женщин из «проблемных» пар разные генотипы DRB1 имеют разное значение. У женщин из «проблемных» пар отмечено существенное увеличение числа генотипов, в которые входила специфичность DRB1*04, ассоциированная с развитием аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа [423], ревматоидный артрит [518], аутоиммунный тиреоидит [375], а также полиорганные аутоиммунные поражения [71] и небольшое снижение числа генотипов, в который входила специфичность DRB1*07, которая относится к числу маркеров устойчивости к развитию, например, аутоиммунного сахарного диабета [423].

У мужчин из «проблемных» пар отмечено выраженное снижение числа генотипов в которые входила специфичность DRB1*01, ассоциированная с

устойчивостью к гепатиту С [65, 66, 160] и HIV [312, 330]. Также у них наблюдается небольшое снижение числа генотипов с DRB1*06.

Подобный сексуальный диморфизм, когда естественный отбор среди представителей разных полов ведется по разным признакам, вероятно, имеет определенный смысл с точки зрения дополнительной устойчивости вида в целом.

Заключение

Глава 4 была посвящена рассмотрению вопросов роли генов HLA класса II в вопросах действия факторов естественного отбора на индивидуальном уровне. Процесс отбора действует на каждом жизненном этапе индивидуума.

Каждый организм должен дожить до того момента, когда он сможет оставить потомство в условиях инфекционного и паразитарного окружения. Инфекционные воспалительные процессы репродуктивных органов также могут привести к невозможности оставить потомство. В главе 4 были представлены данные литературы о том, что определенные варианты генов HLA класса II ассоциированы с развитием и устойчивостью к развитию ряда тяжелых инфекций, то есть они должны, таким образом, участвовать в процессе естественного отбора.

Гены HLA имеют значение для выбора сексуального партнера с целью снижения возможности инбридинга и рождения потомства с гомозиготностью по генам HLA, которая может снижать разнообразие иммунного ответа на постоянно изменяющееся сообщество микроорганизмов. На репродуктивной стадии естественного отбора обнаруживается сексуальный диморфизм, при котором только гетерозиготные самцы имеют преимущество перед гомозиготными. Этот диморфизм наблюдается как у животных, так и у человека.

Многочисленные данные литературы, приведенные в главе 4, убеждают, что аутоиммунные нарушения (в основном у женщин) могут быть серьезной причиной репродуктивных неудач и сокращения репродуктивного периода, начиная с привычного невынашивания беременности, необъяснимого бесплодия и кончая ранним прекращением функции яичников. Показано важное значение конкретных вариантов генов HLA класса II, ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями, также и в репродуктивных неудачах. Также прослеживается сексуальные различия в значении вариантов гена DRB1 для развития невынашивания беременности неясного генеза.

Таким образом, гены HLA класса II на индивидуальном уровне находятся под действием естественного отбора.

Глава 5. Аутоиммунные заболевания как возможный механизм действия отбора на HLA II.

В предыдущей главе были приведены сведения о важном значении разных аутоиммунных заболеваний как причины репродуктивных неудач и вариантах генов HLA класса II, ассоциированных с репродуктивными проблемами у женщин.

В настоящей главе будут более подробно рассмотрено значение генов HLA класса II в развитии аутоиммунных заболеваний.

Аутоиммунные заболевания – заболевания с выраженной генетической основой, носят системный характер и поражают самые разные системы организма, причем чем раньше возникает заболевание, тем более выражена его генетическая составляющая. Одними из главных генов, для которых установлена выраженная связь с развитием аутоиммунной патологии, являются гены иммунного ответа - HLA класса II.

5.1. Ассоциации генов HLA класса II и аутоиммунных заболеваний

В результате усилий ученых из разных стран мира получены данные о значении генов HLA для развития аутоиммунных заболеваний в разных популяционных группах. Установлены как положительно, так и отрицательно ассоциированные с развитием заболеваний варианты генов HLA класса II.

5.1.1. Заболевания эндокринной системы.

Аутоиммунный сахарный диабет. В качестве положительно ассоциированных вариантов генов HLA класса II многие авторы отмечают наличие ассоциации развития СД1 с вариантами генов DRB1*03 и *04, а также сцепленные с ними варианты генов DQA1*0301, *0501 и DQB1*0201, 0302 в разных популяционных группах, принадлежащих как европеоидной, так и монголоидной расам, [155, 197, 212, 413, 430, 478].

Несмотря на то, что в противоположность европеоидам, азиатские популяции имеют очень низкую заболеваемость СД1 (0,4-1,1 случаев/год/100

000 населения) Park и соавт. обнаружили, что идентичные DRB1-DQB1 гаплотипы у азиатов и европеоидов имеют сходные ассоциации с диабетом [365].

Опубликовано большое число данных, в которых подчеркивается большое значение HLA генотипа для развития СД1. Наиболее часто упоминается HLA DR3/DR4 генотип. Так этот генотип ассоциирован с развитием СД1 в разных популяциях: у поляков [267], немцев [421], турков [414], англичан [224], китайцев [115], датчан [423], евреев Ашкенази, евреев не Ашкенази, арабов [272].

В литературе упоминаются также другие, ассоциированные с СД1 HLA генотипы: DR4/DR4 [421, 423], DR4/DR8 [423], DR3/DR3 [423], DR3/DR9 [115, 423].

В качестве отрицательно или нейтрально ассоциированных вариантов генов HLA II класса в литературе упоминаются специфичности гена DRB1 - DR7 [423], DR11 [414], DR13 [414], DR14 [155, 414, 272], DR15 [155, 272, 384, 414, 423], а также генотипы DR2/DR2, DR5/DR5 [462] и генотип, не включающий ни DR3 /ни DR4 специфичности [267].

Болезнь Грейвса – наиболее частая причина гипертиреозидизма. Развитие заболевания ассоциировано с геном DRB1*03 [295, 376]. У больных этот вариант наблюдался в 56% случаев по сравнению с 24% в контроле [231].

Аутоиммунный тиреоидит – Развитие заболевания положительно ассоциировано с DR3 [314, 376] и DRB1*04 [375].

Первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) - аутоиммунное разрушение коры надпочечников. Наиболее высокий риск наблюдался у больных имеющих генотип DR3-DR4 [335].

5.1.2. Заболевания соединительной ткани.

Системная красная волчанка

Положительная ассоциация с развитием этого тяжелого аутоиммунного заболевания с высокой степенью достоверности ($OR=4,0$; $p<0,01$) была обнаружена для варианта гена DRB1*03, [522] и сцепленных с ним вариантов генов DQA1*0501 и DQB1*0201 [438].

Отрицательная ассоциация была зарегистрирована для вариантов DRB1*15,16 (DR2) [438] и DR5 [522].

Ревматоидный артрит. Положительные ассоциации с развитием данного заболевания были установлены для нескольких вариантов гена DRB1 в самых разных популяционных группах: DR1 - у австралийцев [150, 407], чилийцев [190], испанцев [195], французов [392], голландцев [443]; DR3 – у голландцев [518], DR4 – у голландцев [443, 518], французов [392], австралийцев [150, 407], испанцев [195], чилийцев [247], китайцев [515], корейцев [254]; DR9 – у корейцев [254], DR10 у голландцев [443].

Значение чувствительных HLA генотипов отмечено в ряде работ. Так гомозигота DRB1*09 была ассоциирована у японских больных с ревматоидным артритом, а гетерозигота – нет [489].

В нескольких работах представлены результаты, свидетельствующие о значении гомозиготности по варианту DRB1*04. Например, наивысший риск развития ревматоидного артрита имели лица, гомозиготные по гаплотипу DRB1*04-0301-0302 [368]. У чилийских [190] и датских больных преобладал удвоенный DR4, расширенный эпитоп в дубле [388]. По данным Wordsworth P., et al. у больных ревматоидным артритом также была увеличена DR4 гомозиготность [507].

В некоторых работах авторы говорят о роли ассоциированных с заболеванием DR типам, отмечая, что индивидуумы, несущие два разных чувствительных аллеля имеют самый высокий риск развития заболевания. [311] и наиболее тяжелое течение болезни [422].

Анкилозирующий спондилит. Положительная ассоциация с заболеванием была отмечена для вариантов DR1 и DR8, особенно у

гомозигот. [93 Brown], только для DR8 – в работе Ploski R, et al. Из Норвегии [378]. Негативная ассоциация с развитием заболевания была показана для DR12 [93].

5.1.3. Заболевания желудочно-кишечного тракта.

Аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз. В качестве положительно ассоциированных маркеров развития аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза, заболеваний, которые, как и большинство других аутоиммунных патологий, поражает преимущественно женщин, были найдены несколько вариантов HLA генов II класса: DR3 [189, 248], DR4 [189, 248], DR8 [42, 142, 332].

DR15 был ассоциирован со сниженным риском развития первичного билиарного цирроза [332].

Воспалительные заболевания кишечника. Silverberg M.S. с соавт. нашли выраженное увеличение частоты аллеля HLA DRB1*0103 при болезни Крона (OR=5,23 p=0,0007) и язвенном колите (OR=7.9, p=0.0001) [436].

Целиакия – отсутствие толерантности к глютену, характеризуется мальабсорбцией, атрофией ворсинок слизистой кишечника, гиперплазией крипт. Чувствительность к развитию заболевания ассоциирована с DRB1*03, *07 и сцепленным с ними DQB1*02 [435]. По данным Ruiz del Prado M.Y. с соавт. наивысшая ассоциация с заболеванием была обнаружена для DR*03-DQ*02 гаплотипа [409]. DQB1*06, сцепленный с DR*02 или DR*06 был ассоциирован со сниженным риском развития заболевания [435].

5.1.4. Заболевания кожи.

Pemphigus vulgaris - самое тяжелое аутоиммунное буллезное поражение кожи, которое преимущественно ассоциируется с циркулирующими аутоантителами против desmoglein 3 (Dsg3). Развитие заболевания ассоциируется с вариантом DRB1*04 [322, 483].

Герпетиформный дерматит- хроническое субэпидермальное везикулярное аутоиммунное заболевание кожи. Развитие заболевания ассоциируется с вариантом DR3 [502].

Хроническая идиопатическая крапивница - около 30% больных с хронической идиопатической крапивницей имеют IgG АТ против высокоаффинного рецептора IgE, или самого IgE. Развитие заболевания положительно ассоциировано с DRB1*04 [352], отрицательно ассоциировано - с DRB1*15 [352].

Алопеция. Положительно ассоциировано с DRB1*04 (66,7% у больных против 28% в контроле) [43].

5.1.5. Полиорганные поражения.

В ряде работ сообщается о сочетании нескольких аутоиммунных заболеваний или об обнаружении аутоантител, не связанных с основным заболеванием у больных, имеющих в генотипе варианты гена HLA класса II, ассоциированные с развитием тех или иных аутоиммунных заболеваний.

Так, например, была обнаружена ассоциация генов HLA DR3 и DR4 с аутоиммунным полигландулярным синдромом [71].

Сообщается также о случае ассоциации СД1, ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита у больного, гомозиготного по гаплотипу DRB1*0405/DQA1*0301/DQB1*0401 [510].

У детей с СД1 и DR3/DR4 генотипом обнаруживались также и антитиреоидные АТ [220].

У больных сахарным диабетом 1 типа, экспрессирующих HLA ассоциированные аллели было обнаружено также выраженное повышение уровня трансглутаминазных аутоАТ, характерных для целиакии [64].

Целиакия, по данным Meloni GF с соавт., часто ассоциируется с другими аутоиммунными болезнями, такими как, например, СД1, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Адиссона. При сочетании целиакии и аутоиммунного тиреоидита, частота гаплотипа HLA*DRB1*03-DQA1*0501-

DQB1*0201 была увеличена [314]. И наоборот, у 7,8% больных с аутоиммунным тиреоидитом была обнаружена целиакия и увеличена частота гаплотипа DQA1*0501-DQB1*0201, имеющего выраженное неравновесное сцепление с DRB1*03 [277].

У значительной части больных с тиреоидитом Хашимото, обнаружены признаки «потенциальной» целиакии в виде активированного Т клеточного иммунитета слизистой (наличие рецептора к ИЛ2 на Т клетках lamina propria и/или экспрессию молекул HLA DR антигена на эпителиальных клетках крипт). [479].

В недавнем исследовании на самой большой в мире когорте больных с изолированной болезнью Аддисона не было обнаружено значительных различий в частоте DR3-DQ2 и DR4-DQ8 гаплотипов по сравнению с больными с аутоиммунным полиэндокринным синдромом II, который характеризуется наличием болезни Аддисона, аутоиммунными тиреоидными болезнями и /или СД1. Теми же авторами было отмечено значительное увеличение частоты DR3 и/или DR4 у больных с аутоиммунным полиэндокринным синдромом II и III, характеризующимся аутоиммунными тиреоидными заболеваниями за исключением болезни Аддисона и /или гипопаратирозидизма, по сравнению с контролем. [490].

Аутоиммунный тиреоидит по мнению Zetting G с соавт. является наиболее частым аутоиммунным заболеванием, ассоциированным с витилиго. [521].

Если суммировать все перечисленные факты, что сделано в таблице 2.6., можно сделать некоторые предположения: первое – ассоциации гена DRB1 с аутоиммунными заболеваниями не зависят от национальной и расовой принадлежности, второе – одни и те же аутоиммунные заболевания могут быть ассоциированы с разными вариантами гена DRB1 и соответственно одни и те же варианты гена DRB1 могут быть ассоциированы с разными аутоиммунными нарушениями, то есть определенный набор

вариантов гена DRB1 может маркировать не конкретные аутоиммунные заболевания, а предрасположенность к развитию аутоиммунного процесса вообще.

Можно также отметить, что универсальными «маркерами» аутоиммунного процесса являются DRB1*03 и DRB1*04 специфичности как по разнообразию популяций для которых указанные специфичности ассоциированы с аутоиммунными заболеваниями, так и по разнообразию аутоиммунных заболеваний, «маркерами» развития которых они являются. Помимо этого в качестве маркеров предрасположенности упоминаются *01, *08, *09 и *10.

Из так называемых «протекторов» чаще всего при самых разных заболеваниях упоминается DRB1*15, но также определяются *07, *11, *13; очень редко -*12, *16.

5.2. Ассоциация генов HLA с сахарным диабетом 1 типа, «классическим» аутоиммунным заболеванием.

Сахарный диабет 1 типа (СД1) - одно из наиболее широко распространенных и наиболее изученных аутоиммунных мультифакторных заболеваний человека. В то же время четко установлена аутоиммунная природа заболевания, имеющего выраженную генетическую основу. На сегодняшний день известно около 20 генов-кандидатов предрасположенности к СД1, в частности ген: инсулина, картированный на хромосоме 11p15 (IDDM2), генами, картированными на хромосомах 11q13 (IDDM4), 6q25 (IDDM5) и т.д. [122, 132].

Однако, наибольшее значение из известных генетических маркеров СД1 имеют гены, расположенные в области главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) на хромосоме 6p21.3 (IDDM1) [122, 132]. За последние 10-15 лет в ряде исследований, в том числе выполненных по международным программам было установлено, что на 70% генетическую основу СД1 определяют именно гены HLA. Ни одна другая, отдельно взятая

генетическая область не определяет риск развития заболевания, сравнимый с HLA [122].

История изучения роли системы HLA в развитии СД1 насчитывает уже несколько десятков лет, отражая развитие научно-технического прогресса в области иммуногенетики и молекулярной биологии. Так, в начале 70-х годов были установлены ассоциации предрасположенности к развитию СД1 с антигенами, то есть белковыми продуктами генов, I класса - HLA-B8, B15 и B18 [127, 342]. Затем, в конце 70-х годов, наряду с антигенами I класса была выявлена также ассоциация между предрасположенностью к СД1 и HLA-антигеном класса II – HLA-DR3 и DR4 [389, 448] и сделано предположение о вторичности ассоциаций генов I класса по отношению ко II [128]. На следующем двадцатилетнем этапе изучения роли системы HLA в развитии СД1, основное внимание исследователей оказалось сосредоточенным на изучении ассоциаций между СД1 и антигенами HLA класса II. Особенно эффективно эти исследования стали проводиться с конца 80-х годов, когда появились молекулярно-генетические технологии, позволяющие изучать полиморфизм непосредственно генов HLA, а не только их белковых продуктов.

Интенсивные исследования значения различных аллелей генов HLA класса II (DRB1, DQA1, DQB1) и их сочетаний в развитии СД1, проведенные в 90 годы, привели ряд исследователей к точке зрения, что основную роль в предрасположенности и устойчивости к СД1 играют аллели локуса HLA-DQ, при этом предполагали, что аллели локуса HLA-DR реализуют свою активность за счет неравновесного сцепления с локусом DQ [316, 465]. Однако уже в 2000 году были опубликованы результаты международных исследований, выполненных на обширном клиническом материале, в которых были представлены доказательства того, что ассоциации с аллелями, входящими в локус DQ и ассоциация с аллелями, входящими в локус DR, являются независимыми друг от друга в реализации эффекта по отношению к

диабету [264]. В настоящее время господствует точка зрения, что основная роль в генетической предрасположенности среди генов HLA класса II принадлежит генам DRB1 [115,272, 414].

Многочисленные исследования, проводившиеся в лабораториях всего мира, в том числе и в рамках программ Международных рабочих совещаний и конференций по изучению HLA, позволили проанализировать ассоциации между вариантами HLA и СД1 в различных этнических группах, относящихся к европеоидной, монголоидной и негроидной расам [96].

5.2.1. Исследование ассоциаций вариантов гена DRB1 с сахарным диабетом 1 типа в 11 популяционных группах России и стран СНГ.

Исследования по поиску связи генов HLA класса II с аутоиммунным сахарным диабетом в различных популяциях России и стран СНГ проводились сотрудниками отдела иммуногенетики Института иммунологии ФМБА России с середины 90-х годов (Алексеев Л.П и соавт.[4, 6, 46, 47, 49, 53, 54; Зилов А.В. и соавт [19]; Никонова ТВ и соавт. [30]; Осокина ИВ и соавт.[31];; Болдырева М.Н.и соавт.[9, 83, 86].

Частоты вариантов гена DRB1 больных сахарным диабетом 1 типа и соответствующих этнических популяционных групп представлены в таблице 5.1 и 5.2.

Результаты исследований по поиску ассоциаций различных вариантов гена DRB1 с предрасположенностью или устойчивостью к развитию сахарного диабета 1 типа представлены в таблице 5.3. О выраженности таких ассоциаций можно судить по величине относительного риска заболевания (ОР), и достоверности вычисленных показателей. Этот показатель означает, во сколько раз чаще встречается заболевание при наличии в генотипе индивидуумов какого-либо варианта HLA генов по сравнению с частотой заболевания у индивидуумов без этого HLA варианта в генотипе.

Значения ОР большие, чем 1, свидетельствуют о том, что конкретный вариант DRB1 гена ассоциирован с развитием СД1, причем, чем больше

величина относительного риска, тем ассоциации более выражена. Значения ОР, меньшие, чем 1, свидетельствуют об ассоциации вариантов HLA генов с устойчивостью к развитию заболевания, причем, чем меньше величина относительного риска, тем ассоциация того или иного варианта гена DRB1 с устойчивостью к развитию заболевания более выражена. Значение ОР около единицы свидетельствует об отсутствии ассоциаций.

Основными HLA «маркерами» предрасположенности к СД1 в большинстве обследованных популяционных групп, как и ожидалось, оказались специфичности DRB1*03 и *04. Так, в 8 из 11 обследованных групп эти две специфичности являлись «маркерами» предрасположенности к СД1. При этом из всех обследованных групп у русских и мари только эти DRB1 специфичности были «маркерами» СД1.

Значения относительного риска развития заболевания при наличии в генотипе указанных «маркеров» колебались от 2 до 9, причем у русских из Москвы и Архангельска, а также удмуртов большее значение относительного риска было для DRB1*04. У русских из Удмуртии и Вологды, а также у татар значения относительного риска для DRB1*03 и *04 были приблизительно равны. Среди мари и узбеков большее значение относительного риска было отмечено для DRB1*03. У представителей монголоидных популяций, тувинцев, калмыков и бурят, было выявлено только по 1 значимой маркерной DRB1-специфичности: у тувинцев это был DRB1*03, у калмыков – DRB1*09, у бурят – DRB1*04.

Что касается DRB1*01, то у татар и удмуртов эта специфичность была ассоциирована с СД1 с низким уровнем достоверности, а у узбеков имела противоположное, протективное значение.

Наиболее частыми «маркерами» СД1 среди самых разных популяций (табл. 5.3) оказались специфичности DRB1*03 и *04, но, встречались также и другие варианты DRB1 «маркеров», например DRB1*08 и *09, что совпадает

Таблица 5.1

Частота вариантов гена DRB1 у больных СД1

DRB1 специфич -ности	Русские				Татары	Мари	Удмурты	Узбеки	Тувинцы	Калмыки	Буряты
	Москва	Архангель ская обл.	Вологод ская обл.	Удмуртия							
01	0,07	0,09	0,12	0,19	0,11	0,27	0,24	0,01	0	0,12	0,02
03	0,24	0,18	0,25	0,16	0,25	0,20	0,12	0,40	0,27	0	0,06
04	0,51	0,58	0,39	0,38	0,26	0,18	0,25	0,32	0,13	0,19	0,46
07	0,03	0,05	0,03	0,09	0,10	0,10	0,13	0,09	0,07	0,12	0,14
08	0,03	0,02	0,06	0,03	0,02	0	0,04	0,04	0,03	0,12	0,08
09	0,01	0	0,04	0,03	0,03	0,13	0,05	0,02	0,03	0,19	0,04
10	0	0	0	0	0,01	0	0	0,01	0	0	0,02
11(5)	0,03	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02	0,05	0,02	0,03	0	0,04
12(5)	0	0,01	0,01	0,01	0,02	0	0,03	0,02	0,10	0,04	0
13(6)	0,05	0,03	0,04	0,04	0,07	0,02	0,06	0,02	0,20	0,15	0,08
14(6)	0,01	0	0	0	0,02	0,04	0	0,02	0,07	0,08	0,06
15(2)	0,01	0	0,01	0,03	0,06	0	0,03	0,01	0,07	0	0
16(2)	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	0,05	0,01	0	0	0	0

Таблица 5.2

Частота вариантов гена DRB1 у представителей контрольных групп.

DRB1 специфич ности	Русские				Татары	Мари	Удмурты	Узбеки	Тувинцы	Калмыки	Буряты
	Москва	Архангель- ская обл.	Вологод- ская обл.	Удмуртия							
01	0,10	0,13	0,12	0,19	0,07	0,24	0,13	0,10	0,02	0,05	0,02
03	0,07	0,09	0,07	0,04	0,09	0,05	0,04	0,07	0,06	0,13	0,03
04	0,11	0,17	0,14	0,10	0,07	0,09	0,05	0,17	0,16	0,14	0,20
07	0,15	0,12	0,15	0,14	0,24	0,13	0,31	0,11	0,09	0,10	0,13
08	0,02	0,04	0,05	0,03	0,01	0,01	0,04	0,08	0,06	0,05	0,08
09	0,01	0,03	0,03	0,04	0,01	0,11	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05
10	0,01	0,01	0	0,01	0,03	0,02	0	0,02	0,03	0,02	0,03
11(5)	0,14	0,06	0,10	0,11	0,05	0,08	0,11	0,11	0,07	0,08	0,09
12(5)	0,03	0,03	0,01	0,05	0,01	0,01	0,03	0	0,05	0,09	0,08
13(6)	0,14	0,10	0,15	0,11	0,19	0,10	0,09	0,13	0,16	0,14	0,06
14(6)	0,02	0,01	0,01	0,01	0,03	0,02	0,01	0,04	0,13	0,06	0,14
15(2)	0,13	0,20	0,14	0,14	0,16	0,11	0,16	0,17	0,14	0,09	0,09
16(2)	0,06	0,02	0,02	0,03	0,05	0,02	0	0,01	0,01	0,01	0

Таблица 5.3

Относительный риск развития СД1 в разных популяционных группах

DRB1 специфи- чности	Русские				Татары	Мари	Удмурты	Узбеки	Тувин- цы	Кал- мыки	Буряты
	Москва	Архангель- ская обл.	Вологод- ская обл.	Удмуртия							
01	-	-	-	-	1,75*	-	1,97*	0,14**	-	-	-

03	3,9***	2,1*	4,23***	4,76***	3,53***	4,46***	3,63**	8,97***	5,6***	-	-
04	8,1***	7,0***	3,93***	5,5***	4,4***	2,09*	6,4***	2,29***	-	-	3,38***
07	<i>0,2***</i>	<i>0,39*</i>	<i>0,17***</i>	-	<i>0,35***</i>	-	<i>0,39**</i>	-	-	-	-
08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,39*	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11(5)	<i>0,16***</i>	-	<i>0,21**</i>	<i>0,15***</i>	-	-	<i>0,34*</i>	<i>0,24**</i>	-	-	-
12(5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13(6)	<i>0,32***</i>	<i>0,29*</i>	<i>0,26***</i>	<i>0,3**</i>	<i>0,31***</i>	<i>0,16*</i>	-	<i>0,14***</i>	-	-	-
14(6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15(2)	<i>0,08***</i>	<i>0,04***</i>	<i>0,04***</i>	<i>0,17***</i>	<i>0,36**</i>	<i>0,15*</i>	<i>0,16***</i>	<i>0,07***</i>	-	-	-
16(2)	<i>0,27**</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

с данными других исследователей, опубликованными за последние годы (таблица 5.4).

Наиболее частыми «маркерами» СД1 среди самых разных популяций (табл. 5.3) оказались специфичности DRB1*03 и *04, но, встречались также и другие варианты DRB1 «маркеров», например DRB1*08 и *09, что совпадает с данными других исследователей, опубликованными за последние годы (таблица 5.4).

Помимо DRB1 специфичностей, ассоциированных с развитием СД1, среди обследованных популяционных групп были выявлены также DRB1 специфичности, ассоциированные с устойчивостью к развитию СД1. В качестве таких «протективных» были установлены пять вариантов гена DRB1: *07, *11, *13, *15 и *16 (табл.5.3). DRB1*07 был «протекторным» для русских из Москвы, Архангельской и Вологодской областей, а также у татар и удмуртов; DRB1*11 - для русских из Москвы, Вологодской области и Удмуртии, а также для удмуртов и узбеков; DRB1*13 - для всех исследованных групп русских, а также для татар, мари и узбеков; DRB1*15 - для всех исследованных популяционных групп, кроме калмыков, тувинцев и бурят, для которых не было обнаружено ни одного «протектора», вероятно, в связи с малочисленностью группы больных, связанной с низкой заболеваемостью СД1 в указанных регионах. В качестве «протектора» специфичность DRB1*16 была обнаружена только у русских из Москвы. Согласно данным литературы (табл. 5.5), разнообразие протекторных вариантов гена DRB1, было выявленное как среди разных, так и внутри одних и тех же популяционных групп (табл.5.5), что полностью совпадает с данными исследований, представленными в табл.5.3.

DR маркеры СД1 в разных популяциях (по данным литературы)

DR-специфичности	Популяции	Источник
DR1	татары, удмурты	Болдырева М.Н. и соавт. [8]
DR3	русские, татары, марийцы, удмурты, узбеки, тувинцы	Болдырева М.Н. и соавт. [8]
	англичане	Horton V., et al., 1999 [224]
	датчане	Schipper R.F., et al. 2001 [423]
	немцы	Schenker M, et al., 1999 [421]
	словаки	Shawkatova I., et al., 2000 [430]
	поляки	Kretowski A, Kinalska I., 1999 [267]
	испанцы	Escribano-de-Diego J, et al., 1999 [155]
	турки	Saruhan-Direskeneli G, et al., 2000 [414]
	евреи Ашкенази	Kwon OJ, et al. 2001 [272]
	евреи не Ашкенази	Kwon OJ, et al. 2001 [272]
	арабы	Kwon OJ, et al. 2001 [272]
	чилийцы	Santos J.L., et al., 2001 [413]
	венгры	Hermann R., et al., 2001 [212]
	китайцы	Chuang L, et al., 2000 [115]
	японцы	Hamaguchi K., et al., 2000 [197]
DR4	русские, татары, марийцы, удмурты, узбеки, тувинцы, буряты	Болдырева М.Н. и соавт. [8]
	англичане	Horton V., et al., 1999 [224]
	датчане	Schipper R.F., et al. 2001 [423]
	немцы	Schenker M, et al., 1999 [421]
	словаки	Shawkatova I., et al., 2000 [430]
	поляки	Kretowski A, Kinalska I., 1999 [267]
	испанцы	Escribano-de-Diego J, et al., 1999 [155]
	турки	Saruhan-Direskeneli G, et al., 2000 [414]
	евреи Ашкенази	Kwon OJ, et al. 2001 [272]
	евреи не Ашкенази	Kwon OJ, et al. 2001 [272]
	арабы	Kwon OJ, et al. 2001 [272]
	чилийцы	Santos J.L., et al., 2001 [413]
	венгры	Hermann R., et al., 2001 [212]
	китайцы	Chuang L, et al., 2000 [115]
	японцы	Hamaguchi K., et al., 2000 [197]

Окончание таблицы 5.4

DR8	датчане	Schipper R.F., et al. 2001 [423]
DR9	калмыки	Болдырева М.Н. и соавт. [8]
	датчане	Schipper R.F., et al. 2001 [423]
	китайцы	Chuang L, et al., 2000 [115]

Таблица 5.5

DR маркеры положительно или нейтрально ассоциированные с устойчивостью к СД1 в разных популяция (по данным литературы)

DR-специфичности	Популяции	Источник
DR2 (15,16)	русские, татары, мари́йцы, удмурты, узбеки	Болдырева М.Н. и соавт. [8]
	испанцы	Escribano-de-Diego J, et al., 1999 [155]
	турки	Saruhan-Direskeneli G, et al., 2000 [414]
	датчане	Schipper R.F., et al. 2001 [423]
	евреи Ашкенази	Kwon OJ, et al. 2001 [272]
	евреи не Ашкенази	Kwon OJ, et al. 2001 [272]
	арабы	Kwon OJ, et al. 2001 [272]
	австралийцы	Price P., et al.2001 [384]
	итальянцы	Tiberti C., et al. 2000 [462]
DR5 (11,12)	русские, удмурты, узбеки	Болдырева М.Н. и соавт. [8]
	турки	Saruhan-Direskeneli G, et al., 2000 [414]
	итальянцы	Tiberti C., et al. 2000 [462]
DR6 (13,14)	русские, татары, мари́йцы, узбеки	Болдырева М.Н. и соавт. [8]
	турки	Saruhan-Direskeneli G, et al., 2000 [414]
	турки	Saruhan-Direskeneli G, et al., 2000 [414]
	испанцы	Escribano-de-Diego J, et al., 1999 [155]
	евреи Ашкенази	Kwon OJ, et al. 2001 [272]
	евреи не Ашкенази	Kwon OJ, et al. 2001 [272]
	арабы	Kwon OJ, et al. 2001 [272]
DR7	русские, татары, удмурты	Болдырева М.Н. и соавт. [8]
	датчане	Schipper R.F., et al. 2001 [423]
Ни DR3/ни DR4	поляки	Kretowski A, Kinalska I., 1999 [267]

Если проанализировать, влияние генотипа, то есть сочетания двух вариантов DRB1 гена на развитие СД1 (таблица 5.6), то оказывается, что генотип, состоящий из разных сочетаний двух, наиболее часто встречающихся в разных популяциях HLA «маркеров» DRB1*03 и DRB1*04 ассоциирован с высокой вероятностью развития СД1. Следует отметить, что для разных популяционных групп генотипические сочетания указанных «маркеров» имеют разное значение. Так, если для русских из Архангельской области и Удмуртии большее значение имеет генотип DRB1*04/*04, для большинства других популяционных групп – DRB1*03/*04 и только для узбеков – DRB1*03/*03. Если проанализировать, влияние генотипа, то есть сочетания двух вариантов DRB1 гена на развитие СД1 (таблица 5.6), то оказывается, что генотип, состоящий из разных сочетаний двух, наиболее часто встречающихся в разных популяциях HLA «маркеров» DRB1*03 и DRB1*04 ассоциирован с высокой вероятностью развития СД1. Следует отметить, что для разных популяционных групп генотипические сочетания указанных «маркеров» имеют разное значение. Так, если для русских из Архангельской области и Удмуртии большее значение имеет генотип DRB1*04/*04, для большинства других популяционных групп – DRB1*03/*04 и только для узбеков – DRB1*03/*03.

Наличие в генотипе только одного из указанных «маркеров», значительно уменьшает вероятность заболевания (таблица 5.6), а у узбеков при наличии генотипа DRB1*04/X относительный риск развития СД1 становится меньше 1, что свидетельствует о его протективном значении.

Генотипы, в которых отсутствуют «маркеры» DRB1*03 и DRB1*04 (X/X) в подавляющем большинстве обследованных групп являются протективными (табл. 5.6).

Таблица 5.6

Относительный риск развития или устойчивости к СД1 при разных вариантах DRB1 генотипов

DRB1 гено- типы	Русские				Татары	Мари	Удмурты	Узбеки	Тувинцы	Калмыки	Буряты
	Москва	Архангель- ская обл.	Вологод- ская обл.	Удмуртия							
04/04	5,7**	36,4***	3,3*	16,1**	-	-	-	-	-	-	-
03/04	21,7***	6,4**	12,9***	50,1***	18,5***	8,0*	10,6*	14,9***	20,3**	-	-
03/03	-	-	-	-	-	-	-	18,3***	-	-	-
04/X	3,6***	-	2,1*	2,2*	2,2*	-	5,2***	0,46*	-	-	5,9***
03/X	-	-	-	-	-	2,8*	-	-	-	-	-
X/X	0,02***	0,05***	0,04***	0,12***	0,14***	0,25***	0,13***	0,12***	-	-	0,09***

X – ни 3, ни 4

*- p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001,.

В исследованиях, посвященных иммуногенетике СД1, опубликованных за последние годы, в ряде случаев представлены данные не только о конкретных HLA специфичностях, но также и о DRB1 генотипах, ассоциированных с развитием СД1 [115, 421, 423] или, наоборот, устойчивостью к его развитию [267, 462]. Следует также отметить, что по данным разных авторов, сочетания DRB1 «маркеров» в генотипе могут быть разными, даже в пределах одной популяционной группы [115].

Сравнение вариантов HLA DRB1, «маркеров» развития СД1 в разных популяционных группах, в том числе и разной расовой принадлежности, представленных в табл.5.3. и данных литературы об HLA «маркерах» СД1 и других аутоиммунных заболеваний (табл.5.7.) позволило предположить, что одни и те же варианты гена DRB1, а именно DRB1*01,*03,*04,*08,*09,*10 ассоциированы с развитием любого аутоиммунного процесса, в том числе и СД1. Группа перечисленных вариантов была обозначена как «маркер» аутоиммунного процесса.

Остальные варианты гена DRB1, а именно *07,*11,*12,*13,*14,*15,*16 по данным разных авторов (табл. 5.5, 5.8) и в соответствии с нашими собственными результатами (табл.5.3) ассоциированные с устойчивостью к СД1, были объединены в группу и обозначены, как «не маркер».

Таблица 5.7

DR маркеры разных аутоиммунных заболеваний в разных популяциях (по данным литературы)

DR-специфичности	Заболевание	Популяции	Источник
DR1	Ревматоидный артрит	австралийцы	Rowley MJ, et al., 1997; [407] Ebringer A, Wilson C. 2000 [150]
		чилийцы	Gonzalez A., et al.1997 [190]
		испанцы	Hajeer A.H., et al. 2000 [195]
		французы	Reviron D., et al. 2001 [392]
		голландцы	Snijders A, et al. 2001 [443]

Продолжение таблицы 5.7

	Анкилозирующий спондилит	англичане	Brown MA, et al., 1998 [93]
	Б-нь Крона, язвенный колит	канадцы	Silverberg M.S., et al., 2003 [436]
DR3	СКВ	норвежцы	Skarvsag S, et al., 1992 [438]
		китайцы	Zhang J., et al., 1997 [522]
	Ревматоидный артрит	голландцы	Zanelli E, et al. 2000 [518]
	Аутоиммунный гепатит	бразильцы	Goldberg AC, et al., 2001 [189]
	Первичный билиарный цирроз	немцы	Kanzler S, et al. 2001 [248]
	Герпетиформный дерматит	англичане	Wilson AG, et al. 1995 [502]
	Б-нь Грейвса	бразильцы	Maciel L.M., et al. 2001 [295]
		греки	Philippou G., et al., 2001 [376]
		англичане	Hunt P.J., et al., 2001 [231]
	Аутоиммунный тиреоидит	греки	Philippou G., et al., 2001 [376]
сардинцы		Meloni GF, et al. 2001 [314]	
	Б-нь Адисона	норвежцы	Myhre AG, et al., 2002 [335]
	Целиакия	испанцы	Ruiz del Prado M.Y et al., 2001 [409]
	Полиорганное поражение	итальянцы	Betterle C, Zanchetta R., 2003 [71]

DR4	Ревматоидный артрит	голландцы	Zanelli E, et al. 2000 [518], Snijders A, et al. 2001 [443]
		австралийцы	Rowley MJ, et al., 1997, [407] Ebringer A, Wilson C. 2000 [150]
		французы	Reviron D., et al. 2001 [392]
		испанцы	Hajeer A.H., et al. 2000 [195]
		китайцы	Yuan G, Shi G, Li Z. 1998 [515]
		корейцы	Kim TG, et al.1999 [254]
		чилийцы	Kaliski S, et al. 2001 [247]
	Аутоиммунный гепатит	бразильцы	Goldberg AC, et al., 2001 [189]
	Первичный билиарный цирроз	немцы	Kanzler S, et al. 2001 [248]
	Pemphigus vulgaris	евреи Ашкенази	Mobini N., et al.,1997 [322]
		немцы	Veldman C., et al. 2003 [483]
	Хроническая идиопатическая крапивница	англичане	O'Donnell BF, et al., 1999 [352]
Алопеция	турки	Akar A., et al. 2002 [43]	

Окончание таблицы 5.7

	Аутоиммунный тиреоидит	итальянцы	Petrone A, et al. 2001 [375]
	Б-нь Адисона	норвежцы	Myhre AG, et al., 2002 [335]
	Полиорганные поражения	итальянцы	Betterle C, Zanchetta R., 2003 [71]
		японцы	Yamato E., et al. 1997 [510]
DR8	Анкилозирующий спондилит	англичане	Brown MA, et al., 1998 [93]
		норвежцы	Ploski R, et al.,1995 [378]
	Первичный билиарный цирроз	англичане	Agarwal K, et al.,1999; [42], Donaldson P, et al., 2001 [142]
		американцы-европеиды	Mullarkey M.E., et al., 2005 [332]
DR9	Ревматоидный артрит	корейцы	Kim TG, et al.1999 [254]
DR10	Ревматоидный артрит	датчане	Snijders A, et al. 2001 [443]

Таблица 5.8

DR маркеры, ассоциированные с устойчивостью к аутоиммунным заболеваниям в разных популяциях (по данным литературы)

DR-			
-----	--	--	--

специфичности	Заболевание	Популяции	Источник
DR2 (15,16)	Системная красная волчанка	Норвежцы	Skarvsag S, et al., 1992 [438]
	Аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз	американцы-европеоиды	Mullarkey M.E., et al., 2005 [332]
	Целиакия	бразильцы	Silva E.M., et al., 2000 [435]
	Хроническая идиопатическая крапивница	англичане	O'Donnell BF, et al., 1999 [352]
DR5 (11,12)	Системная красная волчанка	китайцы	Zhang J., et al., 1997 [522]
	Анкилозирующий спондилит	англичане	Brown MA, et al., 1998 [93]
DR6 (13,14)	Целиакия	бразильцы	Silva E.M., et al., 2000 [435]

Таким образом, все DRB1 специфичности были разделены на две группы: «маркер» или «немаркер».

Все типированные образцы от больных СД1 и соответствующего популяционного контроля в зависимости от HLA генотипа, были разделены на три группы: маркер/маркер, если в генотипе присутствовали любые два варианта гена DRB1 из группы DRB1*01,*03,*04,*08,*09,*10; немаркер/немаркер, если в генотипе присутствовали любые два варианта гена DRB1 из группы *07,*11,*12,*13,*14,*15,*16; маркер/немаркер, если в генотипе один вариант был из группы DRB1*01,*03,*04,*08,*09,*10, а другой – из группы *07,*11,*12,*13,*14,*15,*16. С такой, новой позиции вновь были вычислены значения относительного риска отдельно для каждой из 11 популяционных групп и для всех исследованных групп вместе (табл.5.9).

Результаты анализа, представленные в табл.5.9, свидетельствуют о том, что предрасположенность к развитию СД1 определяется наличием в генотипе не менее двух HLA DRB1 «маркеров». Отсутствие в генотипе хотя бы одного DRB1 «маркера», и, особенно, полное их отсутствие, делает

развитие СД1 чрезвычайно маловероятным событием. Эта закономерность прослеживается у большинства представленных популяционных групп, относящихся по расовой принадлежности к европеоидам (русские, татары, мари, удмурты), монголоидам (буряты) и евро-монголоидам (узбеки). Исключение составляют калмыки и тувинцы (монголоиды), для которых она оказались недостоверной что, скорее всего, определяется малочисленностью групп больных СД1 тувинцев и калмыков, связанной с чрезвычайно низкой заболеваемостью СД1 представителей этих популяций.

Сравнение двух таблиц (табл.5.6. и табл.5.9.), в которых представлены значения относительного риска различных генотипов, позволяет сделать некоторые обобщения. Так, в таблице 5.6 наличие в генотипе только DRB1*04 (04/X) или только DRB1*03 (03/X) в большинстве случаев соответствует более низким значениям относительного риска и уровней достоверности по сравнению с генотипами DRB1*04/*04, DRB1*03/*04 и

Таблица 5.9

Относительный риск развития или устойчивости к СД1 в зависимости от наличия маркерного генотипа

Обследованные популяции	Маркер/Маркер			Маркер/Немаркер			Немаркер/Немаркер		
	n СД1 / n контр	ОР	P	n СД1 / n контр	ОР	P	n СД1 / n контр	ОР	P
Русские (г.Москва)	56/39	16,3	3,3x10⁻²³	23/116	0,65	0,03	0/145	0,01	3,1x10⁻¹⁸
Русские (Архангельская обл)	36/15	13,2	2x10⁻¹⁰	12/46	0,25	0,003	0/20	0,06	0,0003
Русские (Вологодская обл)	50/28	8,7	2,5x10⁻¹¹	19/46	0,62	0,04	0/47	0,02	2,4x10⁻¹⁰
Русские (Удмуртия)	33/28	7,4	3,9x10⁻⁹	19/71	0,67	0,06	2/60	0,06	1,5x10⁻⁷
Татары	45/4	18,3	1,2x10⁻¹¹	41/40	0,88	0,11	10/43	0,12	3,4x10⁻⁹
Мари	15/59	2,8	0,007	13/94	1	0,16	0/49	0,12	0,006
Удмурты	28/9	11,9	2,1x10⁻⁹	16/41	0,65	0,07	8/51	0,18	1,1x10⁻⁵
Узбеки	49/18	12,4	2,0x10⁻¹³	12/53	0,22	1,2x10⁻⁵	8/38	0,25	0,0003
Тувинцы	4/21	2,5	0,1	6/79	0,7	0,2	5/64	0,8	0,2
Калмыки	5/28	2,4	0,09	6/63	0,99	0,2	2/45	0,37	0,12
Буряты	11/12	4,9	0,002	12/47	0,8	0,16	2/28	0,2	0,01
Все вместе	332/261	7,6	1,2x10⁻⁷⁹	179/696	0,59	1,1x10⁻⁷	37/590	0,12	1,2x10⁻⁵¹

DRB1*03/*03, а в случае узбеков генотип DRB1*03/X становится даже протективным; в то же время в таблице 5.9. в столбце «маркер/немаркер» ни в одной из популяций не было отмечено ни одного значения относительного риска, которое бы свидетельствовало об ассоциации такого генотипа с развитием СД1. Различия между двумя таблицами состоят в том, что в таблице 5.9 в понятие «маркер» входят все DRB1 специфичности, ассоциированные с аутоиммунной патологией, в таблице 5.6 представлены значения относительного риска по наиболее часто встречающимся при аутоиммунных заболеваниях, в том числе и при СД1, DRB1 специфичностям *03 и *04. Таким образом, можно предположить, что «X» из таблицы 5.6, вероятно, частично включает «маркерные» HLA специфичности DRB1*01, *08, *09 и *10, что и приводит к различиям в результатах, касающихся ассоциаций DRB1 генотипов с СД1 в таблицах 5.6 и 5.9.

Если вернуться к таблицам 5.4 и 5.7, обращает на себя внимание тот факт, что многочисленные исследования, проводившиеся в разных странах мира на различных популяционных группах позволяют сделать заключение о том, что HLA класс II маркеры генетической предрасположенности к различным аутоиммунным заболеваниям (аутоиммунному типу ответа) являются универсальными для всех популяций. А обнаруженные различия, наличие «маркеров» характерных для тех или иных популяционных групп скорее объясняется тем, что каждая из популяций имеет своеобразный профиль «маркерных» HLA генов, что связано с HLA-генетическим профилем популяции, в результате чего в разных группах в качестве «маркерных» имеют большее или меньшее значение те или иные варианты гена DRB1.

Исходя из этого предположения, в каждой из обследованных групп все «маркерные» варианты гена DRB1 (*01,*03,*04,*08,*09,*10) имеют значение в определении предрасположенности к СД1, но поскольку DRB1*03 и *04 являются наиболее распространенными из всех перечисленных вариантов

гена DRB1 в большинстве обследованных групп, то они наиболее часто и определяется, а варианты *08,*09,*10 являются малораспространенными, поэтому трудно «заметить» их «маркерный» эффект на фоне часто встречающихся вариантов гена DRB1. Обнаружить такой эффект можно только в популяционных группах, где перечисленные DRB1 варианты встречаются в заметных количествах, как например, вариант DRB1*09 - у калмыков.

Заключение.

В главе 5 были проанализированы данные литературы об ассоциации различных вариантов гена DRB1 с развитием и устойчивостью к развитию различных аутоиммунных заболеваний. Этот анализ позволяет сделать некоторые обобщения: первое - HLA класс II маркеры генетической предрасположенности к различным аутоиммунным заболеваниям являются универсальными для всех популяций, а популяционные различия «маркеров», скорее объясняются различиями HLA-генетических профилей в разных популяциях; второе – одни и те же варианты гена DRB1 ассоциированы с разными аутоиммунными заболеваниями, то есть являются «маркерами» аутоиммунных заболеваний в целом.

Возможность проводить анализ первичных данных типирования большого количества популяционных групп позволило проверить гипотезу о значении в определении генетической предрасположенности развития СД1 не отдельных вариантов гена DRB1, а генотипа, состоящего из всех вариантов DRB1 генов, ассоциированных с развитием любых аутоиммунных заболеваний. Результаты этого анализа позволяют сделать заключение о том, что предрасположенность к развитию СД1 определяется наличием в генотипе двух HLA DRB1 аутоиммунных «маркеров» из числа DRB1*01,*03,*04,*08,*09,*10. Отсутствие в генотипе хотя бы одного DRB1 «маркера», и, особенно, полное их отсутствие, делает развитие СД1 чрезвычайно маловероятным событием.

Учитывая тот факт, что часть репродуктивных проблем ассоциирована с вариантами гена DRB1, о которых известно также, что они ассоциированы с развитием многих аутоиммунных заболеваний, можно предположить как общий механизм действия естественного отбора на гены HLA.

Глава 6. Инфекции и аутоиммунитет

6.1. Сравнение DRB1 маркеров чувствительности и устойчивости к аутоиммунным и инфекционным заболеваниям.

В главах 4 и 5 были приведены факты в пользу того, что в качестве селективных факторов естественного отбора, действующих на индивидуальном уровне, могут быть инфекционные заболевания, приводящие организм к гибели до появления потомства, или влияющие на его репродуктивные возможности (возможно, главным образом мужчин) и аутоиммунные заболевания, которые также могут без лечения приводить к гибели или ограничивать репродуктивные возможности, главным образом женщин.

Усилия ученых из разных стран мира в течение многих лет были направлены на поиск вариантов классических генов главного комплекса тканевой совместимости человека, определяющих генетическую предрасположенность развития или устойчивости к аутоиммунным и инфекционным заболеваниям, в течении и исходе которых иммунная система принимает непосредственное участие. В то же время работ, посвященных поиску ассоциаций генов HLA класса II с аутоиммунными заболеваниями было выполнено значительно больше, чем поиску ассоциаций генов HLA и инфекционных заболеваний. В ходе этих работ было обнаружено, что и в случае аутоиммунных заболеваний (таблицы 5.4, 5.7 и 5.5, 5.8), и в случае инфекционных (таблица 4.1, 4.2), одни варианты гена DRB1 HLA класса были II ассоциированы с предрасположенностью к развитию заболеваний, а другие варианты – с устойчивостью к ним, а в случае инфекционных заболеваний – также и с самостоятельным очищением от патогена.

На основании ранее представленных таблиц (4.1, 4.2, 5.4, 5.5, 5.7, 5.8) были сделаны таблицы 6.1 и 6.2 в которых одновременно представлены DRB1 маркеры, ассоциированные с чувствительностью и устойчивостью к

развитию аутоиммунных (таблица 6.1) и инфекционных заболеваний (таблица 6.2).

Таблица 6.1.

DR маркеры чувствительности и устойчивости к разным аутоиммунным заболеваниям по данным литературы

DR-специфичности	Ассоциация с заболеваниями	Протекция или нейтральность
DR1	Ревматоидный артрит	-
	Анкилозирующий спондилит	
DR2 (15,16)	-	Сахарный диабет 1 типа
	-	Системная красная волчанка
	-	Аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз
	-	Целиакия
	-	Хроническая идиопатическая крапивница
DR3	Сахарный диабет 1 типа	-
	СКВ	
	Ревматоидный артрит	
	Аутоиммунный гепатит	
	Первичный билиарный цирроз	
	Герпетиформный дерматит	
	Б-нь Грейвса	
	Аутоиммунный тиреоидит	
	Б-нь Адисона	
	Полиорганные поражения	
DR4	Сахарный диабет 1 типа	-
	Ревматоидный артрит	
	Аутоиммунный гепатит	
	<i>Remphigus vulgaris</i>	
	Идиопатическая крапивница	
	Алопеция	
	Аутоиммунный тиреоидит	
	Б-нь Адисона	
	Полиорганные поражения	

DR5 (11,12)	-	Сахарный диабет 1 типа
		Системная красная волчанка
		Анкилозирующий спондилит
DR6 (13,14)	-	Сахарный диабет 1 типа
		Целиакия
DR7	-	Сахарный диабет 1 типа
DR8	-	Сахарный диабет 1 типа
		Анкилозирующий спондилит
		Первичный билиарный цирроз
DR9	-	Сахарный диабет 1 типа
		Ревматоидный артрит
DR10	-	Ревматоидный артрит

Таблица 6.2

DR маркеры чувствительности и устойчивости к разным инфекционным заболеваниям по данным литературы

DR-специфичности	Чувствительность	Самостоятельный клиренс
DR1	-	Гепатит С
		НIV
		Эффективный ответ на вакцинацию против гепатита В
DR2 (15,16)	-	Гепатит В
		Гепатит С
		Туберкулез
		Хламидиоз
		Гистоплазмоз
		Вирус Коксаки
		Неэффективный ответ на вакцину против гепатита В

Окончание таблицы 6.2

DR3	-	Гепатит С
		Вирус Коксаки

DR4	-	Гепатит С
		Вирус Коксаки
		Малярия
DR5 (11,12)	Гепатит В	-
DR6 (13,14)	HIV	-
	Туберкулез	
DR7	Гепатит С	-
	Неэффективный ответ на противокоревую вакцину	
	Неэффективный ответ на вакцину против гепатита В	
DR8	-	-
DR9	-	-
DR10	-	-

Сравнение двух таблиц (6.1 и 6.2), помогает заметить, что варианты гена DRB1, ассоциированные с развитием аутоиммунных заболеваний (*01, *03, *04) являются также и маркерами результативной борьбы с серьезными инфекционными заболеваниями. В доступной литературе не нашлось данных о положительной роли генов DRB1*08,*09 и *10 в устойчивости или в преодолении инфекций, что скорее всего связано с тем, что указанные варианты гена DRB1 являются редкими для большинства популяций мира [455] (табл. 6.3.), также и очень небольшим количеством работ, посвященных теме поиска ассоциаций генов HLA класса II и инфекционных заболеваний.

Варианты гена DRB1, ассоциированные с устойчивостью к развитию аутоиммунных заболеваний - DR2 (*15,*16), DR5 (*11,*12), DR6(*13,*14) и *07 в то же время являются маркерами чувствительности к ряду серьезных инфекций.

Следует еще раз подчеркнуть, что в литературе есть данные о том, определенные варианты гена DRB1 ассоциированные с развитием ряда аутоиммунных заболеваний, ассоциированы также и с устойчивостью к ряду серьезных инфекций и наоборот, определенные варианты гена DRB1

ассоциированные с устойчивостью к развитию ряда аутоиммунных заболеваний, ассоциированы также и с чувствительностью также к ряду серьезных инфекционных заболеваний. На основании этих данных, таким образом, можно предполагать ассоциацию вариантов гена DRB1 скорее с типом иммунного ответ, а не с развитием конкретного заболевания (инфекционного или аутоиммунного).

Таблица 6.3.

Распределение редких вариантов гена DRB1 в 71 популяции мира.

%	DR16(2)	DR12 (5)	DR14(6)	DR8	DR9	DR10
>20	3	1	4	1	0	0
10 - 20	10	6	11	11	13	0
5-10	14	18	24	14	7	4
<5	73	75	61	73	80	96

6.2. Роль инфекций в этиологии аутоиммунных заболеваний (сахарного диабета 1 типа).

Хотя до сих пор сложная природа аутоиммунных расстройств остается до конца невыясненной, большое значение в этиологии аутоиммунных заболеваний и, в частности, сахарного диабета 1 типа отводят микроорганизмам.

Вирус краснухи (Rubella). Внутриутробная инфекция или врожденный краснушный синдром (congenital rubella syndrome- CRS) ассоциирован с увеличением случаев СД1, поскольку почти 20% детей, внутриутробно инфицированных вирусом краснухи, в последующем развивают СД1 [168], в отличие от постнатальной инфекции, которая, по данным Hummel M. с соавт. [229], не являлась значительным фактором риска для развития СД1.

Генетические и иммунологические особенности диабета, вызванного вирусом краснухи, были такими же, как и классического СД1 [408]. Кроме

того, у больных СД1 были обнаружены Т клеточные клоны, перекрестно-реагирующие с GAD и детерминантами вируса краснухи [357].

Однако, вирус краснухи не является единственным этиологическим фактором для развития СД1, так как во многих странах, таких как, например, Финляндия, вакцинация от краснухи уничтожила клинические случаи заболевания краснухой, но не уменьшила заболеваемость СД1 [356, 370].

Энтеровирусы. Энтеровирусы, особенно коксакивирусы, после внутриутробного краснушного синдрома, являются наиболее значимыми кандидатами для участия в развитии СД1 [234, 241]. Энтеровирусы находятся под подозрением начиная с 1969, когда Gamble et al. (1969) обнаружили антитела к вирусам у больных СД1 чаще, чем у контрольных субъектов. Позже Yoon et al. (1979) [514] сообщили, что они изолировали вирус, родственный вирусу коксаки В4, из поджелудочной железы ребенка, умершего в начале СД1. Этот вирус был способен индуцировать диабет при переносе к чувствительным мышам. С тех пор было проведено большое число исследований по определению роли энтеровирусов в этиологии СД1, но окончательное заключение до сих пор не сделано.

В ряде серологических исследований была обнаружена положительная связь между энтеровирусной инфекцией и СД1 [210, 410] однако, не в некоторых работах таких ассоциаций обнаружено не было [474].

Исследования нуклеиновых кислот подтвердили, что РНК энтеровирусов, обнаруженная в сыворотке, является фактором риска для СД1 [291, 513]. С другой стороны РНК вирусов не была обнаружена в поджелудочной железе больных, умерших в начале СД1 [169]. Следствием материнской энтеровирусной инфекции может быть ее участие в патогенезе СД1 у фетуса, особенно когда ребенок приобретает СД1 в раннем возрасте [130].

Цитомегаловирус человека. Инфекция ЦМВ является вездесущей и может быть врожденной или перинатальной. Корреляция между геномом

ЦМВ и присутствием антител к клеткам поджелудочной железы была опубликована в 1988 [361]. Хроническая инфекция ЦМВ была ассоциирована с ICA АТ у родственников первой степени больных СД1 на основании обнаружения у них IgG, IgM АТ против ЦМВ [344]. Было показано также, что Т клеточные клоны, специфичные к аутоантигену GAD65 перекрестно реагировали с ЦМВ пептидом, но, не с пептидом коксакивируса [404]. Hiltunen с соавт. не нашел корреляции между ICA и ЦМВ у больных с недавно выявленным СД1 [218]. В то же время по данным других исследователей внутриутробная ЦМВ инфекция не была ассоциирована с увеличением случаев СД1 [239], и следы генома ЦМВ не обнаруживались в поджелудочной железе у больных, умерших в начале СД1 [169].

Другие вирусы. Ротавирус является наиболее общей причиной гастроэнтеритов у детей. Ротавирусная сероконверсия была ассоциирована с появлением АТ к островковым клеткам, что свидетельствует о возможной роли их в патогенезе СД1 [221], хотя эта ассоциация не была подтверждена во всех исследованиях [77]. Были также сообщения об ассоциациях некоторых других вирусов с СД1, таких как корь [234], гепатит А [298].

Таким образом, на сегодняшний день в качестве кандидатов для «этиологического» фактора для развития СД1 у человека и модельных животных упоминается уже 14 различных вирусов, включая вирусы кори, краснухи, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус Коксаки В и т.д. [246].

Больше всего накоплено сведений относительно этиологической роли микроорганизмов в развитии СД1, но в литературе есть также и данные относительно других аутоиммунных заболеваний, как клинических, так и экспериментальных.

На экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний было показано, что инфекции могут индуцировать патологический аутоиммунный процесс. Например, инфекция, вызванная Коксаки вирусом В3, провоцирует

аутоиммунный миокардит у чувствительных мышей, похожий на миокардит у людей. [159], инфекции желудочно-кишечного тракта, вызванные *Yersinia*, *Salmonella*, *Campylobacter*, урогенитального – *Chlamydia*, вызывали реактивный артрит, *Klebsiella pneumoniae* - анкилозирующий спондилит, *Proteus mirabilis* - ревматоидный артрит [503].

Множественность триггерных микроорганизмов (бактерий и вирусов), которые могут провоцировать начало аутоиммунных заболеваний относится не только к сахарному диабету 1 типа, но и к другим аутоиммунным заболеваниям, таким как рассеянный склероз, миокардит и т.д.[354]. – табл.6.4.

Ряд исследователей объясняет связь между триггерными микроорганизмами наличием общих антигенных эпитопов с мишеневыми для аутоиммунного процесса тканями .[150, 354]. К сожалению, большинство авторов, изучавших этиологическую роль микроорганизмов в развитии аутоиммунных заболеваний, не исследовали HLA генетический фон больных, авторы единичных работ обращали на это внимание, например Ebringer A. [150], который, изучая этиологическую роль *Proteus mirabilis* в развитии ревматоидного артрита, отметил, что заболевание развивалось у несущих более, чем в 90% DR1 или DR4.

Можно предположить, что такое разнообразие инфекционных триггеров и некоторая противоречивость данных о значении того или иного микроорганизма (связанная со сложностью установления причинно-следственных связей) с другой, может свидетельствовать, скорее об относительной неспецифичности триггерного возбудителя.

Таблица 6.4.

Этиологическая роль микроорганизмов в развитии аутоиммунных заболеваний

Заболевание	Возбудитель
Первичный билиарный	<i>E.coli</i> , <i>S. cerevisial</i>

цирроз	
Рассеянный склероз	<i>Вирусы: corona, measles, mumps, EBV, herpes</i>
СД1	<i>Coxsackie B, Rotaviruses, Hepatitis C, herpes, rhino-, hanta-, faviviruses, retroviral</i>
Миокардит	<i>Coxsackie B3, streptococci</i>
Целиакия	<i>Adenoviruses, микробы кишечника.</i>
Анкилозирующий спондиллит	<i>S. flexneri, Yersinia enterocolitica, K. pneumoniae</i>

6.3. Механизмы микробной индукции аутоиммунных заболеваний.

На сегодняшний день существует несколько гипотез относительно потенциальных механизмов аутоиммунных заболеваний или иммунопатологий, индуцированных микроорганизмами, включая «молекулярную мимикрию», «случайную активацию» и «персистенцию вирусной инфекции».

6.3.1. Молекулярная мимикрия.

Молекулярная мимикрия подразумевает наличие иммуногенного эпитопа, совпадающего у микроба и хозяина [60, 150, 173, 354]. Например, индивидуумы с ревматической лихорадкой могут развивать это аутоиммунное заболевание в результате инфекции β -гемолитическим стрептококком группы А. Сыворотка от инфицированных индивидуумов может содержать антитела, реагирующие с сердцем, суставами и кожей [517]. Антитела, реагирующие с тканями сердца, могут быть удалены абсорбцией с цельным стрептококком группы А или его клеточной стенкой. Моноклональные АТ, полученные от больных ревматизмом, перекрестно реагируют с антигенами стрептококка, такими как углеводный антиген группы А, М белок (фактор вирулентности, ассоциированный со стрептококками) и миозин. Перекрестно-реагирующие пептиды из М белка и миозина сердца могут индуцировать аутоиммунное заболевание в мышечных моделях ревматических заболеваний сердца [98]. Это - один из наиболее

ярких примеров участия механизма молекулярной мимикрии в развитии аутоиммунных заболеваний [98].

В вирусной системе также было показано, что вирусы имеют перекрестно реагирующие эпитопы с белками хозяина [173]. Авторы получали различные моноклональные антитела к вирусам кори и герпесвирусам [173]. Большинство полученных моноклональных АТ реагировали с клеточными белками неинфицированных клеток; часть антител были вирус специфичными (реагировали только с вирусными антигенами) и очень небольшое количество моноклональных АТ реагировали и с вирусными и клеточными белками. Подобное наблюдение было опубликовано Srinivasappa с соавт. [444], которые показали, что почти 4% антивирусных моноклональных АТ также реагируют с собственными белками хозяина.

Мимикрия может иметь место также на уровне Т-клетки. Было показано, что полимераза вируса гепатита В совпадает по иммуногенному эпитопу с основным белком миелина [174]. Вирусный пептид был инъецирован кроликам, в результате чего некоторые животные развивали экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит - (ЭАЭ)- заболевание, которое имело и Т-клеточную реактивность и антитела к основному белку миелина. В последующие годы Wucherpfenning и Strominger (1995) показали, что вирусные пептиды могут активировать Т клетки, аутореактивные против основного белка миелина. К тому же Hemmer et al. [211], используя комбинаторные пептидные библиотеки, обнаружили, что Т клетки, специфичные к основному белку миелина, реагировали и на различные вирусные и бактериальные белки.

Перекрестно-реактивный иммунный ответ между вирусами и хозяином является, по мнению Fujinami с соавт. (2006), довольно общим; но в случае возникновения аутоиммунного заболевания, авторы предполагают, что перекрестная реакция между вирусом и хозяином имеет место в эпитопе,

имеющим отношение к заболеванию. Если этого не случается, аутоиммунитет может возникать, но заболевание не случается [176]. Эпитопы, индуцирующие заболевание – это пептиды аутоантигенов, которые могут быть представлены молекулами II класса МНС на антиген-представляющих клетках аутореактивным CD4⁺ Т клеткам.

Использование пептидов со слабо различающимся составом аминокислот, может привести к защите или уменьшению выраженности аутоиммунного заболевания. Такой подход, известный как нарушение пептид-лиганд взаимодействия был успешно применен для модуляции заболевания на ЭАЭ моделях рассеянного склероза [300]. В большинстве, если не во всех моделях, когда молекулярная мимикрия была использована для индукции аутоиммунного заболевания, требовался адъювант (такой как адъювант Фрейнда) или реальная инфекция. Это говорит о том, что в дополнение к имеющейся перекрестной реактивности для возникновения заболевания требуется достаточная активация эпитопа антиген-распознающих клеток [176].

6.3.2. «Случайная активация» (bystander activation)

«Случайная» активация и киллинг как механизм, приводящий к аутоиммунному заболеванию, имеет хорошую поддержку в виде результатов, полученных на экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний, таких как NOD мыши для СД1 и ЭАЭ для рассеянного склероза [176].

Вирусные инфекции вызывают значительную активацию антиген-распознающих клеток, таких как дендритные клетки. Эти активированные антиген-распознающие клетки могут потенциально активировать примированные аутореактивные Т клетки, которые могут затем инициировать аутоиммунное заболевание («случайная» активация аутореактивных иммунных Т клеток).

В дополнение к этой модели «случайной» активации аутореактивных Т клеток, можно предположить, что вирус-специфические Т клетки также

могут инициировать «случайную» активацию. Например, вирус-специфические Т клетки мигрируют в области текущей вирусной инфекции/антигена, такие как, например, сердце, поджелудочная железа или ЦНС, где они случайно встречаются с клетками, инфицированными вирусом. Эти клетки, инфицированные вирусом, представляют вирусные пептиды в контексте МНС молекул I класса вирус-специфическим Т клеткам. CD8+ Т клетки распознают эти инфицированные клетки и высвобождают цитотоксические гранулы, приводящие к гибели инфицированных клеток. В окружении погибших клеток CD8+ Т клетки и клетки воспаления (макрофаги), находящиеся внутри фокуса воспаления выбрасывают цитокины, такие как TNF, TNF-бета, лимфотоксин, и оксид азота, что может приводить «случайной» гибели неинфицированных соседних клеток. Это приводит к дополнительной иммунопатологии в области инфекции [148, 440]. Это также вероятно может относиться и к CD4+ Т клеткам, которые могут распознавать пептид в контексте молекул класса II [512]. В этом случае цитокины, выбрасываемые CD4+ Т клетками могут прямо убивать неинфицированные клетки; макрофаги также могут убивать неинфицированные клетки «случайным» образом [321].

6.3.3. Персистенция вирусной инфекции

Персистирующая вирусная инфекция может приводить к иммуноопосредованному повреждению в результате постоянного воздействия вирусных антигенов на иммунный ответ. Примером такой персистирующей инфекции в ЦНС является инфекция у восприимчивых мышей, вызванная вирусом мышинного энцефаломиелита. При этой инфекции, острое заболевание развивается в виде инфицирования нейронов с последующим развитием эцефалита. У большинства мышей острая фаза болезни переходит в персистирующую инфекцию. Вирус мышинного энцефаломиелита способен персистировать в глиальных клетках ЦНС, особенно астроцитах, микроглиальных клетках и олигодендроцитах и макрофагах). Вирусная

инфекция, вирусные белки и вирусный геном можно обнаружить в течение всей жизни животного [472].

Многие демиелинизирующие заболевания поддерживаются присутствием вируса и вирусных антигенов в олигодендроцитах или ассоциированных глиальных клетках. Т клеточный ответ против вирусинфицированных клеток приводит к воспалению и демиелинизации [176], хотя антивирусные АТ также могут вносить свой вклад в это иммуноопосредованное повреждение [175].

Как следует из приведенных данных, основная масса фактов, подтверждающих ту или иную гипотезу, получена в экспериментальных условиях на генетически чувствительных животных, то есть организм должен быть генетически предрасположен к действию на него триггерного микроорганизма для развития аутоиммунного процесса. Все люди в процессе жизни контактируют с самыми разнообразными микроорганизмами, однако триггерные микроорганизмы провоцируют развитие аутоиммунных заболеваний далеко не у всех, а только у тех, у кого есть генетическая предрасположенность к развитию патологического аутоиммунного процесса.

Заключение

В материалах предыдущих глав было показано, что одни и те же варианты HLA генов ассоциированы с разными аутоиммунными заболеваниями, поэтому можно предположить, что варианты DRB1*01, *03, *04, *08, *09, *10 определяют предрасположенность к развитию типа иммунного ответа, который при определенных условиях (например наличие в генотипе двух вариантов из этого числа) может стать патологическим аутоиммунным.

Сравнение DRB1 маркеров чувствительности и устойчивости к развитию аутоиммунными и инфекционными заболеваниями позволило высказать предположение, что одни и те же варианты гена DRB1 ассоциированы как с развитием разных аутоиммунных заболеваний, так и с

устойчивостью к разным серьезным инфекционным заболеваниям. И наоборот, одни и те же варианты гена DRB1 ассоциированы как с устойчивостью к развитию разных аутоиммунных заболеваний, так и с чувствительностью также к разным серьезным инфекционным заболеваниям.

Развитие конкретного заболевания определяется как типом ответа хозяина, так и конкретным возбудителем, который может либо вызвать инфекционный процесс, либо стать триггером развития аутоиммунного заболевания.

Усложняет ситуацию возможность развития внешне похожих, но противоположных по сути, процессов, приводящих к патологическим изменениям в организме. На мысль об этом наводит приведенный выше механизм развития аутоиммунного патологического процесса в результате «персистенции вирусной инфекции» [175].

Обобщая сказанное, можно предположить, что микроорганизм, в зависимости от генетического фона хозяина способен с одной стороны спровоцировать аутоиммунный процесс, который повреждает ткани, нарушает функцию и приводит к аутоиммунному заболеванию, а с другой – вызвать инфекционный процесс, могущий привести организм к гибели или длительно, персистировать, повреждая ткани и также приводя к нарушению функции. Генетический фон хозяина, например, могут определять гены иммунного ответа человека - HLA.

Глава 7. «Функциональный» генотип. Гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности.

7.1. Что такое «функциональный» генотип и «функциональная» гетерозигота?

В результате обобщений данных литературы, приведенных ранее, и результатов исследований по поиску ассоциаций генов HLA класса II и сахарным диабетом 1 типа [8] предлагается новое понятие – «функциональный» генотип. В соответствии с ним «функционально» гомозиготный генотип может состоять из разных вариантов генов (в частности гена DRB1), действие которых функционально однонаправлено. В качестве примера можно использовать упоминавшиеся ранее (см. главу 5, табл.5.9) суммарные данные об относительном риске развития СД1 в 11 исследованных популяционных группах (табл. 7.1).

Таблица 7.1

Относительный риск развития СД1 в зависимости от генотипа

11 популяционных групп, 548 СД1/1547 Контроль	Маркер/Маркер		Маркер/Немаркер		Немаркер/Немаркер	
	ОР	p	ОР	p	ОР	p
	7,6	1,2x10⁻⁷⁹	0,59	1,1x10⁻⁷	0,12	1,2x10⁻⁵¹

Колонка «маркер/маркер» (или «функциональная» гомозигота) означает наличие в генотипе двух любых вариантов гена DRB1 из числа DRB1*01,*03,*04,*08,*09,*10; ассоциированных с развитием аутоиммунных заболеваний. Колонка «не маркер/не маркер» (или также «функциональная» гомозигота) означает наличие в генотипе двух любых вариантов гена DRB1 из числа DRB1*07,*13,*14,*15,*16, ассоциированных с устойчивостью к аутоиммунным заболеваниям. Колонка «маркер/немаркер» означает наличие в генотипе по одному варианту из двух вышеуказанных групп, то есть «функциональная» гетерозигота. С использованием нового понятия «функционального» генотипа, результаты, представленные в таблице 6,

можно выразить таким образом, что HLA генетическая предрасположенность к развитию сахарного диабета 1 типа связана с генотипом, «функционально» гомозиготным по сильному типу. Генотип, «функционально» гомозиготный по слабому типу иммунного ответа ассоциирован с чрезвычайно низким риском развития СД1.

На значимость именно HLA генотипа, а не отдельных вариантов HLA генов, в результате поиска ассоциаций генов HLA класса II с чувствительностью и устойчивостью к заболеваниям, обратили внимание целый ряд исследователей. Так в литературе упоминаются следующие, ассоциированные с развитием СД1 HLA генотипы: DR4/DR4 [421, 423], DR4/DR8 [423], DR3/DR3 [423], DR3/DR9 [115, 423]. Генотипы DR2/DR2, DR5/DR5 [462] и генотип, не включающий ни DR3/ни DR4 специфичности [267] были ассоциированы с устойчивостью к СД1. Сведений о других аутоиммунных заболеваниях значительно меньше, например, наиболее высокий риск развития первичной адренокортикальной недостаточности (болезнь Аддисона) наблюдался у больных имеющих генотип DR3-DR4 [335]. Положительная ассоциация с анкилозирующим спондилитом была особенно выражена у DR1 и DR8 гомозигот. [93]. У больных с аутоиммунным полиэндокринным синдромом II и III наблюдалось значительное увеличение частоты DR3 и DR4 [490]. У детей с СД1 и DR3/DR4 генотипом обнаруживались также и антитиреоидные АТ [220].

Учитывая данные литературы, можно распространить вывод о существенном значении генотипа, сделанный при изучении HLA ассоциаций СД1, на все аутоиммунные заболевания (см табл.5.7), предполагая, что гены HLA класса II являются одной из генетических составляющих аутоиммунного процесса в целом. Имея в виду данные литературы, можно также предположить, что генотип, состоящий из двух вариантов HLA DRB1 генов, ассоциированных с развитием аутоиммунной патологии одновременно будет ассоциирован с выраженной устойчивостью к инфекционным и

паразитарным агентам (см.табл.6.1, 6.2). А генотип, состоящий из двух вариантов HLA DRB1 генов, ассоциированных с устойчивостью к развитию аутоиммунной патологии в целом (см.табл. 6.1, 6.2), одновременной будет ассоциирован с выраженной чувствительностью к инфекциям, в том числе хроническим.

Вероятно, именно этим двойным эффектом одних и тех же вариантов гена DRB1 можно объяснить широкую распространенность среди различных популяций в мире DRB1*03 и, особенно, *04 (табл.7.2.), являющихся «классическими» маркерами аутоиммунных заболеваний (и являющихся также причиной репродуктивных проблем – глава 4), что, казалось бы, должно было привести к их исчезновению из пула DRB1 генов. То же самое касается и DRB1*15, с которым ассоциирована чувствительность к целому ряду серьезных инфекций (см табл. 4.1, 4.2), и который также является одним из самых частотных в мире (таблица 6.2) – по материалам результатов типирования 71 популяции из разных стран Африки, Азии, Европы, Америки и Австралии [455].

Таблица 7.2.

Распределение частотных вариантов гена DRB1 в 71 популяции мира.

%	DR1	DR15(2)	DR3	DR4	DR11(5)	DR13(6)	DR7
>20	0	4	1,4	9,9	13	3	3
10 - 20	34	62	42,3	69	37	59	54
5-10	36	21	39,4	14	32	24	28
<5	30	13	16,9	7	18	14	15

В результате, наиболее «выгодным» для организма с точки зрения среднего уровня инфекционной нагрузки будет промежуточный вариант «функциональной» гетерозиготы», который состоит из вариантов гена DRB1, относящихся к разным группам. Ни один из вариантов HLA DRB1 генов не является «болезнетворным», важным является соотношение этих вариантов в генотипе.

7.2. Гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности.

Чрезвычайный полиморфизм генов HLA на популяционном уровне, который характерен только для системы MHC, феномен, который, очевидно, связан с его биологической функцией и поддерживается механизмами естественного отбора.

«Классические» гены HLA класса II, в соответствии с современными представлениями, кодируют рецепторы специализированных клеток, которые «представляют» пептиды преимущественно экзогенного происхождения CD4⁺ хелперным Т-клеткам, в результате чего инициируется адаптивный иммунный ответ. Экзогенные пептиды – это, главным образом, белки разнообразных микроорганизмов, с которым индивидуум постоянно сталкивается в течение жизни. Белки микроорганизмов, попадая в антигенпредставляющие клетки путем фагоцитоза или эндоцитоза, определенным образом деградируются ферментами в специализированных структурах клетки, эндосомах. Образовавшиеся пептиды, длиной, как правило, 8-15 аминокислот, затем встраиваются в просторную пептид-связывающую «щель» молекулы II класса HLA, в которой они фиксируются в определенных точках, и в таком виде появляются на поверхности антигенпредставляющей клетки.

При необычайном разнообразии генов MHC на популяционном уровне (на сегодняшний день известно 464 аллеля гена DRB1), каждый конкретный индивидуум максимально имеет набор из двух аллелей каждого из «классических» полиморфных генов II класса, которые осуществляют АГ-представляющую функцию - DRB1, DQA1, DQB и DPB1, то есть 8 аллелей. Этот максимально возможный для конкретного организма набор аллелей обеспечивает представление всего спектра микробных антигенов, обеспечивая развитие иммунного ответа индивидуума на постоянно изменяющееся инфекционное окружение. Таким образом, каждый из аллелей «классических» генов HLA обеспечивает «представление» огромного количества разнообразных пептидов. Этому способствует с одной стороны

пространственная структура пептид-связывающей «щели», более просторная по сравнению с I классом, с другой стороны работы по перекрывающимся спектрам связывания пептидов разными вариантами генов II класса МНС, наводят на мысли о том, что большинство пептидов должно содержать ограниченное количество «типовых» сайтов для связывания молекулами II класса. Эти «типовые» сайты, могут формироваться в эндосомах (о чем есть предположения) и, например, соответствовать «типовым» сайтам связывания собственных пептидов (если учесть общее происхождение классов I и II). Типовое связывание обеспечивает ответ на основную массу АГ. Различия в спектрах связывания пептидов разными аллелями если и могут быть, то не должны быть существенными. Роль молекул НЛА – удерживать пептиды в определенном положении для того, чтобы АГ-распознающие рецепторы Т-клеток могли связаться с выступающими за пределы АГ связывающей щели участками пептидов. Менее специфичное связывание пептидов с молекулами II класса - более экономное, специфичность же распознавания и иммунного ответа определяется Т-клеточным распознаванием пептид/МНС комплекса [268]. В таком случае наблюдаемый полиморфизм НЛА генов – это, скорее, не направленный отбор «удачных» вариантов, который должен привести к снижению вариабельности, а на всякий случай сохранение всех новых измененных вариантов до тех пор, пока они все еще связывают достаточный спектр пептидов (может быть, в первую очередь своих). Главное – создать широкие возможности для отбора.

Основным среди генов II класса, генов иммунного ответа, если судить по исследованиям его значения в развитии заболеваний, ассоциированных с иммунной системой, является ген DRB1. Все многочисленные аллели этого гена разделены, в зависимости от их последовательностей, на 14 групп. В соответствии с современными представлениями, селективное преимущество должны обладать особи, несущие в генотипе разные варианты генов МНС. Если аллельные варианты, составляющие генотип,

будут относиться к разным аллелям внутри одной группы – это будет менее выгодно для индивидуума, чем, если они будут относиться к разным группам аллелей, поскольку различия нуклеотидных последовательностей между аллелями внутри группы существенно меньше, чем между группами. Наличие в генотипе субъекта аллелей, наиболее отстоящих друг от друга, то есть относящихся к разным группам, позволит HLA генам II класса «представлять» более разнообразный спектр инфекционных антигенных пептидов.

Поскольку выживание организма в условиях инфекционного и паразитарного окружения, главным образом зависит от иммунной системы, а гены HLA класса II непосредственно участвуют в развитии иммунного ответа на чужеродные АГ, они могут, таким образом, являться мишенью естественного отбора, а популяционное разнообразие вариантов генов MHC класса II, в частности гена DRB1, следствием этого отбора.

На индивидуальном уровне естественный отбор действует только на протяжении репродуктивного периода жизни, в результате чего потомство могут оставить только дожившие до репродуктивного возраста особи, способные оставить жизнеспособное потомство. Одним из вариантов балансирующей селекции является гетерозиготное предпочтение, при котором гетерозиготные индивидуумы по какому-либо гену имеют большую жизнеспособность, чем гомозиготные по любому из генов. Примером могут служить самцы, гетерозиготные по генам MHC II класса, имеющие более многочисленное потомство по сравнению с гомозиготными, а также и наши данные о сниженном числе гетерозигот среди мужчин из пар, имеющих детей по сравнению с мужчинами из пар с повторными необъяснимыми прерываниями беременности и контролем (см.п. 4.2.2.1).

Одним из способов накопления MHC гетерозигот является сексуальное предпочтение, отличающихся по генам MHC партнеров, которое наблюдается преимущественно в дикой природе и связанное, вероятно, с

генами обонятельных рецепторов, также как и гены МНС, расположенных на 6-й хромосоме и селективный блок беременности при высоком уровне совпадений по генам МНС между партнерами (см. п.4.2.2.2).

Аутоиммунные процессы в последние годы привлекают исследователей в качестве возможной причины репродуктивных проблем, главным образом, у женщин. Установлена связь определенных вариантов генов МНС II класса, являющихся генами предрасположенности к развитию аутоиммунных патологических процессов, с повторными выкидышами и преждевременным прекращением функции яичников (см п. 4.2.2.4).

На основании анализа данных литературы (см.п. 5.1.), были сделаны некоторые предположения: 1) что популяционные различия «маркерных» вариантов предрасположенности или устойчивости к развитию тех или иных аутоиммунных заболеваний обусловлены только различиями в распределении гена DRB1 в разных популяциях, то есть одни и те же «маркеры» имеют одинаковое патогенетическое значение для разных популяций; 2) одни и те же варианты генов МНС являются «маркерами» генетической предрасположенности к развитию разных аутоиммунных заболеваний, то есть можно сказать, что они являются не «маркерами» конкретного заболевания, а «маркерами» аутоиммунного типа иммунного ответа, приводящего при определенных условиях к патологическому аутоиммунному процессу (то же самое относится и к «протекторам» аутоиммунитета). Эти предположения были проверены на большой группе больных СД1, «классического» аутоиммунного заболевания (см.п.5.2.). Больные были разной популяционной принадлежности, в том числе и относящиеся к разным расам.

Было показано, что при наличии в генотипе 2-х любых вариантов DRB1 генов из числа *01, *03, *04, *08, *09, *10, значение которых установлено для развития любого аутоиммунного процесса имеется выраженная, высоко достоверная предрасположенность к развитию СД1 в

исследованных группах. Такая же закономерность была отмечена и для так называемых «протекторов» аутоиммунитета – вариантов гена DRB1 из числа *07, *11, *12, *13, *14, *15 и *16, которые, по данным литературы, не обнаруживались при аутоиммунных заболеваниях. При наличии в генотипе сочетания 1 «маркера» и 1 «протектора» относительный риск развития аутоиммунного диабета был практически равен 1,0, что свидетельствует об отсутствии значения такого DRB1 генотипа для генетической предрасположенности к развитию заболевания. С учетом выводов, сделанных при изучении СД1, можно предположить, что наличие 2-х «маркеров» предрасположенности в генотипе женщин может приводить к репродуктивным нарушениям. Связь между аутоиммунитетом и нарушениями репродуктивных возможностей, главным образом женщин, подтверждается многочисленными данными литературы (см. п. 4.2.2.4.).

Возникает вопрос, почему варианты HLA генов, ассоциированные с серьезными, без лечения приводящими к гибели, аутоиммунными заболеваниями, к тому же ограничивающими репродуктивную способность, не исчезли из генома человека и более того, широко распространены в различных популяциях? Работы по установлению ассоциаций HLA II генов с развитием инфекций дают основание предположить, что варианты, ассоциированные с развитием аутоиммунных заболеваний, одновременно ассоциированы с устойчивостью к развитию ряда тяжелых инфекций и наоборот, варианты, ассоциированные с устойчивостью к развитию аутоиммунных заболеваний одновременно ассоциированы с чувствительностью к развитию инфекций.

Существует много доказательств того, что возбудители бактериальных и вирусных инфекций провоцируют возникновение аутоиммунного процесса. Понятно, однако, что человек в течение жизни контактирует с самыми разнообразными микроорганизмами. Возникнет или нет у него аутоиммунный процесс зависит от его генетической предрасположенности. В

материалах, представленных ранее, было показано, что одни и те же варианты гена DRB1 ассоциированы с разными аутоиммунными заболеваниями, поэтому можно предположить, что варианты HLA генов, ассоциированные с аутоиммунитетом, определяют общую предрасположенность организма к аутоиммунному типу иммунного ответа, а развитие конкретного заболевания, может, например, определяться триггерным возбудителем и другими генами организма хозяина, расположенными, в том числе, и вне системы HLA.

Иммунная система, основная функция которой, сформировавшаяся в процессе эволюции – сохранение жизни и репродуктивных возможностей индивидуума (помимо участия в выборе сексуального партнера с целью предотвращения инбридинга) в инфекционном и паразитарном окружении, поэтому естественный отбор проявляется на уровне каждого индивидуума, наградой за успехи в соревновании с инфекционным окружением является возможность произвести жизнеспособное потомство.

Результатом борьбы с микроокружением является накопление вариантов генов HLA, ассоциированных с «устойчивостью» к инфекции, либо гибелью организма, не справившегося с инфекцией, сопровождающейся удалением генов HLA, ассоциированных с «чувствительностью» к инфекции. Таким неблагоприятным вариантом для макроорганизма будет наличие в геноме двух вариантов генов HLA, ассоциированных с «чувствительностью» к инфекции, то есть «функциональная гомозиготность».

Установленным фактом является участие триггерных микроорганизмов в развитии аутоиммунных заболеваний (п. 6.2), в том числе у генетически чувствительных животных. Установлена также выраженная ассоциация генотипа, состоящего из двух вариантов генов HLA класса II, «маркеров» патологического аутоиммунного процесса. На основании этих фактов можно предположить, что триггерный микроорганизм может вызывать развитие аутоиммунного заболевания у индивидуума, генотип которого состоит из

двух HLA «маркеров» аутоиммунитета, то есть также «функциональная» гомозигота.

Аутоиммунитет, в свою очередь, может быть причиной снижения фертильности.

Таким образом, микроорганизмы могут быть причиной удаления «функциональных» гомозигот со слабым ответом на инфекцию и «функциональных» гомозигот со слишком сильным ответом, который может закончиться патологическим аутоиммунным процессом, приводящим либо к гибели, либо к ограничению репродуктивных возможностей. Можно предположить также, что «функциональная» гетерозигота, в которую входит 1 вариант, ассоциированный с чувствительностью к аутоиммунным заболеваниям (и устойчивостью к инфекциям) и 1 вариант HLA гена, ассоциированный с устойчивостью к аутоиммунным заболеваниями (и чувствительностью к инфекциям), может обеспечить средний уровень ответа на микроорганизмы, являясь наилучшим вариантом в средне-стабильных условиях окружающей среды.

Слишком сильный ответ (генетически ассоциированный с развитием аутоиммунных заболеваний) приводит к самоповреждению, но может спасти, например, в период пиковых нагрузок во время эпидемий, слишком слабый (генетически ассоциированный с устойчивостью к развитию аутоиммунных заболеваний) достаточен при благоприятных условиях жизни, но недостаточен при атаке «серьезными» микроорганизмами и в момент «пиковых» нагрузок на иммунную систему (в отсутствие медицинской помощи).

Может быть тот факт, что в мире с определенной периодичностью происходят пандемии, которые уносят жизни многих людей, связано как раз с тем, что в благоприятный период с низким уровнем инфекционной нагрузки, в популяции происходит накопление «функционально» гомозиготных субъектов со слабым уровнем иммунного ответа, так как из

репродуктивного пула постоянно убираются субъекты с аутоиммунными нарушениями (избыточно сильным ответом). В период пандемий может происходить массовая гибель людей с низким уровнем иммунного ответа, в то время как субъекты с высоким уровнем ответа, вероятно, могут выживать. При этом все разнообразие генов HLA сохраняется и начинается новый циклический этап накопления «слабых» генов в популяции.

Такая балансирующая система отбора «функциональных» гетерозигот, вероятно, должна хорошо реагировать на изменение факторов внешней среды в дикой природе. Воздействие человека на направление отбора также вероятно. Например, борьба с инфекциями при помощи антибиотиков может приводить к накоплению генов определяющих «чувствительность» к развитию инфекции.

Таким образом: накопление в популяции вариантов генов HLA, ассоциированных с «устойчивостью» к инфекции, ограничивается развитием патологических аутоиммунных реакций, также вызванных микроорганизмами, которые, приводят к снижению фертильности. Инфекционные заболевания с одной стороны и аутоиммунные заболевания – с другой, направляют естественный отбор генов иммунного ответа HLA II так, что в благоприятных условиях преимущество имеют индивидуумы, «функционально» гетерозиготные по так называемым «чувствительным» и «устойчивым» к развитию инфекции и аутоиммунитета генам, сохраняя при этом возможность выживания популяций в период пандемий.

Как могут быть связаны полиморфизм классических генов и «функциональная» гомо- и гетерозиготность? Можно предложить такой вариант: количество пептидов, которые могут связывать аллели, входящие в состав двух предложенных наборов вариантов гена DRB1 сильно различается. Поэтому любая «функциональная» гомозигота будет представлять или слишком большое или слишком маленькое количество пептидов. А аллели, входящие в «функциональную» гетерозиготу будут

связывать и представлять средние количества пептидов, соответствующие функциональным возможностям организма.

7.3. Возможные механизмы реализации HLA генетической предрасположенности.

Генетическая предрасположенность к разному типу иммунного ответа, обусловленная генами HLA класса II, должна реализовываться или в результате непосредственного участия самих продуктов генов HLA, или через сцепленные (то есть находящиеся близко на хромосоме и передающиеся единым блоком) с ними гены, или опосредованно, через более сложные цепочки взаимодействий.

На сегодняшний день есть только единичные исследования, связанные с прояснением этих вопросов.

Есть предположения, что сила иммунного ответа может зависеть от плотности представленных пептидов, представленных молекулами МНС на поверхности АГ представляющей клетки, а плотность может зависеть от силы связывания пептидов с представляющей молекулой [484], однако те же авторы признают неоднозначность этой зависимости.

По предположению Price P. и соавт.[383], в пределах комплекса генов МНС могут находиться кандидатные гены, которые могут влиять на иммунный или воспалительный ответ АГ-независимым образом, что, по мнению авторов, следует из исследования продукции цитокинов в клеточных культурах от здоровых носителей разных HLA гаплотипов. Оказалось, что гаплотип В8-DR3 был ассоциирован с высокой *in vivo* и *in vitro* продукцией TNF альфа, который затем может увеличивать уровень sELAM-1, кортизола и IL10 [288]. Гиперпродукция цитокинов была отмечена также у близких родственников больных СД1, здоровых на момент обследования [232]. Периферические монокулеары от больных СД1 секретировали значительно более высокие чем в контроле уровни IFN-альфа [371].

Опубликованы некоторые данные о возможной роли в патогенезе аутоиммунных заболеваний факторов естественного иммунитета. Показано, что в патогенезе аутоиммунных заболеваний могут участвовать дендритные клетки [371, 396], «toll-like» рецепторы [466]. Так, в работе Plesner A.с соавт. [377], например, были представлены данные о том, что моноциты периферической крови больных СД1, имеющие в генотипе два HLA маркера предрасположенности, значительно более чувствительны к обработке липополисахаридом, сильным стимулятором факторов естественного иммунитета, по сравнению с контролем.

Совершенно ясно, что гены HLA класса II – не единственные гены, определяющие уровень и результат иммунного ответа, поэтому очень трудно в мозаике генов, связанных с иммунной системой, действие которых может быть противоположно направленным, компенсируя друг друга, выявить закономерности. То, что это удалось сделать относительно генов HLA класса II, говорит о том, что они действительно имеют очень большое значение для функционирования иммунной системы.

Выводы:

1. Установлено частотное распределение гена DRB1 и гаплотипов DRB1-DQA-DQB1 в 20 исследованных популяциях России и стран СНГ, на основании этих данных определено генетическое родство исследованных популяций между собой, а также по отношению к другим народам мира.
2. Установлено отрицательное значение гомозиготности (на уровне групп аллелей) по гену DRB1 для репродуктивного успеха у мужчин. У женщин из пар с привычным невынашиванием беременности увеличена частота гена DRB1*04, у мужчин – снижена частота гена DRB1*01.
3. Определены HLA DRB1 маркеры сахарного диабета 1 типа для 11 популяционных групп, различной этнической и расовой принадлежности.
4. Предложена концепция «функционального» генотипа: «функционально» гомозиготного по сильному типу ответа, состоящего из любых двух вариантов гена DRB1*01, *03, *04, *08, *09, *10; «функционально» гомозиготного по слабому типу иммунного ответа, состоящего из любых двух вариантов гена DRB1*07, *11, *12, *13, *14, *15; *16, и «функционально» гетерозиготного, состоящего из вариантов гена DRB1, входящих в две указанные группы.
5. Установлено, что HLA генетическая предрасположенность к развитию сахарного диабета 1 типа связана в основном с «функционально» гомозиготными по сильному типу генотипами. Носители «функционально» гомозиготных по слабому типу иммунного ответа имеют чрезвычайно низкий риск развития СД1.
6. В результате анализа собственных и литературных данных было сделано предположение о двойной физиологической функции вариантов, ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями – ассоциация с хорошим ответом на инфекции и наоборот, вариантов, ассоциированных

с устойчивостью к развитию патологического аутоиммунного процесса – с чувствительностью к развитию тяжелых инфекций.

7. Сформулирована гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности, в соответствии с которой в благоприятных условиях на популяционном уровне происходит накопление «средних» и «слабых» по уровню иммунного ответа генотипов при постоянном удалении «сильных» генотипов, предрасполагающих (при наличии и других необходимых факторов) к аутоиммунным заболеваниям, приводящим к гибели и ограничению репродукции. Носители «слабых» генотипов не выживают в период выраженных инфекционных нагрузок и при неблагоприятных условиях жизни. Средний, «функционально» гетерозиготный генотип, обеспечивающий достаточно высокий уровень защиты от инфекций при умеренном риске развития аутоиммунной патологии – наиболее выгоден для индивидуума, при этом в популяции сохраняются варианты генов HLA, ассоциированные как со «слабым», так и с «сильным» ответом.

Библиография

1. Алексеев Л.П., Федорова О. Е., Зарецкая Ю.М., Сластен О.П. Изучение роли HLA-D и CD антигенов при беременности в норме и патологии. // Тер.архив. – 1980. - №6. - С.8-15.
2. Алексеев Л.П., Гусева И.А., Ульянова Л.И., Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф. HLA-совместимость и привычное невынашивание беременности. // Иммунология. – 1986. - №2. – С.76-77.
3. Алексеев Л.П., Ундрицов И.М., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю. и др. Аллельный полиморфизм генов II класса HLA у 4 популяций различной расовой принадлежности. // Иммунология. – 1994. - № 5. - С.18-21.
4. Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю. и соавт. HLA-DQ генотипы и предрасположенность к инсулин-зависимому сахарному диабету. // Иммунология. – 1995. – № 2. – С.18-23.
5. Алексеев Л.П., Хаитов Р.М., Израилов К., Болдырева М.Н. Распределение аллелей HLA I, II и III классов в узбекской популяции. // Иммунология. – 1996. – № 3. – С.23-25.
6. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Болдырева М.Н., Зилов А.В., Хаитов Р.М. HLA-гены – маркеры инсулин-зависимого сахарного диабета, этнические аспекты. // Иммунология. – 2003. - №5. – С. 308-311.
7. Болдырева М.Н., Грудакова Е.Г., Гуськова И.А., Кабдулова Д.Д., Букина А.М., Евсеева И.В., Осокина И.В., Зилов А.В., Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Распределение аллелей гена DRB1*04 среди здоровых представителей 7 популяционных групп, проживающих в России. // Иммунология. - 2000. - № 6. – С.12-15.
8. Болдырева МН, Хаитов РМ, Барцева ОБ, Гузов ИИ, Барко ИЮ, Померанцева ЕИ, Богатова ОБ, Гуськова ИА, Янкевич ТЭ, Хромова НА, Сергеев ИВ, Филиппова ЕВ, Алексеев ЛП. Исследование роли HLA-DRB1-генов при невынашивании беременности неясного генеза. // Иммунология. – 2004. – Том 25. - №1. - С. 4-8.

9. Болдырева М.Н., Хаитов Р.М., Дедов И.И., Богатова О.В., Гуськова И.А., Янкевич Т.Э., Зилов А.В., Осокина И.В., Евсеева И.В., Ганичева Л.Л., Кашенин М.Н. Алексеев Л.Новый взгляд на механизм HLA ассоциированной предрасположенности к сахарному диабету 1 типа. Теоретические и прикладные аспекты. Иммунология. – 2005. – №6. – С
10. Болдырева М.Н., Алексеев Л.П., Хаитов Р.М., Гуськова И.А., Богатова О.В., Янкевич Т.Э., Хромова Н.А., Балановская Е.В., Балановский О.П., Пшеничнов А.С., Целинская И.Н., Кашенин М.Н., Ганичева Л.Л., Поздеева О.С., Евсеева И.В., Сароянц Л.В. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. I.Русские. // Иммунология. – 2005. – Т. 26 (5). – С.260-263.
11. Болдырева М.Н., Гуськова ИА, Богатова ОВ, Янкевич ТЭ, Хромова НА, Тегако ОВ, Атраментова ЛА, Ищук МВ, Дубова НА, Ганичева ЛЛ, Поздеева ОС, Балановская ЕВ, Алексеев ЛП. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. II. Народы европейской части. // Иммунология. - 2006. - Т.27. - №4. - С.198-202.
12. Болдырева М.Н., Гуськова И.А., Богатова О.В. и соавт. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. III. Народы Евразии. Иммунология, 2006, №6, 324-329.
13. Володько Н.В., Дербенева О.А., Уинук-Оол Т.С., Цукерник Р.И. Генетическая история алеутов с Командорских островов в результате анализа вариабельности генов HLA класса II. // Генетика.- 2003.- Т. 39(12).- С. 1710-8.
14. Грант В. // Эволюционный процесс. - М.- Мир. – 1991. – 488 с.
15. Гусева И.А., Мошнина М.М., Крылов М.Ю., Эдрес Ш., Алексеева Л.И. Распределение антигенов HLA-I класса в финно-угорских популяциях России.// Генетика.-1998.-Т.34.-№1.-С.100-105.

16. Дегтярева Е.А., Пузырев В.П. Генетическая система HLA в популяции северных кхантов в сравнении с другими финно-угорскими народами // Генетика.- 1993.- Т.29.- №3.- С.515-519.
17. Дерябин В.Е. // Многомерные биометрические методы для антропологов. М.: Изд-во МГУ, 2001, 296 с.
18. Евсеева И.В., Болдырева М.Н., Грудакова Е.Г., Алексеев Л.П. и др. Иммуногенетическая характеристика коренных народностей севера Европейской территории России. // Иммунология. – 2001. - №4. – С. 22-27.
19. Зилов А.В., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Демидова И.Ю., Таклас Н., Дубинкин И.В., Зверева Я.С., Смирнова О.М., Соловьева О.Е., Кураева Т.Л., Дедов И.И. Возможности иммуногенетического подхода в прогнозировании развития ИЗСД. // Материалы II Съезда эндокринологов, Москва, 1999.
20. Капустин С.И. / Особенности аллельного полиморфизма генов HLA II класса в здоровой популяции Санкт-Петербурга и у больных тяжелой апластической анемией. Автореферат дисс.на соискание канд.биол.наук. С.Петербург, 1998 г., 21С.
21. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Короткова И.Ю., Петрова Е.Д. и др. Распределение частот HLA фенотипов, гаплотипов и аллелей в этнических группах Таймыра и Чукотки.// Генетика.-1993.-Т.29.-№10.- С.1719-1726.
22. Крылов М.Ю., Ердес Ш, Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И. ДНК типирование генов II класса HLA у коренных жителей Чукотки. // Генетика. - 1995.- Т.31(6).- С.852-8.
23. Народы Европейской части СССР. Этнографические очерки. / Академия наук СССР, под общ. ред. С.П.Толстова. – М., Наука, - 1964. – Т.1. – 984с.
24. Народы Европейской части СССР. Этнографические очерки. / Академия наук СССР, под общ. ред. С.П.Толстова. – М., Наука, - 1964. – Т.2. – 921с.

25. Народы и религии мира: Энциклопедия. / Гл. ред. В. А. Тишков. — М.: Большая Российская энциклопедия, 1998, — 928 с.
26. Народы Кавказа (под ред. Б.А. Гардинова) / М. -1962.- Т.2.- 670 с.
27. Народы Сибири.// М.-Л. – 1956. – 685 с.
28. Народы Средней Азии и Казахстана / под ред. С. П. Толстова [и др.] ; Акад. наук СССР , Ин- т этнографии им. Н. Н. Миклухо- Маклая.- М.: Изд- во Акад. наук СССР, 1962.- Т. 2.- 1963.- 777 с.
29. Нерсисян ВМ, Мартиросян ИГ. Частота встречаемости генов и гаплотипов А и В локусов HLA системы у армян. // Проблемы гематологии и переливания крови.-1982.- Т.27(12). –С. 31-3.
30. Никонова Т.В., Дедов И.И., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Смирнова О.М., Дубинкин И.В. Прогнозирование СД1 типа в группах высокого риска. // Сахарный диабет. - 2000. -№2. – С.2-6.
31. Осокина И.В., Болдырева М.Н., Ширшина Р.К., Гуськова И.А., Богатова О.В., Грудакова Е.Г., Кабдулова Д.О., Алексеев Л.П. HLA-маркеры сахарного диабета 1 типа в Тувинской популяции. // Сахарный диабет. - 2001. – Том. 4(13). – С. 8-10.
32. Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями. // Вестник АМН СССР. -1998. - №7. - С. 48-51.
33. Рычков Ю.Г., Удина И.Г. Популяционная генетика оленеводов тайги. Характеристика распространенности маркеров HLA системы среди коренных жителей Центральной Сибири. // Генетика.- 1985.- Т.21.- №5.- С.861-867.
34. Сартакова М.Л., Коненков В.И., Кимура А. Особенности распределения аллелей генов HLA-DRB1*04 и HLA-DQB1*03 среди здоровых лиц европеоидного происхождения в Западной Сибири. // Генетика.- 1993.- Т.29.- №4.- С.675-680.

35. Сартакова М.Л., Коненков В.И., Прокофьев В.Ф. и соавт. Частота генов HLA-DP и антигенов HLA-A, -B, -Cw и DR локусов среди тувинцев. // Генетика.-1998.- Т.34.- №8.- С.1127-1133.
36. Трофимов Д.Ю. // Разработка метода мультипраймерной ПЦР для типирования генов HLA класса II. Автореферат на соискание ученой степени кандидата биол.наук, Москва, 1996. 24С.
37. Удина И.Г., Раутян Г.С. Генетический полиморфизм HLA системы у коми и коми-пермяков. // Генетика.- 1994.- Т.30.- №7.- С.989-991.
38. Хидиятова И.М., Ишмухаметова А.Т., Лукманова Г.И., Хуснутдинова Е.К. // Генетика.- 2004.- Т. 40(2).- С. 267-71.
39. Хромова Н.А., Болдырева М.Н., Гуськова И.А., Богатова О.В., Янкевич Т.Э., Атраментова Л.А., Ищук М, Тегако О.В., Алексеев Л.П., Балановская Е.В. Изучение особенностей распределения аллелей DRB1 локуса и трехлокусных гаплотипов среди представителей восточнославянских популяций. // Медицинская генетика. – 2006. – том 5, №6, с. 21-25.
40. Яздовский В.В., Сидельцева Е.В., Сидельцев В.С., Алексеев Л.П. Иммуногенетический профиль бурятской популяции Прибайкалья // Иммунология.- 1998.- №4.- С.11-13.
41. Ackerman A.L., Kyritsis C., Tampe R., Cresswell P. Early phagosomes in dendritic cells form a cellular compartment sufficient for cross presentation of exogenous antigens. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100(22). – P. 12889-94.
42. Agarwal K., Jones D.E., Bassendine M.F. Genetic susceptibility to primary biliary cirrhosis. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 11(6). – P. 603-6
43. Akar A., Orkunoglu E., Sengul A., Ozata M., Gur A.R. HLA class II alleles in patients with alopecia areata. // Eur. J. Dermatol. – 2002. – Vol.12(3). – P.236-9.

44. Alberts S.C., Ober C. Genetic variability in the major histocompatibility complex: a review of non-pathogen-mediated selective mechanisms// Yearb.Phys.Anthropol.- 1993.- Vol.36.- P.71-89.
45. Alexeev L.P., Petranji G. HLA in eight ethnic groups from the former USSR.// In: HLA, 1991. Proceedings of 11 th IHWC. Oxford Science pub., 1992, V.1, p.666-674.
46. Alexeev L., Boldyreva M., Trofimov D., Gouskova I., Demidova I., Zilov A., Dedov I. HLA genetic markers of IDDM in Buriat population. // Human Immunol. – 1996. – Vol.47 (1-2). – P.156.
47. Alexeev L.P., Boldyreva M.N., Trofimov D.Yu., Vasilov R. Comparative interpopulation approach in determining HLA-associated genetic susceptibility to IDDM.// European J. of Immunogen. – 1997. – Vol.24.suppl. – P.51.
48. Alexeev L., R.Khaitov, M.Boldyreva, Trofimov D. et al. HLA in some ethnic groups of the former Soviet Union (FSU). Genetic diversity of HLA. // In: Proceedings of the Twelfth International Histocompatibility Workshop and Conference, edited by D.Charron, EDK. – 1997. - P.364-373.
49. Alexeev L., Dedov I., Boldyreva M., Demidova I., Evseeva I., Guskova I., Trofimov D., Rakhimova D., Zilov A. , Cicinova T., Vasilov R. Comparative analysis of the HLA markers of IDDM conducted in three ethnic from the territory of former USSR. // European. J. of Immunogen. - 1998. - Vol.25.Suppl.1. -P.52.
50. Alexeev L, R.Khaitov, M.Boldyreva et al. Russian Normal. // In: HLA 1997. P.I.Terasaki, Ph.D. David W.Gjertson, Ph.D Editors, Published by UCLA Tissue Typing Laboratory. - 1998. – P.241-242.a.
51. Alexeev L., R.Khaitov, M.Boldyreva et al. Tuvin Normal. // In: HLA 1997. P.I.Terasaki, Ph.D. David W.Gjertson, Ph.D Editors, Published by UCLA Tissue Typing Laboratory. – 1998. - P.241-242.b.

52. Alexeev L., R.Khaitov, M.Boldyreva et al. Buriat Normal. // In: HLA 1997. P.I.Terasaki, Ph.D. David W.Gjertson, Ph.D Editors, Published by UCLA Tissue Typing Laboratory. – 1998. - P.258-259.c.
53. Alexeev L, Dedov I, Boldyreva M, Niconova T, Zilov A, Dubinkin I, Khaitov R. DNA-HLA genotyping used for individual prognosis of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). // Scandinavian J of Immunol. – 2001. - Vol.54, Suppl.1.- P.39.
54. Alexeev L.P., Boldyreva M.N., Zelov A.V., Groudakova E.G., Gouskova I.A., Evseeva I.V., Dvoryashina I.V., Khaitov R.M. Diverse HLA class II associations to type I diabetes revealed on intraethnic level. // Tissue antigens. – 2002. – Vol. 2(59). – P.88.
55. Amadou C. Evolution of the Mhc class I region: the framework hypothesis. Immunogenetics.,1999, 49:362-367.
56. Amiel J.C. Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkins disease. // In: Histocompatibility Testing 1997. Copenhagen, Munksgaard. - 1997. – P. 79-81.
57. Amirzargar A.A., Yalda A., Hajabolbaghi M., Khosravi F., Jabbari H., Rezaei N., Niknam M.N., Ansari B., Moradi B, Nikbin B. The association of HLA-DRB, DQA1, DQB1 alleles and haplotype frequency in Iranian patients with pulmonary tuberculosis. // Int. J. Tuberc. Lung Dis.- 2004.- Vol.8(8).- P.1017-21.
58. Amos DB, Gorer PA, Mikulska ZB. An analysis of an antigenic system in the mouse (the H-2 system). // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol .Sci. – 1955 – Vol. 144(916). – P.369-74.
59. Apanius V., Penn D., Slev P.R., Ruff L.R., Potts W.K. The nature of selection on the major histocompatibility complex. // Crit. Rev. Immunol. – 1997.- Vol.17.- P.179-224.
60. Atkinson M.A., Maclaren N.K. Islet cell autoantigens in insulin-dependent diabetes. // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 92(4). – P. 1608-16.

61. Bahrami S., Alatassi H., Slone S.P., O'Connor D.M. Tubal gestacion and schistosomiasis: a case report.// J. Reprod. Med.-2006.- Vol. 51(7)- P.595-8.
62. Balasch J., Jove I., Martorell J. et al. Histocompatibility in *in vitro* fertilization couples.// Fertil.Steril.- 1993.- Vol. 59.- P.456-458.
63. Balazs I. Northwestern Argentine Normal. // In: HLA 1997, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P. 287-289.
64. Bao F., Yu L., Babu S., Wang T., Hoffenberg E.J., Rewers M., Eisenbarth G.S. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. // J. Autoimmun. – 1999. – Vol.13(1). – P.143-8.
65. Barrett S., Ryan E., Crowe J. Association of the HLA-DRB*01 allele with spontaneous viral clearance in an Irish cohort infected with hepatitis C virus via contaminated anti-D immunoglobulin.// J.Hepatol.- 1999.- Vol. 30(6).- P.979:83.
66. Barrett S, Goh J, Coughlan B, Ryan E, Stewart S, Cockram A, O'Keane JC, Crowe J. The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. // Gut .- 2001.- Vol. 49(3).- P. 423-30.
67. Beck TW, Menninger J, Voigt G, New mann K, Nishigaki Y et al. Compararative feline genomics: a BAC/PAC contig map of the major histocompatibility complex class II region. // Genomics. - 2001. – Vol. 71. – P. 282-95.
68. Beer A.E., Billingham R.E. //The immunology of reproduction. 1976, Prentice Hall, New Jersy, USA, P.150.
69. Begovich A.B., Moonsamy P.V., Mack S.J., Barcellos L.F., Steiner L.L., Grams S., Saraj-Baker V., Hollenbach J., Trachtenberg E., Louie L. et al. Genetic variability and linkage disequilibrium within the HLA-DP region:

- analysis of 15 different populations. // *Tissue Antigens*. – 2001. – Vol. 57. – P.424-439.
70. Belov K., Deakin J.E., Papenfuss A.T., Baker M.L., Melman S.D., et al. Reconstructing an ancestral mammalian immune supercomplex from a Marsupial major histocompatibility complex. // *PLoS Biology*. – 2006. – Vol. 4(3). - e46.
71. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (ARS). // *Acta Biomed. Ateneo. Parmense*. - 2003. – Vol.74(1). – P. 9-33.
72. Billington W.D. Influence of immunologic dissimilarity of mother and foetus on size of placenta in mice.// *Nature*. – 1964.- Vol. 202.- P.317-318.
73. Bjorkman P.J., Saper M.A., Samraoui B., Bennett W.S., Strominger J.L., Wiley D.C. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. // *Nature*. – 1987. – Vol. 329. – P. 506-12 - a
74. Bjorkman P.J., Saper M.A., Samraoui B., Bennett W.S., Strominger J.L., Wiley D.C. The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens. // *Nature*. – 1987. – Vol. 329. – P. 512-8 - b
75. Bjorkman P.J., Parham P. Structure, function, and diversity of class I major histocompatibility complex molecules. // *Ann. Rev. Biochem*. – 1990. – Vol. 59. – P. 253-88.
76. Black F.L., Hedrick P.W. Strong balancing selection at HLA loci: evidence from segregation in South Amerdian families.// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.- 1997.- Vol.94(23).- P.12452-12456.
77. Blomqvist M., Juhela S., Erkkila S. et al. Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life. // *Clin. Exp. Immunol*. - 2002. – Vol. 128(3). – P. 511-15.
78. Bodmer W.F. Evolutionary significance of the HL-A system.// *Nature (London)*.- 1972.- Vol.237.- P.139-145.
79. Bodmer J. Orcadian normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. – P..209.

80. Boldyreva M., I.Evseeva, A.Boukina, E.Groudakova, I.Gouskova, D.Trofimov, E.Ginter, L.Alexeev. Distribution of HLA alleles in 14 ethnic groups from the European part of Russia. // 13th European Histocompatibility Conference, Abstracts, 13-17 April 1999 Crete, Greece. – P.32.
81. Boldyreva M., Alexeev L., Groudakova E., Evseeva I. The diversity of HLA DRB1*04 alleles in seven ethnic groups of Russia. // Human Immunology. 14th European histocompatibility Conference, Abstracts. – 2000. - Vol.61. - Suppl.1 - P.95-96.
82. Boldyreva M, Kabdoulova D, Groudakova E, Alexeev L. Comparative analysis of the class II HLA profile among three population groups sharinh historical background. // Eur. J. of Immungen. - Vol.28. - 2001. - №.2. - P..277.
83. Boldyreva M., Kabdulova D., Zelov A., Evseeva I., Rahimova D., Osokina I., Sergeev I., Dedov I., Alexeev L. HLA haplotypes determined among Caucasians and Orients correlated to Type I diabetes. //Europ. J. Immungen. – 2002. -Vol.29(2). - P.146.
84. Boldyreva M.N., Gouzov I.I., Bartseva O.B., Yankevich T.E., Bogatova O.V., Gouskova I.A., Philippova E.V., Chromova N.A., Alexeev L.P. HLA-DRB1 genes possibly involved in spontaneous abortions of uncertain genesis.// J of reproductive immunol. - 2003. - Vol.58(2). - P.182.
85. Boldyreva M.N., Trofimov D.Yu., Yankevich T.E., Bogatova O.V., Gouskova I.A., Philippova E.V., Sergeev I.V., Alexeev L.P. HLA-genes diversity among 5 Russian groups from different regions of Russian European part. // In: 17th European Histocompatibility Conference. 11 Annual Meeting. German Society of Immunogenetics. Baden-Baden, Germany May 6-9, 2003 Vol.4, Suppl.1, P.S29.
86. Boldyreva M., Trofimov D., Bogatova O. Gudima G., Zelov A., Kouraeva T., Peterkova V., Dedov I., Alexeev L. Genetic markers for type I diabetes in 8 population groups from former Soviet Union. // In: 12th International Congress of Immunology 2004, Montreal, Canada.

87. Branch D.W., Peaceman A.M., Druzin M., Silver R.K., El-Sayed Y., Silver R.M., Esplin M.S., Spinnato J., Harger J. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 182(1 Pt 1). – P.122-7.
88. Braud V.M., Allan D.S., O'Callaghan C.A., Soderstrom K., D'Andrea, Ogg G.S., et al. HLA-E binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C. // *Nature.* – 1998. – Vol. 391(6669). – P. 795-9.
89. Brocke P., Garbi N., Momburg F., Hammerling G.J. HLA-DM, HLA-DO and tapasin: functional similarities and differences. // *Curr. Opin. Immunol.* – 2002. – Vol. 14(1). – P. 22-9.
90. Brooks A.G., Borrego F., Posch P.E., Patamawenu A., Scorzelli C.J., Ulbrecht M., Weiss E.H., Coligan J.E. Specific recognition of HLA E, but not classical, HLA class I molecules by soluble CD94/NKG2A and NK cell. // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162(1). – P. 305-13.
91. Brown J.H., Jardetzky T., Saper M.A., Samaraoui B., Bjorkman P.J, Wiley D.C. A hypothetical model of the foreign antigen binding site of the class II histocompatibility molecules. // *Nature.* - 1988.- Vol.322.- P.845-850.
92. Brown J.N., Jardetzky T.S., Gorga J.C., Stern L.J., Urban R.G., Strominger J.L., Wiley D.C. Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. // *Nature.* – 1993. – Vol. 364(6432). – P. 33-9.
93. Brown M.A., Kennedy L.G., Darke C., Gibson K., Pile K.D., Shatford J.L., Taylor A., Calin A., Wordsworth B.P. The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41(3). – P. 460-5.
94. Bugawan T.L., Mack S.J., Stoneking M., Saha M., Beck H.P., Erlich H.A. HLA class I distributions in six Pacific/Asian populations: evidence of selection at the HLA-A locus. // *Tissue Antigens.* – 1999. – Vol. 53. – P. 311-319.

95. Buxton S.E., Benjamin R.J., Clayberger C., Parham P., Krensky A.M. Anchoring pockets in human histocompatibility complex leukocyte antigen (HLA) class I molecules: analysis of the conserved B ("45") pocket of HLA-B27. // *J. Exp. Med.* – 1992. – Vol.175(3). – P. 809-20.
96. Caillat-Zucman S., Djilali-Saiah I., Timsit J et al. 12th International Histocompatibility Workshop Study.// In: *Genetic Diversity of HLA. Functional and Medical implications.* Charron D, Ed.Paris, EDK. - 1997. - P.389-398.
97. Caillat-Zucman S., Gimenez J.J., Wambergue F., Albouze G., Lebkiti B., Naret C., Moynot A., Jungers P., Bach J.F. Distinct HLA class II alleles determine antibody response to vaccination with hepatitis B surface antigen. // *Kidney Int.* – 1998. – Vol.53(6). – P.1626-30.
98. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. // *Clin. Microbiol .Rev.* - 2000. - P.13:470-511.
99. Carbone F.R., Heath W.R. The role of dendritic cell subsets in immunity to viruses. // *Curr. Opin. Immunol.* – 2003. – Vol. 15(4). – P. 416-20.
100. Carrington M., Nelson G.W., Martin M.P., Kisner T., Vlahov D. et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. // *Science.* – 1999. – Vol. 283(5408). – P.1748-1752.
101. Cella M., Sallusto F., Lanzavecchia A. Origin maturation and antigen presenting function of dendritic cells. // *Curr. Opin. Immunol.* – 1997.- Vol. 9(1). – P.10-16.
102. Cervantes J., Lema C., Valentina Hurtado L., Andrade R., Hurtado Gomez L., Torrico L., Zegarra L., Queiroga G., Asturizaga D., Dulon A., Prada R., Panoso W., Yashiki S., Fujiyoshi T., Sonoda S. HLA-DRB1*1602 allele is positively associated with HPV cervical infection in Bolivian Andean women. // *Hum. Immuno.* – 2003. – Vol.64(9). – P. 890-5.

103. Chandanayingyong D. Thai Dai Lue Normal. // In: HLA 1997, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P. 310-311.
104. Chicz R.M., Urban R.G., Lane W.S., Gorga J.C., Stern L.J., Vignali D.A., Strominger J.L. Predominant naturally processed peptides bound to HLA-DR1 are derived from MHC-related molecules and are heterogeneous in size. // Nature. – 1992. – Vol. 358(6389). – P. 764-8.
105. Chicz R.M., Urban R.G., Gorga J.C., Vignali D.A., Lane W.S., Strominger J.L. Specificity and promiscuity among naturally processed peptides bound to HLA-DR alleles.// J. Exp. Med. – 1993. – Vol. 178(1). –P. 27-47.
106. Christiansen O.B., Riisom K., Lauritsen J.G., Grunnet N. No increased histocompatibility antigen sharing in couples with idiopathic habitual abortions. //Human Reprod. – 1989.- Vol. 4.- P.160-162.
107. Christiansen O.B., Mathiesen O., Husth M., Jersild C., Grunnet N. Studies of RFLP-inferred HLA-DR-DQ haplotypes in Danish women with recurrent fetal losses. // Tissue Antigens.-1992.- Vol.40(3).- P.134-9.
108. Christiansen O.B., Mathiesen O., Husth M., Lauritsen J.G., Jersild C., Grunnet N. Prognostic significance of maternal DR histocompatibility types in Danish women with recurrent miscarriages.// Human Reproduction.-1993.- Vol. 8.- P.1843-1847.
109. Christiansen O.B., Andersen H.H., Hojbjerre M., Kruse T.A., Lauritzen S.L., Grunnet N. Maternal HLA class II allotypes are markers for the predisposition to fetal losses in families of women with unexplained recurrent fetal loss.// Eur. J. Immunogenet. –1995.- Vol. 22(4).- P. 323-34.
110. Christiansen O.B. A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. //Human Reproduction Update.- 1996.- Vol.2.- P.271-293.

111. Christiansen O.B., Knudsen H.J., Rasmussen K.L. Habitual abortion. A review of etiology, diagnosis and treatment with emphasis on immunological factors. // *Ugeskr. Laeger.*- 1997.- Vol.159(32).- P.4841-5.
112. Christiansen O.B., Ulcova-Galova Z., Mohapeloa H., Krauz V. Studies on associations between human leukocyte antigen (HLA) class II alleles and antiphospholipid antibodies in Danish and Czech women with recurrent miscarriages. // *Human Reproduction.*- 1998.- Vol.13.- P.3326-31.
113. Christiansen O.B., Ring M., Rosgaard A., Grunnet N., Gluud C. Association between HLA-DR1 and DR3 antigens and unexplained repeated miscarriage. *Hum Reprod Update* // 1999. – Vol.5(3).- P.249-55.
114. Christiansen O.B. The possible role of classical human leukocyte antigens in recurrent miscarriage. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1999.- Vol. 42(2).- P.110-5.
115. Chuang L., Tsai S., Juang J., Tsai W., Tai T. Genetic epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Taiwan. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2000. – Vol.50 Suppl 2. – P.41-7.
116. Clarke B., Kirby D.R.S. Maintenance of histocompatibility polymorphism. // *Nature (London).*-1966.- Vol.211.- P.999-1000.
117. Cohen C.R., Gichui J., Rukaria R., Sinei S.S., Gaur L.K., Brunham R.C. Immunogenetic correlates for Chlamydia trachomatis-associated tubal infertility. // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 101(3). – P. 438-44.
118. Collins J.A., Wrixon W., Janes L.B., Wilson E.H. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. // *N.Engl.J.Med.*- 1983.- Vol.309.- P.1201-1206.
119. Contu L., Carcassi C. Sardinian Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.243.

120. Coulam C.B., Moore S.B., O'Fallon W.M. Association between major histocompatibility antigen and reproductive performance. // *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.*- 1987.- Vol.14.- P.54-58.
121. Cowchock S., Dehoratius R.D., Wapner R.J., Jackson L.G. Subclinical autoimmune disease and unexplained abortion. // *Am. J. Obstet Gynecol.*-1984.- Vol.150(4).- P.367-71.
122. Cox N.J., Wapelhorst B., Morrison V.A., Johnson L., Pinchuk L., Spielman R.S., Todd J.A., Concannon P. Seven regions of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis of 767 multiplex families. // *Am. J. Hum. Genet.* - 2001. – Vol. 69(4). – P. 820-830.
123. Cramp M.E., Carucci P., Underhill J., Naoumov N.V., Williams R., Donaldson P.T. Association between HLA class II genotype and spontaneous clearance of hepatitis C viremia. // *J.Hepatol.*-1998.- Vol.29(2).- P.207-13.
124. Cresswell P. Assembly, transport and function of MHC class II molecules. // *Annu. Rev. Immunol.* – 1994. – Vol.12. – P. 259-93.
125. Cresswell P., Bangia N., Dick T., Diedrich G. The nature of the MHC class I peptide loading complex. // *Immunol. Rev.* – 1999. – Vol. 172. – P. 21-8.
126. Creus M., Balash J., Fabregues F. et al. Parental human leukocyte antigens and implantation failure after in-vitro fertilization. // *Human Reprod.* – 1998.- Vol.13.- P.39-43.
127. Cudworth A.G., Woodrow J.C. Evidence for HL-A-linked genes in “juvenile” diabetes mellitus. // *Diabetes.* – 1975. - Vol.24(5976). – P.345-349.
128. Cudworth A.G. Type I diabetes mellitus. // *Diabetologia.* – 1978, - Vo.14(5). – P.281-91.
129. Dabil H., Kaplan H.J., Duffy B.F., Phelan D.L., Mohanakumar T., Jaramillo A. Association of the HLA-DR15/HLA-DQ6 haplotype with development of choroidal neovascular lesions in presumed ocular histoplasmosis syndrome. // *Hum. Immunol.* – 2003. – Vol. 64(10). – P.960-4.

130. Dahlquist G., Boman J.E., Juto P., Enteroviral RNA and IgM antibodies in early pregnancy and risk for childhood-onset IDDM in offspring. // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22(2). – P. 364-65.
131. Darke C., McNamara S., Guttridge M.G., Thompson J. Caucasian Welsh Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.211.
132. Davies J.L., Kawaguchi Y., Bennett S.T., Copeman J.B., Cordell H.J., Pritchard L.E., Reed P.W., Gough S.C., Jenkins S.C. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. // *Nature.* – 1994. -Vol. 371(6493). – P.130-136.
133. Denzin L.K., Cresswell P. HLA-DM induces CLIP dissociation from MHC class II alpha beta dimmers and facilitates peptide loading. // *Cell.* – 1995. – Vol. 82(1). – P. 155-65.
134. Denzin L.K., Hammond C., Cresswell P. HLA-DM interactions with intermediates in HLA-DR maturation and a role for HLA-DM in stabilizing empty HLA-DR molecules. // *J. Exp. Med.* - 1996. – Vol. 184(6). – P. 2153-65.
135. Deres K., Beck W., Faath S., Jung G., Ramensee H.G. MHC/peptide binding studies indicate hierarchy of anchor residues. // *Cell Immunol.* – 1993. – Vol. 151(1). – P. 158-67.
136. Dessoukey M.W., el-Shiemy S., Sallam T. HLA and leprosy: segregation and linkage study. // *Int. J. Dermatol.* – 1996.- Vol.35(4).- P. 257-64.
137. DiBrino M., Parker K.C., Margulies D.H., Shiloach J., Turner R.V., Biddison W.E., Coligan J.E. Identification of the peptide binding motif for HLA-B44, one of the most common HLA-B alleles in the Caucasian population. // *Biochemistry.* – 1995. – Vol.34(32). – P. 10130-8.
138. Dmowski W.P., Rana N., Michalowska J. et al. The effect of endometriosis, its stage and activity, and of autoantibodies an in vitro fertilization and embryo transfer success rates. // *Fertil. Steril.* – 1995.- Vol.63.- P.555-562.

139. Doherty P.C., Zinkernagel R.M. A biological role for the major histocompatibility antigens. // *Lancet*. - 1975.- Vol. I.- P.1406-1409.
140. Doherty P.C., Zinkernagel R.M. Enhanced immunological surveillance in mice heterozygous at the H-2 gene complex. // *Nature (London)*.- 1975.- Vol.256.- P.50-52.
141. Doherty D.G., Donaldson P.T. HLA-DRB and -DQB typing by a combination of serology, restriction fragment length polymorphism analysis and oligonucleotide probing. // *Eur. J. Immunogenet.* – 1991.- Vol.18.- P.111-124.
142. Donaldson P., Agarwal K., Craggs A., Craig W., James O., Jones D. HLA and interleukin 1 gene polymorphism in primary biliary cirrhosis: associations with disease progression and disease susceptibility. // *Gut*. - 2001. – Vol.48(3). – P.397-402.
143. Dongre A.R., Kovats S., deRoos P., McCormack A.L., Nakagawa T., Paharkova-Vatchkova V., et al. AY: In vivo MHC class II presentation of cytosolic proteins revealed by rapid automated tandem mass spectrometry and functional analysis. // *Eur. J. Immunol.* - 2001. – Vol. 31(5). – P. 1485-94.
144. Doolan D.L., Southwood S., Chesnut R., Appella E., Gomez E., Richards A. et al. HLA-DR promiscuous T-cell epitopes from *Plasmodium falciparum* pre-erythrocytic-stage antigens restricted by multiple HLA class II alleles. // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P. 1123-1137.
145. Dorak M.T., Lawson T., Machulla H.K., Mills K.I., Burnett A.K. Increased heterozygosity for MHC class II lineages in newborn males. // *Genes Immun.*- 2002.- Vol.3(5).- P.263-9.
146. Drabek L., Bartova M., Ambruzova Z., Szabova K., Hajduch M., Antalek P., Mihal P., Weigl E. Czech Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles., California. – 1997. - P. 205.

147. Dubaniewicz A., Lewko B., Moszkowska G., Zamorska B., Stepinski J. Molecular subtypes of the HLA-DR antigens in pulmonary tuberculosis. // *Int. J. Infect. Dis.* – 2000.- Vol.4(3).- P.129:33.
148. Duke R.C. Self recognition by T cells. I. Bystander killing of target cells bearing syngenic MHC antigens.// *J. Exp. Med.* – 1989. – Vol.170. – P.59-71.
149. Dyall R., Messaoudi I., Janetzki S., Nicolic-Zugic J. MHC polymorphism can enrich the T cell repertoire of the species by shifts in intrathymic selection.// *J. Immunol.* – 2000. – Vol.164.-P.1695-1698.
150. Ebringer A., Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. // *J. Med. Microbiol.* – 2000. – Vol.49(4). – P.305-11.
151. Edington G.M., Nwabuebo I., Junaid T.A. The pathology of schistosomiasis in Ibadan, Nigeria with special reference to the appendix, brain, pancreas and genital organs. // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1975. – Vol.69(1). – P.153-6.
152. Edwards S.V., Wakeland E.K., Potts W.K. Contrasting histories of avian and mammalian Mhc genes revealed by class II B sequences from songbirds. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. - Vol. 92. – P.12200-4.
153. El-Roeiy A., Dmowski W.P., Gleicher N. Danzol but not gonadotropin-releasing hormone agonists suppress autoantibodies in endometriosis. // *Fertil Steril.* – 1998. – Vol. 50. – P. 864-871.
154. Erlich H.A., Mack S.J. Utility of HLA population genetic studies. // In: *Immunobiology of Human MHC. Proceedings of the 13th international histocompatibility workshop and congress. 2006.* - P.71-80.
155. Escribano-de-Diego J., Sanchez-Velasco P., Luzuriaga C., Ocejudo-Vinyals J.G., Paz-Miguel J.E., Leyva-Cobian F. HLA class II immunogenetics and incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in the population of Cantabria (Northern Spain). // *Hum. Immunol.* – 1999. – Vol. 60(10). – P. 990-1000.

156. Evseeva I., Boldyreva M., Grudakova E., Smerdel A., Spurkland A., Thorsby E., Tranebjaerg L. HLA DR, DQ haplotypes in two different Russian ethnic groups. // Human Immunology. 14th European histocompatibility Conference, Abstracts. – 2000. - Vol.61. - Suppl. 1 – P.123-124.
157. Evseeva I, Spurkland A, Thorsby E, Smerdel A, Trenebjaerg L, Bpldyreva M, Groudakova E, Gouskova I, Alexeev L. HLA profile of three ethnic groups living in the North-Western region of Russia. // Tissue Antigens. - 2002. – Vol.59(1). – P. 38-43.
158. Ewens W.J. The sampling theory of selectively neutral alleles. // Theor. Popul. Biol. – 1972. – Vol.3. – P.87-112.
159. Fairweather D. Women and autoimmune diseases. // Emerg. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 10(11). – P.2005-11.
160. Fanning L.J., Levis J., Kenny-Walsh E., Wynne F., Whelton M., Shanahan F. Viral clearance in hepatitis C (1b) infection: relationship with human leukocyte antigen class II in homogenous population. // Hepatology. – 2000. – Vol. 31(6). – P.1334-7.
161. Faussett M.B., Branch D.W. Autoimmunity and pregnancy loss. // Semin. Reprod. Med. – 2000. – Vol.18(4). – P.379-92.
162. Fenichel P., Sosset C., Barbarino-Monnier P., Gobert B., Hieronimus S., Bene M.C., Harter M. Prevalence, specificity and significance of ovarian antibodies during spontaneous premature ovarian failure. // Human Reproduction. – 1997. – Vol.12.- P.2623-28.
163. Ferrara G.B., Delfino L., Longo A., Morabito A., Pera C. Northern Italian (Bergamo) Normal. // In: HLA 1997, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.235.
164. Ferencik S., Grosse-Wilde H. Caucasian German Normal. // In: HLA 1997, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.222

165. Fevelova V.V. Participation of Indo-European tribes in ethnogeny of the mongoloid population of Siberia: analysis of the HLA antigen distribution in mongoloids of Siberia. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1990. – Vol. 47(2). – P. 294-301.
166. Fischer G. Caucasian Austrian Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. - 1997. - P.194.
167. Forges T., Monnier-Barbarino P., Faure G.C., Bene M.C. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. // *Hum. Reprod. Update.* – 2004. – Vol.10(2). – P.163-75.
168. Forrest J.M., Menser M.A., Burgess J.A. High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella. // *Lancet.* – 1971. – Vol. 2(7720). – P. 332-34.
169. Foulis A.K., McGill M., Farquharson M.A., Hilton D.A. A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. // *Diabetologia.* – 1997. – Vol. 40(1). – P. 53-61.
170. Fruci D., Niedermann G., Butler R.H., van Endert P.M. Efficient MHC class I-independent amino-terminal trimming of epitope precursor peptides in the endoplasmic reticulum. // *Immunity.* – 2001. - Vol. 15(3). – P. 467-76.
171. Fruci D., Lauvau G., Saveanu L., Amicosante M., Butler R.H., Polack A., Ginhoux F., Lemonnier F., Firat H., van Endert P.M. Quantifying recruitment of cytosolic peptides for HLA class I presentation: impact of TAP transport.// *J. Immunol.* - 2003. - Vol. 170(6). – p. 2977-84.
172. Fukunishi T., Hashimoto M. Japanese Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.269-270.
173. Fujinami R.S., Oldstone M.B.A., Wroblewska Z., Frankel M.E., Koprowski H. Molecular mimicry in virus infection: crossreaction of measles virus

- phosphoprotein or herpes simplex virus protein with human intermediate filaments. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1983. – Vol. 80. – P.2346-50.
174. Fujinami R.S., Oldstone M.B.A. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. // *Science.* – 1985. – Vol. 230. – P.1043-45.
175. Fujinami R.S., Zurbriggen A., Powell H.C. Monoclonal antibody defines determinant between Theiler's virus and lipid-like structures.// *J. Neuroimmunol.* – 1988. – Vol. 20. – P. 25-32.
176. Fujinami R.S., Herrath M.G., Christen U., Whitton J.L. Molecular mimicry, bystander activation or viral persistence: infections and autoimmune disease. // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2006. - 19(1). – P. 80-94.
177. Gamble D.R., Kinsley M.L., FitzGerald M.G. et al. Viral antibodies in diabetes mellitus. // *BMJ.* – 1969. – Vol. 3(671). – P. 627-30.
178. Gao G.F., Tormo J., Gerth U.C., Wyer J.R., McMichael A.J., Stuart D.I. Bell J.I., Jones E.Y., Jakobsen B.K. Crystal structure of the complex between human CD8 alpha and HLA A2. // *Nature.* – 1997. – Vol.387 (6633). – P.630-4.
179. Garavoy M. Southern Han Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P. 263.
180. Garrett T.P., Saper M.A., Bjorkman P.J., Strominger J.L., Wiley D.C. Specificity pockets for the side chains of peptide antigens in HLA-Aw68. // *Nature.* – 1989. – Vol. 342(6250). – P.692-6.
181. Geisler W.M., Tang J., Wang C., Wilson C.M. Kaslow R.A. Epidemiological and genetic correlates of incidence Chlamidia Trachomatis infection in North American adolescents. // *J.Infect. Dis.*- 2004. – Vol. 190(10). - 1723-9.
182. Germain R.N., Braunstein N.S., Brown M.A., Glimcher L.H., Lechler R.I., McCluskey et al. Structure and function of murine class II major

- histocompatibility complex genes. // *Mt. Sinai. J. Med.* – 1986. – Vol. 53(3). – P. 194-201.
183. Geva E., Amit A., Lerner-Geva L., Lessing J.B. Autoimmunity and reproduction. // *Fertil Steril.* – 1997. – Vol.67(4). – P.599-611.
184. Ghosh P, Amaya M, Mellinus E, Wiley DC. The structure of an intermediate in class II MHC maturation: CLIP bound to HLA-DR3. // *Nature.* – 1995. – Vol. 378(6556). – P. 457-62.
185. Gleicher N., el-Roeiy A. The reproductive autoimmune failure syndrome. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol.159(1). – P.223-7.
186. Gleicher N., Pratt D., Dudkiewicz A., What do we really know about autoantibody abnormalities and reproductive failure: a critical review. // *Autoimmunity.* – 1993. – Vol.16. – P.115-140.
187. Gleicher N. Reproductive failure orior to the onset of clinical autoimmune disease. // *Rheumatology.*- 1999. – Vol.38. – P.485-487.
188. Gleicher N., Vidali A., Karande V. The immunological "Wars of the Roses": disagreements amongst reproductive immunologists. // *Human Reproduction.* – 2002. – Vol.17. – P.539-42.
189. Goldberg A.C., Bittencourt P.L., Mougin B., Cancado E.L., Porta G., Carrilb Kalil J. Analysis of HLA haplotypes in autoimmune hepatitis type 1: identifying the major susceptibility locus. // *Hum. Immunol.* – 2001. – Vol.62(2). – P.165-9.
190. Gonzalez A., Nicovani S., Mossardo L., Aguirre V., Cervilla V., Lanchbury J.S., Jacobelli S. Influence of the HLA-DR beta shared epitope on susceptibility to and clinical expression of rheumatoid arthritis in Chilean patients. // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – Vol.56(3). – P.191-3.
191. Graugaard B., Bonde L., Grunnet N. Inuits/Eskimos Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P. 302.

192. Gustafsson K., Wiman K., Emmoth E., Larhammar D., Bohme J., Hyldig-Nielsen J.-J., Ronne H., Peterson P.A., Rask L., Mutations and selection in the generation of class II histocompatibility antigen polymorphism. // *EMBO J.* – 1984. – Vol.3(7). – P.1655-61.
193. Gyodi E., Rajczy K., Penzes M., Padanyi A., Petranyi G.G. Caucasian Hungarian Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.231.
194. Hager W.D., Echenbach D.A., Spence M.R., Sweet R.L. Criteria for diagnosis and grading of salpingitis. // *Obstet. Gynecol.* – 1983. – Vol.81. – P.113-117.
195. Hajeer A.H., Dababneh A., Makki R.F., Thomson W., Poulton K., Gonzalez M.A., Garcia-Porrúa C., Matthey D.L., Ollier W.E. Different gene loci within the HLA-DR and TNF regions are independently associated with susceptibility and severity in Spain rheumatoid arthritis patients. // *Tissue Antigens.* – 2000. – Vol.55(4). – P.319-25.
196. Hakenberg J., Nussbaum A.K., Schild H., Ramensee H.G., Kuttler C., Holzhutter H.G., Kloetzel P.M., Kaufmann S.H., Mollenkopf H.J. MAPPP: MHC class I antigenic peptide processing prediction. // *Appl. Bioinformatics.* – 2003. – Vol. 2(3). – P. 155-8.
197. Hamaguchi K., Kimura A., Seki N., Higuchi T., Yasunaga S., Takahashi M., Sasazuki T., Kusuda Y., Okeda T., Itoh K., Sakata T. Analysis of tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism in type 1 diabetes: HLA-B and –DRB1 alleles are primarily associated with the disease in Japanese. // *Tissue Antigens.* – 2000. - Vol.55(1). – P.10-6.
198. Hammer J., Valsasnini P., Tolba K., Bolin D., Higelin J., Takacs B., Sinigaglia F. Promiscuous and allele-specific anchors in HLA-DR-binding peptides. // *Cell.* – 1993. – Vol. 74(1). – P.197-203.

199. Han H., Choi H.-B., Kim T.-S., Chung S.-Y., Kim T.-G. Korean Normal. // In: HLA 1997, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, Californi. -, 1997. - P. 280-281.
200. Hardy C.T., Palmer B.B., Morton S.J. et al. Pregnancy outcome and family size in systemic lupus erythematosus: case-controle study. // Rheumatology. – 1999. – Vol.38. – P.559-563.
201. Hatta Y., Ohashi J., Imanishi T., Kamiyama H., Iha M., Simabukuro T., Ogawa A., Tanaka H., et al. HLA genes and haplotypes in Ryukyunas suggest recent gene flow to the Okinawa Islands. // Hum. Biol. – 1999. – Vol. 71. – P. 353-365.
202. Haworth S., Sinnott P., Davidson J.,Dyer P. Caucasian England Normal. // In: HLA 1997, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.208.
203. Hayney MS, Poland GA, Jacobson RM, Schaid DJ, Lipsky JJ. The influnse of the HLA-DRB1*13 allele on measles vaccine response. //J.Invest. Med. – 1996. – Vol.44(5). – P. 261-3.
204. Heath W.R., Carbone F.R. Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity. // Annu. Rev. Immunol. – 2001. – Vol. 19. – P. 47-64.a
205. Heath W.R., Carbone F.R. Cross-presentation in viral immunity and self-tolerance. // Nat Rev. Immunol. - 2001. – Vol. 1(2). – P. 126-34.
206. Hedrick P.W., Thompson G. Evidence for balancing selection at HLA. // Genetics. – 1983. – Vol.104. – P.449-456.
207. Hedrick PW. Female choice and variation in the major histocompatibility complex. // Genetics. – 1992. – Vol.132(2). – P.575-81.
208. Hedrick P.W., Black F.L. Random mating and selection in families against homozygotes for HLA in south Amerdinians. // Hereditas. – 1997. – Vol.127(1-2). - P.51-58.
209. Hedrick P.W. Pathogen resistance and genetic variation at MHC loci. // Evolution Int. J. Org. Evolution. – 2002.- Vol.56(10). – P.1902-8.

210. Helfand R.F., Gary H.E., Freeman C.Y., Anderson L.J., Pallansch M.A. Serologic evidence of an association between enteroviruses and the onset of type 1 diabetes mellitus. Pittsburg Diabetes Research Group. // J. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 172(5). – P. 1206-11.
211. Hemmer B., Fleckestein B.T., Vergelli M., Jung G., McFarland H., Martin R., Wiesmuller K.-H. Identification of high potency microbial and self ligands for a human autoreactive class II-restricted T-cell clone. // J. Exp. Med. – 1997. – Vol. 185. – P. 1651-59.
212. Hermann R., Mijovic C.H., Rayner M., Croft N., Kelly M.A., Jenkins D., Sol G., Barnett A.H. HLA alleles and IDDM in children in Hungary: a comparison with Finland. // Hum. Immunol. - 2001. – Vol.62(4). – P.391-8.
213. Hershko A., Ciechanover A. The ubiquitin system. // Annu. Rev. Biochem. – 1998. – Vol. 67. – P.425-79.
214. Hess M., Goldammer T., Gelhaus A., Ried K., Rappold G. et al. Physical assignment of the bovine MHC class Iia and class Iib genes. // Cytogenet. Cell Gene. – 1999. – Vol. 85. – P.:244-47.
215. Hill A.V., Allsopp C.E., Kwiatkowski D., Anstey N.M., Twumasi P., Rowe P.A., Bennett S., Brewster D., McMichael A.J., Greenwood B.M. Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. // Nature. – 1991. – Vol.352. – P.595-600.
216. Hill J.A., Choi B.C. Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure. // J. Reprod. Fertil. Suppl. – 2000. – Vol.55. – P.91-7.
217. Hill A.V. Immunogenetics and genomics.// Lancet. – 2001. – Vol. 357(9273). – P. 2037-41.
218. Hiltunen M., Hyoty H., Karjalainen J. et al. Serological evaluation of the role of cytomegalovirus in the pathogenesis of IDDM: a prospective study. // Diabetologia. – 1995. – Vol. 38. – P.705-10.
219. Ho H.-N., Yang Y.-S., Hsieh R.-P., et al. Sharing of human leukocyte antigens in couples with unexplained infertility affects the success of *in vitro*

- fertilization and tubal embryo transfer. // *Am. J.Obstet.Gynecol.* – 1994.-
Vol.170. – P.63-71.
220. Holl R.W., Bohm B., Loos U., Grabert M., Heinze E., Homoki J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. // *Horm. Res.* – 1999. – Vol.52(3). - P.113-8.
221. Honeyman M.C., Coulson B.S., Stone N.L. et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. // *Diabetes.* - 2000. – Vol. 49(8). – P.1319-24.
222. Hopkins W.J., Heisey D.M., Uehling D.T. Association of human leucocyte antigen phenotype with vaccine efficacynin patients receiving vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection. // *Vaccine.* – 1999. – Vol.17(2). – P.169-71.
223. Horejsi J., Martinek J., Novakova D., Madar J., Brandejska M. Autoimmune antiovarian antibodies and their impact on the success of an IVF/ET program. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* –2000. – Vol.900. – P.351-6.
224. Horton V., Stratton I., Bottazzo G.F., Shattock M., Mackey I., Zimmet P., Manley S., Holman. R., Turner R. Genetic heterogeneity of autoimmune diabetes: age of presentation in adults is inflenced by HLA DRB1 and DQB1 genotypes (UKPDS 43). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. // *Diabetologia.* – 1999. – Vol.42(5). – P.608-16.
- 225 Huang C., Spaepen M., Emonds M-P., Hauwaert N., Cassiman J-J. Belgium: Random. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.200.
226. Huges A.L., Nei M. Pattern of nucleotide substitution at major histocompatibility complex class I loci reveals overdominant selection. // *Nature (London).*-1988. – Vol.335. – P.167-170.

227. Huges A.L., Nei M. Nucleotide substitution at major histocompatibility complex class II loci evidence for overdominant selection. // Proc Natl Acad Sci.USA. – 1989. – Vol.86. – P.958-962.
228. Hughes A.L., Yeager M. Natural selection at the major histocompatibility complex loci of vertebrates. // Annu. Rev. Genet. – 1998. – Vol.32. – P.415-435.
229. Hummel M., Schienker M., Fuchtenbusch M., Ziegler A.G. No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB study. // Diabetes Care. - 2000. – Vol. 23. – P. 969-74.
230. Hunt D.F., Henderson R.A., Shabanowitz J., Sakaguchi K., Michel H., Sevilir N., Cox A.L., Appella E., Engelhard V.H. Characterization of peptides bound to the class I MHC molecule HLA-A2.1 by mass spectrometry. // Science. – 1992. – Vol. 255(5049). – P. 1261-3.
231. Hunt P.J., Marshall S.E., Weetman A.P., Bunce M., Bell J.I., Wass J.A., Welsh K.I. Histocompatibility leucocyte antigens and closely linked immunomodulatory genes in autoimmune thyroid disease. // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2001. - Vol 55(4). – P. 491-9.
232. Hussain M.J., Maher J., Warnock T., Vats A., Peakman M., Vergani D. Cytokine overproduction in healthy first degree relatives of patients with IDDM. // Diabetologia. – 1998. – Vol. 41. – P. 343-9.
233. Hyoty H., Leinikki P., Reunanen A. et al. Mumps infection in the etiology of type 1 (insulin-dependent) diabetes. // Diabetes Research. – 1988. – Vol. 9(3). – P. 111-16.
234. Hyoty H. Enterovirus infections and type 1 diabetes. // Ann. Med. - 2002. – Vol. 34. – P. 138-47.
235. Imanishi T., Wakisaka A., Gojobori T. Genetic relationships among various human populations indicated by MHC polymorphisms. // In HLA 1991,

Proceedings of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference. Oxford University Press, Oxford, 1992.

236. Infante E., Olivo A., Alaez C., Williams F., Middleton D., de la Rosa G. et al. Molecular analysis of HLA class I alleles in the Mexican Seri Indians: implications for their origin. // *Tissue Antigens*. – 1999. – Vol. 54. – P. 35-42.
237. Ito K., Obato F., Tanaka T. et al. Analysis of HLA-DR types of unexplained recurrent spontaneous aborters in the Japanese population by oligonucleotide-DNA typing. // *Tissue Antigens*. – 1992. – Vol.40. – P.204-209.
238. Ivanova M., Spassova P., Michailova A., Naumova E. Distributions of HLA class I alleles and haplotypes in Bulgarians – contribution to understanding the origin of the population. // *Tissue Antigens*. – 2001. – Vol. 57. – P. 208-15.
239. Ivarsson S.A., Lindberg B., Nilsson K.O. et al. The prevalence of type 1 diabetes mellitus at follow-up of Swedish infants congenitally infected with cytomegalovirus. // *Diabet. Med.* - 1993. – Vol. 10(6). – P. 521-23.
240. Jacob S., McClintock M.K., Zelano B., Ober C. Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. // *Nat. Genet.* – 2002. – Vol.30(2). – P.175-9.
241. Jaeckel E., Manns M., Von Herrath M.G. Viruses and diabetes. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2002. –Vol. 958. – P. 7-25.
242. Jardetzky T.S., Brown J.H., Gorga J.C, Stern L.J., Urban R.G., Chi Y.I., Stauffacher C., Strominger J.L., Wiley D.C. Three- dimensional structure of a human class II histocompatibility molecule complexed with superantigen. // *Nature*. – 1994. – Vol. 368(6473). – P. 711-8.
243. Jardetzky T.S., Brown J.H., Gorga J.C., Stern L.J., Urban R.G., Strominger J.L., Wiley D.C. Crystallographic analysis of endogenous peptides associated with HLA-DR1 suggested a common, polyproline II-like

- conformation for bound peptides. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – Vol. 93(2). – P.734-8.
244. Jersild C., Steffensen R. Danish Normal. // In: HLA 1997, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California . – 1997. - P.206.
245. Jin K., Ho H.N., Speed T.P., Gill T.J. 3rd. Reproductive failure and major histocompatibility complex. // Am. J. Hum. Genet. – 1995. – Vol.56(6). – P.1456-67.
246. Jun H.S., Yoon J.W. A new look at viruses in type 1 diabetes [reprint] // ILAR J. - 2004; Vol. 45(3). – P. 349-74.
247. Kaliski S., Bustos L., Artigas C., Alarcon C., Vega M.A., Cardenas C. Rheumatoid arthritis among mapuche aborigines. A 16 years experience in the IX Region of the Chile. // Rev. Med. Chil. – 2001. – Vol.129(3). – P.253-8.
248. Kanzler S., Bozkurt S., Herkel J., Galle P.R., Dienes H.P., Lohse A.W. Presence of SLA/LP autoantibodies in patients with primary biliary cirrhosis as a marker for secondary autoimmune hepatitis (overlap syndrome). // Dtsch. Med.Wochenschr. – 2001. - Vol. 126(16). – P. 450-6.
249. Kapustin S., Lyshchov A., Alexandrova J., Imyanitov E., Blinov M. HLA class II molecular polymorphisms in healthy Slavic individuals from North-Western Russia. // Tissue Antigens. - 1999. – Vol. 54(5). – P. 517-20.
250. Kastelan A. Caucasian Croatian Normal. // In: HLA 1997, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.203.
251. Kauffman R.P., Castracane V.D. Premature ovarian failure associated with autoimmune polyglandular syndrome: pathophysiological mechanisms and future fertility. // J. Womens Health (Larchmt). – 2003. – Vol.12(5). – P.513-20.

252. Kaufman J., Milne S., Gobel T.W., Walker B.A., Jacob J.P. et al. The chicken B locus is a minimal essential major histocompatibility complex. // *Nature*. – 1999. – Vol. 401. – P. 923-25.
253. Kesmir C., Nussbaum A.K., Schild H., Detours V, Brunak S. Prediction of proteasome cleavage motifs by neural networks. // *Protein Eng.* – 2002. – Vol. 15(4). – P. 287-96.
254. Kim T.G., Choi H.B., Park S.H., Kim H.Y., Han H. DQCAR 113 and DQCAR 115 in combination with HLA-DRB1 alleles are significant markers of susceptibility to rheumatoid arthritis in the Korean population. // *Tissue Antigens* . – 1999. – Vol. 54(6). – P.552-9.
255. Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level. // *Nature*. – 1968. – Vol. 217. – P.624-626.
256. Kimura M. DNA and neutral theory. // *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Science*. – 1986. – Vol. 312(1154). – P.343-354.
257. King A., Allan D.S., Bowen M., Powis S.J., Joseph S., Verma S., Hiby S.E., McMichael A.J., Loke Y.W., Braud V.M. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. // *Eur. J. Immunol.* – 2000. – Vol. 30(6). – P. 1623-31.
258. Kinnunen A.H., Surcel H.M., Lehtinen M., Karhukorpi J., Tiitinen A., Halttunen M., Bloigu A., Morrison R.P., Karttunen R., Paavonen J. HLA DQ alleles and interleukin-10 polymorphism associated with Chlamidia trachomatis-related tubal factor infertility: a case-control study. // *Human Reprod.* – 2002. – Vol.17(8). – P.2073-8.
259. Kirby D.R. The egg and immunology. // *Proc.R.Soc.Med.* – 1970. – Vol.63. – P.59-61.
260. Klein J. // *The natural history of the major histocompatibility complex*. New York, Wiley & Sons, 1987.

261. Klein J., Sato A. Birth of the major histocompatibility complex. // *Scand. J. Immunol.* – 1998. – Vol. 47. – P.199-209.
262. Klitz W., Tomson G., Baur M.P.// in: *Histocompatibility Testing 1984*, eds Albert E.D., Baur M.P., Mayr W.R.(Springer, Berlin), 1984, pp.330-332.
263. Klitz W, Thomson G, Baur MP. Contrasting evolutionary histories among tightly linked HLA loci. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1986. – Vol. 39. – P. 340-349.
264. Kockum I., Sanjeevi C.B., Eastman S., Landin-Olsson M., Dahlquist G., Lernmak A. Complex interaction between HLA DR and DQ in conferring risk for childhood type 1 diabetes. // *Eur. J. Immunogenet.* – 1999. – Vol. 26(5). – P. 361-72.
265. Komlos L., Zamir R., Joshua H., Halbrecht I. Common HLA antigens in couples with repeated abortions. // *Clin.Immunol.Immunopathol.* – 1977. – Vol.7. – P.330-335.
266. Kostyu D.D., Dawson D.V., Elias S., Ober C. Deficit of HLA homozygotes in Caucasian isolate. // *Hum.Immunol.* – 1993. – Vol.37(3). - P.135-142.
267. Kretowski A., Kinalska I. Evaluation of selected HLA DRB1 gene alleles as genetic markers of type I diabetes in the population of northeastern Poland. // *Pol. Merkuriusz. Lek.* – 1999. – Vol. 7(41). – P. 208-10.
268. Kruger A., Adams P., Hammer J., Böcher W.O., Schneider P.M., Rittner C., Hoehler T. Hepatitis B surface antigen presentation and HLA-DRB1* lesions from twins and peptide binding studies. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2005. – Vol. 140(2). – P. 325-32.
269. Kumanovics A., Takada T., Lindahl K.F. Genomic organization of the mammalian MHC. // *Annu. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P.629-657.
270. Kuttech WH. Autoimmune factors in assisted reproduction. // *Minerva Ginecol.* – 2002. – Vol.54(3). – P.217-24.

271. Kuttler C., Nussbaum A.K., Dick T.P., Rammensee H.G., Schild H., Haderler K.P. An algorithm for the prediction of proteasomal cleavages. // *J. Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 298(3). – P. 417-29.
272. Kwon O.J., Brautbar C., Weintrob N., Sprecher E., Saphirman C., Bloch K., Pinhas-Hamiel O., Assah S., Vardi P., Israel S. Immunogenetics of HLA class II in Israeli Ashkenazi Jewish, non-Ashkenazi Jewish, and Israeli Arab IDDM patients. // *Hum. Immunol.* – 2001. – Vol. 62(1). – P. 85-91.
273. Lairmore M.D., DiGeorge A.M., Conrad S.F., Trevino A.V., Lal RB, Kaumaya PTP. Human T-lymphotropic virus type 1 peptides in chimeric and multivalent constructs with promiscuous T-cell epitopes enhance immunogenicity and overcome genetic restriction. // *J. Virol.* – 1995. – Vol. 69. – P. 6077-6089.
274. Laitinen T., Koskimies S., Westman P. Foeto-maternal compatibility in HLA-DR, -DQ and -DP loci in Finnish couples suffering from recurrent spontaneous abortions. // *Eur. J. Immunogen.* – 1993. – Vol.20. – P.249-258.
275. Languillat G., Garin Y., Tursz A., Beauvais B., Lariviere M. [Etiological study of low fertility in eastern Gabon. III. Filarial endemicity (*Loa loa*, *D.perstans*). Prevalence of microfilariae in hydroceles. // *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* – 1977. – Vol. 26(3). – P.273-82.
276. Lanzavecchia A., Sallusto F. Regulation of T cell immunity by dendritic cells. // *Cell.* - 2001. - Vol.106(3).- P. 263-6.
277. Larizza D., Calcaterra V., De Giacomo C., De Silvestri A., Asti M., Badulli C., Autelli M., Coslovich E., Martinetti M. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol.139(5). – P. 738-40.
278. Larsen C.E., Alper C.A.. The genetics of HLA-associated disease. // *Curr Opin Immunol.* – 2004. – Vol. 16(5). – P. 660-7.
279. Lasidou P., Adam K., Polymenidis Z. Caucasian Greek Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.228.

280. Lee J., Balazs I. Taiwanese Normal. // In: HLA 1997, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. – P. 265-266.
281. Lehner PJ, Cresswell P. Processing and delivery of peptides presented by MHC class I molecules. // *Curr. Opin. Immunol.* – 1996. – Vol. 8(1). – P. 59-67.
282. Lehner P.J., Cresswell P. Recent developments in MHC-class-I-mediated antigen presentation. // *Curr. Opin. Immunol.* – 2004. – Vol. 16(1). – P. 82-9.
283. LeMaout J., Le Discorde M., Rouas-Freiss N., Moreau P., Menier C., McCluskey J., Carosella ED. Biology and functions of human leukocyte antigen-G in health and sickness. // *Tissue Antigens.* - 2003. - Vol. 62(4). – P. 273-84.
284. Lester S., Gao X., Verney M., Tilanus M., Boettcher B., McCluskey J. Australian Aboriginal Normal. // In: HLA 1997, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P. 303-304.
285. Levitsky V., Liu D., Southwood S., Levitskaya J., Sette A., Masucci M.G. Supermotif peptide binding and degeneracy of MHC: peptide recognition in an EBV peptide-specific CTL response with highly restricted TCR usage. // *Hum. Immunol.* – 2000. – Vol. 61(10). – P. 972-84.
286. Lin M., Chu C.C., Chang S.T., Lee H.L., Loo J.H., Akaza T., Juji T., Ohashi J., Tokunaga K. The origin of Minnan and Hakka, the so-called “Taiwanese”, inferred by HLA study. // *Tissue Antigens.* - 2001. – Vol.57. - P.192-199.
287. Lindblom B., Svejgaard A. // In: HLA 1991, Proceeding of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference, Vol.1. Oxford Science Publications. – 1991. - P.651-655.
288. Lio D., Candore G., Colombo A., Colonna Romano G., Gervasi F., Marino V., Scola L., Caruso C. 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(7). – P. 705-13.
289. Lipsitch M., Bergstrom C.T., Antia R. Effect of human leukocyte antigen heterozygosity on infectious disease outcome: The need for allele-specific measures. // *BMC Medical Genetics* 2003. – Vol.4. – P.2.
290. Lockett S.F., Robertson J.R., Brettle R.P., Yap P.L., Meddleton D., Leigh Broun A.J. Mismatched human leukocyte antigen alleles protect against heterosexual HIV transmission. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2001. – Vol. 27(3). – P.277-80.
291. Lonro M., Salminen K., Knip M., Savola K., Kulmala P., Leinikki P., Hyypia T., Akerblom H.K., Hyoty H. Enterovirus RNA in serum is a risk factor for beta-cell autoimmunity and clinical type 1 diabetes: A prospective study. // *J. Med. Virol.* - 2000. – Vol. 61. – P. 214-20.
292. Lorentzen D.F., Iwanaga K.K., Meuer K.J. et al. A 25% error rate in serologic typing of HLA-homozygotes. *Tissue Antigens*, 1997, 50: 359-365.
293. Luborsky J., Llanes B., Davies S., Binor Z., Radwanska E., Pong R. Ovarian autoimmunity: greater frequency of autoantibodies in premature menopause and unexplained infertility than in the general population. // *Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 90(3). – P.368-74.
294. Luo M., Embree J., Ramdahin S., Ndinya-Achola J., Njenga S., Bwayo J.B., Jacobson K., Kwan L., Schroeder M., Pan S., Narayansingh M.J., Iqbal S., Brunham R.C., Plummer F.A. HLA class I and class II alleles in Kenya, Africa: disparity in diversity and evolutionary implications. // In: *Immunobiology of Human MHC. Proceedings of the 13th international histocompatibility workshop and congress.* – 2006. – P. 171-174.
295. Maciel L.M., Rodrigues S.S., Dibbern R.S., Navarro P.A., Donadi E.A. Association of the HLA-DRB1*0301 and HLA-DQA1*0501 alleles with

- Graves' disease in a population representing the gene contribution from several ethnic backgrounds. // *Thyroid*. – 2001. – Vol. 11(1). – P. 31-5.
296. Mack S.J., Bugawan T.L., Moonsamy P.V., Erlich J.A., Trachtenberg E.A., Paik Y.K., Begovich A.B., Saha N., Beck H.P., Stoneking M., Erlich H.A. Evolution of Pacific/Asian populations inferred from HLA class II allele frequency distributions. // *Tissue Antigens*. – 2000. – Vol. 55. – P.383-400.
297. Madden D.R. The three-dimensional structure of peptide-MHC complexes. // *Annu. Rev. Immunol.* – 1995. – Vol. 13. – P.587-622.
298. Makeen A.M. Association of infective hepatitis type A and (HAV) and diabetes mellitus. // *Tropical and geographical medicine*. – 1992. - Vol. 44(4). – P. 362-64.
299. Makino T. Recurrent reproductive wastage and immunologic factors. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2002. – Vol.48(4). – P.266-8.
300. Martin R., Bielekova B., Gran B., McFarland H.F. Lessons from studies of antigen-specific T-cell responses in multiple sclerosis. // *J. Neural. Transm.* - 2000. - suppl.60. – P. 361-373.
301. Maric M., Arunachalam B., Phan U.T., Dong C., Garrett W.S., Cannon K.S., Alfonso C., Karlsson L., Flavell R.A., Cresswell P. Defective antigen processing in GILT-free mice. // *Science*. – 2001. – Vol. 294(5545). – P.1361-5.
302. Marsh S.G., Parham P., Barber L.D. // *The HLA Facts Book*. London, Academic Press, 2000.
303. Marsh S.G., Albert E.D., Bodmer W.F., Bontrop R.E., Dupont B., Erlich H.A., Geraghty D.E., Hansen J.A., Mach B., Mayr W.R., Parham P., Petersdorf E.W., Sasazuki T., Schreuder G.M., Strominger J.L./ Svejgaard A., Terasaki P.I. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. // *Tissue Antigens*. – 2002. – Vol. 60(5). – P. 407-64.

304. Martinez-Garcia F., Regadera J., Mayer R., Sanchez S., Nistal M. Protozoan infections in the male genital tract. // *J. Urol.* – 1996. – Vol.156(2 Pt 1). – P.340-9.
305. Martinez-Laso J., Gazif E., Gomez-Casado E., Morales P., Martinez-Quiles N., Alvarez M., Martin-Villa J.M., Fernandez V., Arnaiz-Villena A. Jewish Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. - 1997. - P.187.
306. Matsumoto K., Yasugi T., Nakagawa S., Okubo M., Hirata R., Maeda H., Yoshikawa H., Taketani Y. Human papillomavirus type 16 E6 variants and HLA class II alleles among Japanese women with cervical cancer. // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol.106(6). – P.919-22.
307. McClelland E.E., Penn D.J., Potts W.K. Major Histocompatibility Complex heterozygote superiority during coinfection. // *Infection and Immunity.* – 2003. – Vol.71. – P.2079-2086.
308. McCluskey J., Rossjohn J., Purcell A.W. TAP genes and immunity. // *Curr Opin. Immunol.* - 2004. – Vol. 16(5). – P. 651-9.
309. McCluskey J, Macdonald W, Kjer-Nielsen L, Elhassen D, Purcell A, Henderson K, Margulies DH, Rossjohn J. Antigen recognition by T-cells of the adaptive immune system // In: *Immunobiology of Human MHC. Proceedings of the 13th international histocompatibility workshop and congress.* – 2006. – P. 81-99.
310. McDevitt H. The discovery of linkage between the MHC and genetic control of the immune response. // *Immunol Rev.* – 2002. – Vol. 185. – P. 78-85.
311. McDonagh J.E., Dunn A., Ollier W.E., Walker D.J. Compound heterozygosity for the shared epitope and the risk and severity of rheumatoid arthritis in extended pedigrees. // *Br. J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 36(3). – P. 322-7.
312. McDonald K.S., Fowke K.R, Kimani J., Dunand V.A., Nagelkerke N.J., Ball T.B., Oyugi J., Njagi E., Gaur L.K., Brunham R.C., Wade J., Luscher M.A.,

- Krausa P., Rowland-Jones S., Ngugi E., Bwayo J.J., Plummer F.A. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol.181(5). – P.1581-9.
313. McKiernan S.M., Hagan R., Curry M., McDonald GS, Kelly A., Nolan N., Walsh A., Hegarty J., Lawlor E., Kelleher D. Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance? Originating from a single source. // *Hepatology.* – 2004. – Vol.40(1). – P.108-14.
314. Meloni G.F., Tomasi P.A., Bertocelli A., Fanciulli G., Delitala G., Meloni T. Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia. // *J. Endocrinol. Invest.* - 2001. – Vol. 24(5). – P. 298-302.
315. Menssen R., Orth P., Ziegler A., Saenger W. Decamer-like conformation of a nona-peptide bound to HLA-B*3501 due to nonstandard positioning of the C terminus. // *J. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 285(2). – P. 645-53.
316. Michelsen B., Lenmark A. Molecular cloning of polymorphic DNA endonuclease fragment associates insulin-dependent diabetes mellitus with HLA-DQ. // *J. Clin. Invest.* – 1987. - Vol. 79(4). – P.1144-52.
317. Middleton D., Williams F. Caucasian Northern Irish Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.213.
318. Milinski M., Griffiths S., Wegner K.M., Reusch T.B. Haas-Assenbaum A., Boehm T. Mate choice decisions of stickleback females predictably modified by MHC peptide ligands. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol.102 (12). – P.4414-8.
319. Miller S.A., Dykes D., Polesky H.F. A simple salting-out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. // *Nucleic Acids Res.* – 1988. - Vol.16. – P.1215.

320. Minton E.J., Smillie D., Neal K.R., Irving W.L., Underwood J.C., James V. Association between MHC class II alleles and clearance of circulating hepatitis C virus. Members of the Trent Hepatitis C Virus Study Group. // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol.178(1). – P.1309-10.
321. Mitrovic B., Ignarro L.J., Montestruque S., Smoll A., Merrill J.E. Nitric oxide as potential pathological mechanism in demyelination: its differential effects on primary glial cells in vitro. // *Neuroscience.* – 1994. – Vol. 61. – P. 575-585.
322. Mobini N., Yunis E.J., Alper C.A., Yunis J.J., Delgado J.C., Yunis D.E., Firooz A., Dowlati Y., Bahar K., Gregersen P.K., Ahmed A.R. Identical MHC markers in non Jewish Iranian and Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris: possible common central Asian ancestral origin. // *Hum Immunol.* – 1997. – Vol. 57(1). – P. 62-7.
323. Mohyuddin A., Ayub Q., Khaliq S., Mansoor A., Mazhar K., Rehman S., Mehdi S.Q. HLA polymorphism in six ethnic groups from Pakistan. // *Tissue Antigens.* – 2002. – Vol. 59. – P.492-501.
324. Moine A., Bensa J.C. South Eastern French Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.216.
325. Momburg F., Roelse J., Hammerling G.J., Neefjes J.J. Peptide size selection by the major histocompatibility complex-encoded peptide transporter. // *J. Exp. Med.* – 1994. – Vol. 179(5). –P. 1613-23.a
326. Momburg F., Neefjes J.J., Hammerling G.J. Peptide selection by MHC-encoded TAP transporters. // *Curr. Opin. Immunol.* – 1994. – Vol. 6(1). – P. 32-7.
327. Momburg F., Hammerling G.J. Generation and TAP-mediated transport of peptides for major histocompatibility complex class I molecules. // *Adv. Immunol.* – 1998. – Vol. 68. – P. 191-256.

328. Moraes M.E., Moraes J.R. Terena Indians Brazilian Normal. // In: HLA 1997, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P. 290.
329. Morris P., Shaman J., Attaya M., Amaya M., Goodman S., Bergman C., Monaco J.J., Mellins E. An essential role for HLA-DM in antigen presentation by class II major histocompatibility molecules. // Nature. – 1994. – Vol. 368(6471). – P. 551-4.
330. Motta P., Marinic K., Sorrentino A., Lopez R., Iliovich E., Habegger de Sorrentino A. Association of HLA-DQ and HLA-DR alleles with susceptibility or resistance to HIV-1 infection among the population of Chaco Province, Argentina. // Medicina (B Aires). – 2002. – Vol.62(3). - 245-8.
- 331 Mueller-Eckhardt G., Mallmann P., Neppert J., Lattermann A., Melk A., Heine O., Pfeiffer R., Zingsem J., Domke N., Mohr-Pennert A. Immunogenetic and serological investigations in nonpregnant and pregnant women with history of recurrent spontaneous abortions. German RSA/IVIG Study Group.// J. Reprod. Immunol. – 1994. – Vol.27(2).- P.95-107.).
332. Mullarkey M.E., Stevens A.M., McDonnell W.M., Loubiere L.S., Brackensick J.A., Pang J.M., Porter A.J., Galloway D.A., Nelson J.L. Human leukocyte antigen class II alleles in Caucasian women with primary biliary cirrhosis. // Tissue Antigens. - 2005. – Vol. 5(2). – P. 199-205.
333. Mullis K., Faloona F. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase catalysed chain reaction. // Meth. Enzymol. – 1987. – Vol. 155. – P. 335-50.
334. Murthy V.L., Stern L.J. The class II MHC protein HLA-DR1 in complex with an endogenous peptide: implications for the structural basis of the specificity of peptide binding. // Structure. - 1997. – Vol. 5(10). – P. 1385-96.
335. Myhre A.G., Undlien D.E., Lovas K., Uhlving S., Nedrebo B.G., Fougner K.J., Trovik T., Sorheim J.I., Husebye E.S. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II

- associations related to clinical features. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87(2). – P. 618-23.
336. Naik E., LeBlanc S., Tang J., Jacobson L.P., Kaslow R.A. The complexity of HLA class II (DRB1, DQB1, DM) associations with disseminated *Mycobacterium avium* complex infection among HIV-1- seropositive whites. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2003. – Vol.33(2).-P.140-5.
337. Nakagawa T.Y., Rudensky A.Y. The role of lysosomal proteinases in MHC class II-mediated antigen processing and presentation. // *Immunol. Rev.* – 1999. – Vol. 172. – P.121-9.
338. Nardin E.H., Oliveira G.A., Calvo-Calle J.M., Castro Z.R., Nussenzweig R.S., Schmeckpeper B., Hall B.F., Diggs C., Bodison S., Edelman R. Syntetic malaria peptide vaccine elicits high levels of antibodies in vaccines of defined HLA genotypes. // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 182(5). – P. 1486-96.
339. Naumova E., Ivanova R., Lepage V., Djoulan S., Loste M., Charron D. Caucasian Bulgarian Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.201.
340. Nei M. Genetic distances between populations. // *Am. Nat.* – 1972. - Vol. 106. – P. 283-292.
341. Nelson J.L., Koepsell T.D., Dugowson C.E. et al. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. // *Arthritis Rheum.*- 1993. – Vol.36. – P.7-14.
342. Nerup J., Mandrup-Poulsen T., Helqvist S, Andersen HU, Pociot F, Reimers JI, Cuartero BG, Karlsen AE, Bjerre U, Lorenzen T. On the pathogenesis of IDDM. // *Diabetologia.* - 1994. – Vol. 37 (Suppl.2). - P82-89.
343. Ng M.N., Lau K.M, Li L., Cheng S.H., Chan W.Y., Hui P.K., Zee B., Leung C.B., Sung J.J. Association of human-leukocyte-antigen class I (B*0703) and class II (DRB1*0301) genotypes with susceptibility and resistance to the

- development of severe acute respiratory syndrome. // *J. Infect. Dis.* – 2004.-
Vol.190(3). – P.515-8.
344. Nicoletti F., Scalia G., Lunetta M. et al. Correlation between islet cell antibodies and anti-cytomegalovirus IgM and IgG antibodies in healthy first-degree relatives of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1990. – Vol. 55(1). – P.139-47.
345. Nichols J. Sprung from two common sources: Sahul as a linguistic area. // In: McConvell P, Evans N, eds. *Archaeology and linguistics: Aboriginal Australia in global perspective*. Melbourne: Oxford University Press. – 1997. – P. 135-168.
346. Norlander C., Fuchs T., Hammarstrom L., Smith C.I.E. Human leukocyte antigens group A in couples with unexplained infertility. // *Fertil. Steril.* – 1983. – Vol.40. – P.60-65.
347. Ober C., Elias S., O'Brien E., Kosyu D.D., Hauck W.W., Bombard A. HLA sharing and fertility in Hutterite couples: evidence for prenatal selection against compatible fetuses. // *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* – 1988. - Vol.18(4). - P.111-115.
348. Ober C., Elias S., Kostyu D.D., Hauck W.W. Decreased fecundability in Hutterite couples sharing HLA-DR. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992. - Vol.50(1). - P.6-14.
349. Ober C., Steck T., van der Ven K. et al. MHC Class II compatibility in aborted fetus and MHC term infants of couples with recurrent spontaneous abortion. // *J.Reprod. Immunol.* – 1993. – Vol.25. – P.195-207.
350. Ober C., van der Ven K. Immunogenetics of reproduction: an overview. // In Olding L.B. (ed.), *Reproductive Immunology (CTIM)*. 1997, Springer, Berlin, pp. 1-23.
351. Ober C. Studies of HLA, fertility and mate choice in a human isolate. // *Hum. Reprod. Update.* – 1999. – Vol.5(2). – P. 103-7.

352. O'Donnell B.F., O'Neill C.M., Francis D.M., Niimi N., Barr R.M., Barlow R.J., Kobza Black A., Welsh K.I., Greaves M.W. Human leukocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria . // *Br. J. Dermatol.* – 1999. – Vol. 140(5). – P. 853-8.
353. Ohta Y., Okamura K., McKinney E.C., Bartl S., Hashimoto K., Flajnik M.F. Primitive synteny of vertebrate major histocompatibility complex class I and class II genes. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 4712-17.
354. Oldstone M.B.A. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. // *FASEB J.* – 1998. – Vol. 12. – P.1255-65.
355. Olivo A., Alaez C., Debaz H., Moreno M., Vazquez G., Gorodezky C. Mexican Lacandon Indians of Mayan Ancestry Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.293-294.
356. Onkamo P., Vaananen S., Karvonen M., Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes – the analysis of the data on published incidence trends. // *Diabetologia.* – 1999. – Vol. 42. – P.1395-403.
357. Ou D., Mitchell L.A., Metzger D.L., Gillam S., Tingle A.J. Cross reactive rubella virus and glutamic acid decarboxylase (65 and 67) protein determinants recognized by T cells of patients with type 1 diabetes mellitus. // *Diabetologia.* – 2000. – Vol. 43(6). – P. 750-62.
358. Ovsyannikova I.G., Johnson K.L., Muddiman D.C., Vierkant R.A., Poland G.A. Identification and characterization of novel, naturally processed measles virus class II HLA-DRB1 peptides. // *J. Virol.* - 2004. – Vol. 78(1). – P.42-51.
359. Paavonen J., Kiviat N., Brunham R.C., Stevens C.E., Kuo C.C., Stamm W.E., Miettinen A., Soules M., Echenbach D.A., Holmes K.K. Prevalence and manifestation of endometritis among women with cervicitis. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* –1985. – Vol.152. - P.253-280.

360. Paavonen J. Pelvic inflammatory disease: from diagnosis to prevention. // *Sex Transmit. Dis.* –1998. – Vol.16. – P.747-56.
361. Pak C.Y., Eun H.M., McArthur R.G., Yoon J.W. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. // *Lancet.* – 1988. – Vol. 2(8601). – P. 1-4.
362. Pamer E., Cresswell P. Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing. // *Annu. Rev. Immunol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 323-58.
363. Panina-Bordignon P., Tan A., Termijtelen A., Demotz S., Corradin G., Lanzavecchia A. Universally immunogenic T cell epitopes: promiscuous binding to human MHC class II and promiscuous recognition by T cells. // *Eur. J Immunol.* - 1989. – Vol.19(12). – P. 2237-42.
364. Park M.H., Song E.Y., Ahn C., Oh K.H., Yang J., Kang S.J., Lee H.S. Two subtypes of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis are associated with different HLA-DR2 alleles in Koreans. // *Tissue Antigens.* – 2003. – Vol.62(6). – P.505-11.
365. Park Y., Eisenbarth G.S. Genetic susceptibility factors of Type 1 diabetes in Asians. // *Diabetes Metab. Res. Rev.* - 2001. – Vol. 17(1). – P. 2-11.
366. Partanen J., Westman P. Caucasian Finnish Normal. // In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.214.
367. Partidos C.D., Steward M.W. Prediction and identification of a T-cell epitope in the fusion protein of measles virus immunodominant in mice and humans. // *J. Gen. Virol.* – 1990. – Vol. 71. – P. 2099-2105.
368. Pascual M., Nieto A., Lopez-Nevot M.A., Ramal L., Mataran L., Caballero A., Alonso A., Martin J., Zanelli E. Rheumatoid arthritis in southern Spain: toward elucidation of unifying role of the HLA class II region in disease predisposition. // *Arthritis. Rheum.* - 2001. – Vol. 44(2). – P. 307-14.
369. Paterson S., Wilson K., Pemberton J.M. Major histocompatibility complex variation associated with juvenile survival and parasite resistance in a large

- unmanaged ungulate population. // Proc. Natl. Acad. Sci.USA. – 1998. – Vol.95 (7). – P.3714-3719.
370. Peltola H., Davidkin I., Paunio M., Valle M., Leinikki P., Heinonen O.P. Mumps and rubella eliminated from Finland. // JAMA. - 2000. – Vol. 284(20). – P. 2643-47.
371. Peng R., Li Y., Brezner K., Litherland S., Clare-Salzler M.J. Abnormal peripheral blood dendritic cell populations in type 1 diabetes.// Ann. N. Y. Acad. Sci.. - 2003. – Vol. 1005. – P. 222-5.
372. Penn D.J. The scent of genetic compatibility: sexual selection and the major histocompatibility complex. // Ethology. – 2002. – Vol.108. – P.1-21.
373. Penn D.J., Damjanovich K., Potts W.K. MHC Heterozygosity confers a selective advantage against multiple-strain infections. // PNAS. – 2002. – Vol.99(17). – P.11260-11264.
374. Persitz E., Oksenberg J.R., Margalit E.H. et al. Histocompatibility in couples with unexplained infertility. // Fertil. Steril. – 1985. – Vol.43. – P.733-738.
375. Petrone A., Giorgi G., Mesturino C.A., Capizzi M., Cascino I., Nistico L., Os J., Di Mario U., Buzzetty R. Association of DRB1*04-DQB1*0301 haplotype and lack of association of two polymorphic sites at CTLA-4 gene with Hashimoto's thyroiditis in an Italian population. // Thyroid. - 2001. – Vol.11(2). – P. 171-5.
376. Philippou G., Krimitzas A., Kaltsas G., Anastasiou E., Souvatzoglou A., Alevizaki M. HLA DQA1*0501 and DRB1*0301 antigens do not independent convey susceptibility to Grave' disease. // J. Endocrinol .Invest. - 2001. – Vol. 24(2). – P. 88-91.
377. Plesner A., Greenbaum C.J., Gaur L.K., Ernst R.K., Lernmark A. Macrophages from high-risk HLA-DQB1*0201/80302 type 1 diabetes mellitus patients are hypersensitive to lipopolysaccharide stimulation. // Scand. J.Immunol. – 2002. – Vol. 56. - Vol. 522-529.

378. Ploski R., Flato B., Vinje O., Maksymowych W., Forre O., Thorsby E. Association to HLA-DRB1*08, HLA-DPB*0301 and homozygosity for an HLA-lined proteasome gene in juvenile ankylosing spondylitis. // *Hum. Immunol.* – 1995. – Vol. 44(2). – P. 88-96.
379. Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M., Vierkant R.A., Jacobsen S.J., Pankratz V.S., Schaid D.J. Identification of an association between HLA class II alleles and low antibody levels after measles immunization. // *Vaccine.* – 2001. – Vol.12;20(3-4). – P.430-8.
380. Poppe K., Glinoyer D., Van Steirteghem A., Tournaye H., Devroey P., Schiettecatte J., Velkeniers B. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. // *Thyroid.* – 2002. – Vol.12(11). – P.997-1001.
381. Potts W.K., Manning C.J., Wakeland E.K. The role of infectious disease, inbreeding and mating preferences in maintaining MHC genetic diversity: an experimental test. // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 1994. – Vol.346 (1317). – P.369-78.
382. Potts W.K., Slev P.R. Pathogen-based models favoring MHC genetic diversity. // *Immunol. Rev.* – 1995. – Vol.143. – P.181-197.
383. Price P., Witt C., Allcock R., Sayer D., Garlepp M., Kok C.C., French M., Mallal S., Christiansen F. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1,B8,DR3) with multiple immunopathological diseases. // *Immunol. Rev.* – 1999. - Vol.167. – P.257-74.
384. Price P., Cheong K.Y., Boodhoo A., Witt C.S., McCann V., Christiansen F.T., Allcock R.J. Can MHC class II genes mediate resistance to type 1 diabetes? // *Immunol. Cell Biol.* – 2001. – Vol. 79(6). – P. 602-6.
385. Princiotta M.F., Finzi D., Qian S.B., Gibbs J., Schuchmann S., Buttgereit F., Bennink J.R., Yewdell J.W. Quantitating protein synthesis, degradation and endogenous antigen processing. // *Immunity.* – 2003. – Vol.18(3). – P. 343-54.

386. Pu Z., Lovitch S.B., Bikoff E.K., Unanue E.R. T cells distinguish MHC-peptide complexes formed in separate vesicles and edited by H2-DM. // *Immunity*. – 2004. – Vol. 20(4). – P. 467-76.
387. Qian Y., Zhang L., Liang X.M., Hou J.L., Luo K.X. Association of immune response to hepatitis B vaccine with HLA-DRB1*02, 07, 09 genes in the population of Han nationality in Guangdong Province. // *Di Yi Jun Da Xue Bao*. – 2002. – Vol. 22(1). – P.67-9.
388. Radstake T.R., Barrera P., Albers M.J., Swinkels H.L., van de Putte L.B. van Riel P.L. Genetic anticipation in rheumatoid arthritis in Europe. European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families. // *J. Rheumatol.* - 2001. – Vol. 28(5). – P. 962-7.
389. Raffoux C., Streiff F., Pointel J.P., Derby G. Genetics of insulin-dependent juvenile diabetes. // *C.R.Seances So.c Biol. Fil.* – 1980. – Vol.174. – P.1077-83.
390. Rammensee H.G., Falk K., Rotzschke O. Peptides naturally presented by MHC class I molecules. // *Annu. Rev. Immunol.* – 1993. – Vol.11. – P. 213-44.
391. Ramsey-Goldman R., Kutzer J., Kuller L. et al. Previous pregnancy outcome is an important determinant of subsequent pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1992. – Vol. 98.- P.195-198.
392. Reviron D., Foutrier C., Guis S., Mercier P., Roudier J. DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis in southern France. // *Eur. J. Immunogenet.* - 2001. – Vol. 28(1). – P. 83-7.
393. Rhoton-Vlasak A. Infections and infertility. // *Prim. Care Update Ob Gyns.* – 2000. – Vol. 7(5) – P. 200-206.
394. Riberdy J.M., Newcomb J.R., Surman M.J., Barbosa J.A., Cresswell P. HLA-DR molecules from an antigen-processing mutant cell line are associated

- with invariant chain peptides. // *Nature*. - 1992. – Vol. 360(5403). – P. 474-7.
395. Rivett A.J., Hearn A.R. Proteasome function in antigen presentation: immunoproteasome complexes, peptide production, and interactions with viral proteins. // *Curr. Protein Pept. Sci.* - 2004. – Vol. 5(3). – P. 153-61.
396. Robak E., Smolewski P., Wozniacka A., Sysa-Jedrzejowska A., Stepień H., Robak T. Relationship between peripheral blood dendritic cells and cytokines involved in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. // *Eur. Cytokine Netw.* – 2004. – Vol. 15(3). – P. 222-30.
397. Robertson A., Charlesworth D., Ober C. Effect of inbreeding avoidance on Hardy-Weinberg expectations: examples of neutral and selected loci. // *Genet. Epidemiol.* – 1999. – Vol. 17(3). - P.165-173.
398. Robbins P.A., Garboczi D.N., Strominger J.L. HLA-A*0201 complexes with two 10-Mer peptides differing at the P2 anchor residue have distinct refolding kinetics. // *J. Immunol.* - 1995. – Vol. 154(2). – P. 703-9.
399. Robinson J., Waller M.J., Parham P., de Groot N., Bontrop R., Kennedy L.J., Stoehr P., Marsh S.G. IMGT/HLA and IMGT/MHC: sequence databases for the study of the major histocompatibility complex. // *Nucleic Acids Res.* – 2003. – Vol. 31(1). – P. 311-4.
400. Roche P.A., Cresswell P. High-affinity binding of an influenza hemagglutinin-derived peptide to purified HLA-DR. // *J. Immunol.* – 1990. – Vol. 144. – P. 1849-1856.
401. Roche P.A., Marks M.S., Cresswell P. Formation of a nine-subunit complex by HLA class II glycoproteins and the invariant chain. // *Nature*. – 1991. – Vol. 354(6352). – P. 392-4.
402. Rock K.L., York I.A., Goldberg A.L. Post-proteasomal antigen processing for major histocompatibility complex class I presentation. // *Nat. Immunol.* – 2004. – Vol. 5(7). – P. 670-7.

403. Roe D.L., Lewis R.E., Cruse J.M. Association of HLA-DQ and –DR alleles with protection from or infection with HIV-1. // *Exp. Mol. Pathol.* – 2000. – Vol. 68(1). – P.21-8.
404. Roep B.O., Hiemstra H.S., Schloot N.C. et al. Molecular mimicry in type 1 diabetes: Immune cross reactivity between islet autoantigen and human cytomegalovirus but not coxsackie virus. // *Ann .N.Y. Acad .Sci.* - 2002. – Vol. 958. – P. 163-65.
405. Rothbard J.B., Lechler R.I., Howland K, Bal V., Eckels D.D., Sekaly R et al. Structural model of HLA-DR1 restricted T-cell antigen recognition. // *Cell.* – 1988. – Vol. 52. – P. 515-23.
406. Rotzschke O., Falk K., Deres K., Schild H., Norda M., Metzger J., Jung G., Rammensee H.G. Isolation and analysis of naturally processed viral peptides as recognized by cytotoxic T cells. // *Nature.* – 1990. – Vol. 348(6298). – P. 252-4.
407. Rowley M.J., Stockman A., Brand C.A., Tait B.D., Rowley G.L., Sherritt M.A., Mackay I.R., Muirden K.D., Bernard C.C. The effect of HLA-DRB1 disease susceptibility markers the expression of RA. // *Scand. J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 26(6). – P. 448-55.
408. Rubinstein P., Walker M.E., Fedun B. et al. The HLA system in congenital rubella patients with and without diabetes. // *Diabetes.* – 1982. – Vol. 31(12). – P.1088-91.
409. Ruiz del Prado M.Y., Olivares Lopez J.L., Lazaro Almarza A., Lasierra Di M.P. Two loci HLA haplotypes in celiac children. Linkage imbalance and haplotype frequencies. Comparative study with a control population. // *An. Esp. Pediatr.* - 2001. – Vol. 54(1). – P. 7-12.
410. Sadeharju K., Lonnrot M., Kimpimaki T. et al. Enterovirus antibody levels during the first two years of life in prediabetic autoantibody-positive children. // *Diabetologia.* – 2001. – Vol. 44. – P. 818-23.

411. Sadeharju K., Knip M., Hiltunen M., Akerblom H.K., Hyoty H. The HLA-DR phenotype modulates the humoral response to enterovirus antigens. // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46(8) – P.1100-5.
412. Salamon H., Klitz W., Easteal S., Gao X., Erlich H.A., Fernandez-Vina M., Trachtenberg E.A., McWeeney S.K., Nelson M.P., Thomson G. Evolution of HLA class molecules: allelic and amino acid site variability across populations. // *Genetics*. – 1999. – Vol.152(1). – P.393-400.
413. Santos J.L., Perez-Bravo F., Carrasco E., Calvillan M., Albala C. Association between HLA-DQB1 alleles and type 1 diabetes in a case-parents study conducted in Santiago, Chile. // *Am. J. Epidemiol.* - 2001. – Vol. 153(8). – P. 794-8.
414. Saruhan-Direskeneli G., Uyar F.A., Bas F., Gunos H., Bundak R., Saka N., Darendeliler F. HLA-DR and –DQ associations with insulin-dependent diabetes mellitus in a population of Turkey // *Hum. Immunol.* – 2000. – Vol. 61(3). – P. 296-302.
415. Sasaki T., Yamada H., Kato E.H., Sudo S., Kishida T., Sasaki T., Nishigaki F., Fujimoto S. Increased frequency of HLA-DR4 allele in women with unexplained recurrent spontaneous abortions, detected by the method of PCR-SSP. // *J. Reprod. Immunol.* – 1997. – Vol. 32(3) – P.273-9.
416. Satta Y., Li Y.J, Takahata N. The neutral theory and natural selection in the HLA region. // *Front. Biosci.* – 1998. – Vol.3. – P.d459-67.
417. Sauermann U., Nurnberg P., Bercovitch F.B., Berard J.D., Trefilov A., Widdig A., Kessler M., Schmidtke J., Krawczak M. Increased reproductive success of MHC class II heterozygous males among free-ranging rhesus macaques. // *Hum. Genet.* – 2001. – Vol.108(3). – P.249-54.
418. Sbracia M., Scarpellini F., Mastrone M., Grasso J.A. HLA antigen sharing in Italian couples in which women were affected by gestational trophoblastic tumors. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1996. – Vol.35. – P.252-255.

419. Schacter B., Muir A., Gyves M., Tasin M. HLA-A, B compatibility in parents of offspring with neural-tube defects or couples experiencing involuntary fetal wastage. // *Lancet*. – 1979. – Vol. I. – P.796-799.
420. Schaschl H., Wandeler P., Suchentrunk F., Obexer-Ruff G., Goodman S.J. Selection and recombination drive the evolution of MHC class II DRB1 diversity in ungulates. // *Heredity*. – 2006. – Vol. 97(6). – P.427-37.
421. Schenker M., Hummel M., Ferber K., Walter M., Keller E., Albert E.D., Janka H.U., Kastendiek C., Sorger M., Louwen F., Ziegler A.G. Early expression and high prevalence of islet autoantibodies for DR3/4 heterozygous and DR4/4 homozygous offspring of parents with Type I diabetes: the German BABYDIAB study. // *Diabetologia*. - 1999. – Vol. 42(6). – P. 671-7.
422. Schiffenbauer J., Williams R.C.J. Genetic influence in rheumatoid arthritis. // *J. Fla. Med. Assoc.* - 1995. – Vol. 82(5). – P. 327-31.
423. Schipper R.F., Koeleman B.P., Bruining G.J., Schreuder G.M., Verduijn W., Vries R.R. Roep B.O. HLA class II associations with Type 1 diabetes mellitus: a multivariate approach. // *Tissue Antigens*. - 2001. – Vol. 57(2). – P. 144-50.
424. Schneider S., Kueffer J.M., Roessli D., Excoffier L. // *Arlequin (ver.1.0): a software environment for the analysis of population genetics data*. Geneva: Genetics and Biometry Lab, 1966.
425. Schubert U., Anton L.C., Gibbs J., Norbury C.C., Yewdell J.W., Bennink J.R. Rapid degradation of a large fraction of newly synthesized proteins by proteasomes. // *Nature*. – 2000. – Vol. 404(6779). – P. 770-4.
426. Schuenke K.W., Cook R.G., Rich R.R. Binding specificity of class II-restricted hepatitis B epitope by DR molecules from responder and nonresponder vaccine recipients. // *Hum. Immunol.* – 1998. – Vol. 59(12). – P. 783-93.

427. Segal S., Hill A.V. Genetic susceptibility to infectious disease. // *Trends Microbiol.* – 2003. – Vol. 11(9). – P. 445-8.
428. Serwold T., Gonzalez F., Kim J., Jacob R., Shastri N. ERAAP customizes peptides for MHC class I molecules in the endoplasmic reticulum. // *Nature.* – 2002. – Vol. 419(6906). – P. 480-3.
429. Shastri N., Schwab S., Serwold T. Producing nature's gene-chips: the generation of peptides for display by MHC class I molecules. // *Annu. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 463-93.
430. Shawkatova I., Fazekasova H., Michalkova D., Martinka E. Association of type diabetes mellitus with HLA alleles. // *Bratisl. Lek. Listy .* - 2000. – Vol. 101(11). – P. 624-5.
431. Shelton A.J., Harger J.H., Dorman J.S., Kuller L.H., LaPorte R.E., Gill T.J. 3rd. Association between familial autoimmune diseases and recurrent spontaneous abortions. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1994. – Vol.32(2). – P.82-7.
432. Shen L., Sigal L.J., Boes M., Rock K.L. Important role of cathepsin S in generating peptides for TAP-independent MHC class I crosspresentation in vivo. // *Immunity.* – 2004. – Vol. 21(2). – P. 155-65.
433. Sherer Y., Tartakover-Matalon S., Blank M., Matsuura E., Shoenfeldt Y. Multiple autoantibodies associated with autoimmune reproductive failure. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2003. – Vol. 20(2). – P.53-7.
434. Silman A.J., Black C. Increased incidence of spontaneous abortion and infertility in women with scleroderma before disease onset: a controlled study. // *Ann. Rheum. Dis.* – 1998. – Vol.47. – P.441- 444.
435. Silva E.M., Fernandes M.I., Galvao L.C., Sawamura R., Donadi E.A. Human leukocyte antigen class II alleles in white Brazilian patients with celiac disease. // *J. Pediatr. Gastroenteriol. Nutr.* - 2000. – Vol. 31(4). – P. 391-4.
436. Silverberg M.S., Mirea L., Bull S.B., Murphy J.E., Steinhart A.H., Greenberg G.R., McLeod R.S., Cohen Z., Wade J.A., Siminovitch K.A. A population-

- and family-based study of Canadian families reveals association of HLA DRB1*0103 with colonic involvement in inflammatory bowel disease. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2003. – Vol. 9(1). – P. 1-9.
437. Sinigaglia F., Guttinger M, Kilgus J, Doran DM, Matile H, Etlinger H, Trzeciak A, Gillessen D, Pink JR. A malaria T-cell epitope recognized in association with most mouse and human MHC class II molecules. // *Nature.* – 1988. – Vol. 336(6201). – P. 778-80.
438. Skarvsag S., Hansen K.E., Holst A., Moen T. Distribution of HLA class II alleles among Scandinavian patients with systemic lupus erythematosus (SLE): an increased risk of SLE among non[DRB1*03, DQA*0501, DQB1*0201] class II homozygotes? // *Tissue Antigens.* - 1992. - Vol. 40(3). – P. 128-33.
439. Sloan V.S., Cameron P., Porter G., Gammon M., Amaya M., Mellins E., Zaller D.M. Mediation by HLA-DM of dissociation of peptides from HLA-DR. // *Nature.* – 1995. – Vol. 375(6534). – P. 802-6.
440. Smyth M.J., Sedgwick J.D. Delayed kinetics of tumor necrosis factor-mediated bystander lysis by peptide-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes. // *Eur. J. Immunol.* – 1998. – Vol. 28. – P. 4162-4169.
441. Snell G.D., Higgins G.F. Alleles at the histocompatibility-2 locus in the mouse as determined by tumor transplantation. // *Genetics.* - 1951. – Vol. 36(3). – P.306.
442. Snell G.D. The genetics of transplantation. // *Ann. N. Y Acad. Sci.* – 1957. – Vol. 69(4). – P.555.
443. Snijders A., Elferink D.G., Geluk A., van Der Zanden A.L., Vos K., Schreuder G.M., Breedveld F.C., de Vries R.R., Zanelli E.H.. An HLA-DRB1-derived peptide associated with protection against rheumatoid arthritis in naturally processed by human APCs. // *J. Immunol.* - 2001. – Vol. 166(8). – P.4987-93.

444. Srinivasappa J., Saegusa J., Prabhakar B.S., Gentry M.K., Buchmeier M.J., Wiktor T.J., Koprowski H., Oldstone M.B., Notkins A.L. Molecular mimicry: frequency of reactivity of monoclonal antiviral antibodies with normal tissues. // *J. Virol.* – 1986. – Vol. 57. – P.397-401.
445. Steck T., van der Ven K., Kwak J. et al. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 haplotypes in aborted fetuses and couples with recurrent spontaneous abortion. // *J.Reprod. Immunol.* 1995. – Vol. 29. – P.95-104.
446. Stephenson M.D. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. // *Fertil. Steril.* – 1996. – Vol.66(1). – P.24-9.
447. Stern L.J., Brown J.H., Jardetzky T.S., Gorga J.C., Urban R.G., Strominger J.L., Wiley D.C. Crystal structure of the human class II MHC protein HLA DR1 complexed with an influenza virus peptide. // *Nature.* – 1994. – Vol. 368(6468). – P. 215-21.
448. Suciufoca N., Nicholson J.F., Reemtsma K., Rubinstein P. The HLA system and the genetics of juvenile diabetes mellitus. // *Diabete Metab.* – 1977. – Vol. 3. - 193-8.
449. Sultmann H., Mayer W.E., Figueroa F., O'Uigin C., Klein J. Organization of Mhc class II B genes in the zebrafish (*Brachydanio rerio*). // *Genomics.* – 1994. – Vol. 23. – P.1-14.
450. Tacchini-Cottier F., Mayer W.E., Begovich A.B., Jones P.P. Inactivation of $E\alpha$ and $E\beta$ expression in inbred and wild mice by multiple distinct mutations, some of which predate speciation within *Mus* species. // *Int. Immunol.* - 1995. – Vol. 7. – P. 1459-71.
451. Takahashi K., Rooney A.P., Nei M. Origins and divergence times of mammalian class II MHC gene clusters. // *J. Hered.* - 2000. – Vol. 91. – P. 198-204.
452. Takahashi M., Ishizaka A., Nakamura H., Kobayashi K., Nakamura M., Namiki M., Sekita T., Okajima S. Specific HLA in pulmonary MAC

- infection in a Japanese population. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol.162(1). - 316-8.
453. Takakuwa K., Higashino M., Ueda H. et al. Significant compatibility does not exist at the HLA-DQB gene locus in couples with unexplained recurrent abortions. // *Am.J.Reprod.Immunol.* – 1992. – Vol. 28. – P.12-16.
454. Templeton A., Fraser C., Thompson B. Infertility – epidemiology and referral practice. // *Hum. Reprod.* - 1991. – Vol.10. – P.1391-1396.
455. Terasaki P.I., Gjertson D.W. // *HLA 1997.-UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California, 1997, 475p.*
456. The ESHRE Carpi Workshop Group. Physiopathological determinants of human infertility.// *Human Reprod Update.* – 2002. – Vol. 8(5). – P.435-447.
- 457 Thio C.L., Carrington M., Marti D., O'Brien S.J., Vlahov D., Nelson K.E., Astemborski J., Thomas D.L. Class II HLA alleles and hepatitis B virus persistence in African Americans. // *J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 179(4). – P.1004-6.
458. Thio C.L., Thomas D.L., Karacki P., Gao X., Marti D., Kaslow R.A., Goedert J.J., Hilgartner M., Strathdee S.A., Duggal P., O'Brien S.J., Astemborski J., Carrington M. Comprehensive analysis of class I and class II HLA antigens and chronic hepatitis B virus infection. // *J.Virol.* – 2003. – Vol. 77(22). – P.12083-7.
459. Thomas M.L., Harger J.H., Wagener D.K., Rabin B.S., Gill T.J. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol.151. – P.1053-1058.
460. Thorsby E. Invited anniversary review: HLA associated diseases. // *Hum. Immunol.* – 1997. – Vol. 53(1). – P. 1-11.
461. Thursz M., Yallop R., Goldin R., Trepo C., Thomas H.C. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The HENCORE group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research. // *Lancet.* – 1999. – Vol.354(9196). – P.2094-5.

462. Tiberti C., Buzzetti R., Anastasi E., Dotta F., Vasta M., Petrone A., Cervoni M., Torresi P., Vecci E., Multari G., Di Mario U. Autoantibody negative new onset type 1 diabetic patients lacking high risk HLA alleles in a Caucasian population: are these type 1b diabetes cases? // *Diabetes Metab. Res. Rev.* - 2000. – Vol. 16(1). – P. 8-14.
463. Tiercy J.-M., Sanchez-Mazas A., Excoffier L., Shi-Isaac X., Jennet M., Mach B., Langaney A. HLA-DR polymorphism in a Senegalese Mandenka population: DNA oligotyping and population genetics of DRB1 specificities. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992. – Vol. 51. – P. 592-608.
464. Tiercy J.-M., Sanchez-Mazas A., Grundschober C., Jeannet M. Caucasian Swiss Normal. // In: *HLA 1997*, Ed. Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. – 1997. - P.249.
465. Todd J.A., Bell J.I., McDevitt H.O. HLA-DQ beta gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. // *Nature.* – 1987. – Vol. 329(6140). – P. 599-604.
466. Toubi E., Shoenfeld Y. Toll-like receptors and their role in the development of autoimmune diseases. // *Autoimmunity.* - 2004. - Vol. 37(3). – P. 183-8.
467. Trabace S., Nicotra M., Cappellacci S., Morellini M., Muttinelli C., Sbracia M., Di Prima M.A., Masala C. HLA-DR and DQ antigens and anticardiolipin antibodies in women with recurrent spontaneous abortions. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1991. – Vol. 26(4). – P. 147-9.
468. Trachtenberg EA, Erlich HA. A review of the role of the human leukocyte antigen (HLA) system as a host immunogenetic factor influencing HIV transmission and course of infection with progression to AIDS. // In: *HIV Molecular Immunology Database*(eds. Korber B et al.) 1-60. Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM, 2001.

469. Trachtenberg EA, Korber B, Sollars C, Kepler TB, Hrabert PT, Hayes E et al. Advantage of rare HLA supertype in HIV disease progression. // *Nat. Med.* - 2003. – Vol .9(7). – P. 928-935.
470. Trousdale J., Barten R., Haude A., Stewart C.A., Beck S. et al. The genomic context of natural killer receptor extended gene families. // *Immunol. Rev.* - 2001. – Vol. 181. – P.20-38.
471. Tsai Y., Thomson G. Selection intensity differences in seven HLA loci in many populations. // In: *Immunobiology of Human MHC. Proceedings of the 13th international histocompatibility workshop and congress.* – 2006. – P.199-201.
472. Tsunoda I., Fujinami R.S. Two models for multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis and Theiler's murine encephalomyelitis virus. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* - 1996. – Vol. 55. – P. 673-686.
473. Tursz A., Rumeau-Rouquette C., Languillat G. Etiological study of low fertility in eastern Gabon. II. Results according to the geographical distribution and the ethnic group.// *Rev Epidemiol. Sante Publique.* – 1977. – Vol. 26(3). – P.259-71.
474. Tuvemo T., Dahlquist G., Frisk G., Blom L., Friman G., Landin-Olsson M., Diderholm H. The Swedish childhood diabetes study III: IgM against coxsackie B viruses in newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetic children – no evidence of increased antibody frequency. // *Diabetologia.* – 1989. – Vol. 32(10). – P. 745-47.
475. Uebel S., Tampe R., Specificity of the proteasome and the TAP transporter. // *Curr. Opin. Immunol.* – 1999. – Vol. 11(2). – P. 203-8.
476. Unanue E.R. Perspective on antigen processing and presentation. // *Immunol Rev.* – 2002. – Vol. 185. – P. 86-102.
477. Undilien D.E., Lie B.A., Thorsby E. HLA complex genes in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. Which genes are involved? // *Trends Genet.* – 2001. - Vol 17(2). – P. 93-100.

478. Valdes A.M., McWeeney S., Thomson G. HLA class II DR-DQ amino acids and insulin-dependent diabetes mellitus: application of the haplotype method. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 60(3). – P. 717-28.
479. Valentino R., Savastano S., Maglio M., Paparo F., Ferrara F., Dorato M., Lombardi G., Troncone R. Markers of potential coeliac in patients with Hashimoto's thyroiditis. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 146. – P.479-83.
480. Van Eden W., de Vries R.R., Mehra N.K., Vaidya M.C., D'Amaro J., van Rood J.J. HLA segregation of tuberculoid leprosy: confirmation of the DR2 marker. // *J. Infect. Dis.* – 1980. – Vol. 141(6). – P.693-701.
481. Van der Ven K., Fimmers R., Engels G., van der Ven H., Krebs D. Evidence for major histocompatibility complex-mediated effects on spermatogenesis in humans. // *Human reproduction.* – 2000. - Vol. 15(1). – P. 189-196.
482. Van Endert P.M., Riganelli D., Greco G., Fleischhauer K., Sidney J., Sette A., Bach J.F. The peptide-binding motif for the human transporter associated with antigen processing. // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 182(6). – P. 1883-95.
483. Veldman C., Stauber A., Wassmuth R., Uter W., Schuler G., Hertl M. Dichotomy of autoreactive Th1 and Th2 cell responses to desmoglein 3 in patients with pemphigus vulgaris (PV) and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles. // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170(1). – P. 635-42.
484. Velazquez C., DiPaolo R., Unanue E.R. Quantitation of lysozyme peptides bound to class II MHC molecules indicates very large differences in levels of presentation. // *J. Immunol.* - 2001. – Vol. 166. – P. 5488-5494.
485. Velickovic Z.M., Delahunt B., Carter J.M. HLA-DRB1 and HLA-DQB1 polymorphisms in Pacific Islands populations. // *Tissue Antigens.* - 2002. – Vol. 59. – P. 397-406.
486. Vidan-Jeras B., Brinovec V., Jurca B., Levicnik Steyinar S., Jeras M., Bohinjec M. The contribution of HLA-Class II antigens in humoral non-

- response and delayed response to HBsAG vaccination. // *Pflugers Arch.* – 2000. – Vol.440(5 Suppl). – R.188-9.
487. Villadangos J.A., Bryant R.A., Deussing J., Driessen C., Lennon-Dumenil A.M. et al. Proteases involved in MHC class II antigen presentation. // *Immunol. Rev.* – 1999. – Vol. 172. – P.109-20.
488. Wagenknecht D.R., Green K.M., McIntyre J. Analyses of HLA DQ alleles in recurrent spontaneous abortion (RSA) couples. // *Am.J.Reprod.Immunol.* – 1997. – Vol. 37. – P.1-6.
489. Wakitani S., Imoto K., Murata N., Toda Y., Ogawa R., Ochi T. The homozygote of HLA-DRB1*0901, not its heterozygote, is associated with rheumatoid arthritis in Japanese. // *Scand. J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 27(5). – P. 381-2.
490. Wallaschofski H., Meyer A., Tuschy U., Lohmann T. HLA-DQA1*0301-associated susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III. // *Horm. Metab. Res.* – 2003. – Vol. 35(2). – P. 120-4.
491. Wang F.S. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection. // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol.9 (4). – P.641-4.
492. Wang C., Tang J., Song W., Lobashevsky E., Wilson C.M., Kaslow R.A. HLA and cytokine gene polymorphism are independently associated with responses to hepatitis B vaccination. // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39(4). – P. 978-88.
493. Watterson G. The homozygosity test of neutrality. // *Genetics.* – 1978. – Vol.88. – P.405-17.
494. Wawrzynowicz-Syczewska M., Underhill J.A., Clare M.A., Boron-Kaczmarek A., McFarlane I.G., Donaldson R.T. HLA class II genotypes associated with chronic hepatitis C virus infection and response to alpha-interferon treatment in Poland. // *Liver.* – 2000. – Vol.20(3). – P.234-9.

495. Weckstein L.N., Patrizio P., Balmaceda J.P. et al. Human leukocyte antigen compatibility and failure to achieve a viable pregnancy with assisted reproductive technology. // *Acta Eur. Fertil.* – 1991. – Vol. 22. – P.103-107.
496. Wedekind C, Furi S. Body odour preferences in men and women: do they aim for specific MHC combinations or simply heterozygosity? // *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 1997. – Vol. 2649(1387). – P.1471-9.
497. Wegner K.M., Kalbe M., Schaschl H., Reusch T.B. Parasites and individual major histocompatibility complex diversity – an optimal choice? // *Microbes Infect.* – 2004. – Vol. 6(12). – P.1110-6.
498. Wenk R.E., Boughman J.A. Inheritance of HLA class I alleles by children of parents who share antigens: a reassessment of genetic and interactive hypotheses. // *Am.J.Hum.Genet.* – 1989. – Vol. 45. – P.A251.
499. Westrom L., Joesoef R., Reynolds G., Hagdu A., Thompson S.E. Pelvic inflammatory disease and fertility: a cohort study of 1844 women with laparoscopic results. // *Sex Tranmit Dis.* – 1992. – Vol.19. – P.185-192.
500. Wilcox A.J., Weinberg C.R., O'Connor J.F. et al. Incidence of early loss of pregnancy. // *N.Engl.J.Med.* – 1988. – Vol.319. – P.189-194.
501. Williams A., Peh C.A., Elliott T. The cell biology of MHC class I antigen presentation. // *Tissue Antigens.* - 2002. – Vol. 59(1). – P. 3-17.
502. Wilson A.G., Clay F.E., Crane A.M., Cork M.J., Duff G.W. Comparative genetic association of human leukocyte antigen class II and tumor necrosis factor-alpha with dermatitis herpetiformis. // *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – Vol. 104(5). – P. 856-8.
503. Wilson C., Tiwana H., Ebringer A. Molecular mimicry between HLA-DR alleles associated with rheumatoid arthritis and *Proteus mirabilis* as the Aetiological basis for autoimmunity. // *Microbes Infect.* - 2000. – Vol. 2(12). – P. 1489-96.
504. Wobst B., Zavazava N., Luszyk D., Lange K., Ussat S., Eggert F., Ferstl R., Muller-Ruchholtz W. Molecular form of soluble HLA in body fluids:

- potential determinants of body odor cues. // *Genetica*. - 1998-99. - Vol.104(3). - P.275-83.
505. Wolner-Hanssen P. Silent pelvic inflammatory disease: is it overstated? // *Obstet Gynecol.* - 1995. - Vol.86. - P.321-324.
506. Woodfield D.G., Perry H., Patel M., Figgins K. Maori New Zealand Normal. //In: *HLA 1997*, Ed.Terasaki P.I., Gjertson D.W. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. - 1997. - P.306.
507. Wordsworth P., Pile K.D., Buckely J.D., Lanchbury J.S., Ollier B., Lathrop M., Bell J.I. HLA heterozygosity contributes to susceptibility to rheumatoid arthritis. // *Am. J. Hum. Genet.* - 1992. - Vol. 51(3). - P. 585-91.
508. Wucherpfenning K.W., Strominger J.L. Molecular mimicry in T-cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T-cell clones specific for myelin basic protein. // *Cell*. - 1995. - Vol. 80. - P. 695-705.
509. Yan G., Schoenfeld D., Penney C., Hurxthal K., Taylor A.E., Faustman D. Identification of premature ovarian failure patients with underlying autoimmunity. // *J. Womens Health Gend. Based Med.* - 2000. - Vol.9(3). - P.275-87.
510. Yamato E., Ikegami H., Kawaguchi Y., Fujisawa T., Hamada Y., Ueda H., Shintani M., Ogihara T. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with autoimmune thyroiditis and rheumatoid arthritis. // *Am. J. Med. Sci.* - 1997. - Vol. 313(1). - P. 64-6.
511. Yamazaki K., Boyse E.A., Mike V., Thlaer H.T., Mathiesen B.J., Abbott J., Boyse J., Zayas Z.A., Thomas L. Control of mating preferences in mice by genes in the major histocompatibility complex. // *J. Exp. Med.* - 1975. - Vol.144. - P.1324-1335.
512. Yasukawa M., Yakushijin Y., Hasegawa H., Miyake M., Hitsumoto Y., Kimura S., Takeuchi N., Fujita S. Expression of perforin and membrane-bound lymphotoxin (tumor necrosis factor-beta) in virus-specific CD4+ human cytotoxic T-cell clones.// *Blood*. - 1993. - Vol. 81. -P.1527-1534.

513. Yin H., Berg A.K., Tuvemo T., Frisk G. Enterovirus RNA is found in peripheral blood mononuclear cells in a majority of type 1 diabetic children at onset. // *Diabetes*. - 2002. – Vol. 51(6). – P. 1964-71.
514. Yoon J.W., Austin M., Onodera T., Notkins A.L. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. // *N. Engl. J. Med.* – 1979. – Vol. 300(21). – P. 1173-79.
515. Yuan G., Shi G., Li Z. Molecular analysis of HLA-DR beta polymorphism in Han nationality patients with rheumatoid arthritis.// *Zhohua Yi Xue Za Zhi*. - 1998. – Vol. 78(3). – P. 172-4.
516. Yuhki N., O'Brien S.J. Nature and origin of polymorphism in feline MHC class II DRA and DRB genes. // *J. Immunol.* – 1997. – Vol.158. – P.2822-2833.
517. Zabriskie J.B. Rheumatic fever: a streptococcal-induced autoimmune disease? // *Pediatr. Ann.* – 1982. – 1Vol. 1. – P.:383-96.
518. Zanelli E., Breedveld F.C., de Vries R.R. HLA class II association with rheumatoid arthritis: facts and interpretations. // *Hum. Immunol.* – 2000. – Vol. 61(12). – P.1254-61.
519. Zavala-Ruiz Z., Strug I., Walker B.D., Norris P.J., Stern L.J. A hairpin turn in a class II MHC bound peptide orients residues outside the binding groove for T cell recognition. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 2004. – Vol. 101(36). – P.13279-84.
520. Zernich D., Purcell A.W., Macdonald W.A., Kjer-Nielsen L., Ely L.K., Laham N. et al. Natural class I polymorphism controls the pathway of antigen presentation and susceptibility to viral evasion. // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 200(1). – P. 13-24.
521. Zetting G., Tanew A., Fischer G., Mayr W., Dudczak R., Weissel M. Autoimmune diseases in vitiligo: do anti-nuclear antibodies decrease thyroid volume? // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. - Vol. 131(2). – p. 347-54.

522. Zhang J., Ai R., Chow F. The polymorphism of HLA-DR and TNF B loci in northern Chinese Han nationality and susceptibility to systemic lupus erythematosus. // *Chin. Med. Sci. J.* – 1997. – Vol. 12(2). – P.107-10.
523. Zhu Y., Rudensky A.Y., Corper A.L., Teyton L., Wilson I.A. Crystal structure of MHC class II I-Ab in complex with a human CLIP peptide: prediction of an I-Ab peptide-binding motif. // *J. Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 326(4). – P. 1157-74.
524. Ziegler A., Dohr G., Uchanska-Ziegler B. Possible roles for products of polymorphic MHC and linked olfactory receptor genes during selection processes in reproduction. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2002. – Vol.48(1). – P.34-42.
525. Zinkernagel R.M., Doherty P.C. Immunological surveillance against altered self components by sensitized T lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. // *Nature.* – 1974. – Vol.251. – P.547-548.