

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.24-002.5-092:612.6.05]-07

Р. П. Селицкая, М. Н. Болдырева, И. А. Гуськова, А. А. Родин, Е. А. Сытин,
С. Г. Руднев**О ПОЛИМОРФИЗМЕ DRB1-ЛОКУСА СИСТЕМЫ HLA
И ВОСПРИИМЧИВОСТИ К ТУБЕРКУЛЕЗУ**НИИ фтизиопульмонологии ММА имени И. М. Сеченова, Москва, 127994, ул. Достоевского,
д. 4; ГИЦ "Институт иммунологии ФМБА России", Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 24,
корп. 2; Институт вычислительной математики РАН, Москва, 119333, ул. Губкина, д. 8

На основе сравнительного анализа результатов ДНК-типирования низкого разрешения у 80 больных туберкулезом легких (ТБЛ) и 300 здоровых доноров крови описаны HLA-DRB1-маркеры наследственной предрасположенности к развитию заболевания. Обнаружено, что аллельная группа DRB1*13 ассоциирована с восприимчивостью, а DRB1*11 — с устойчивостью к ТБЛ. С повышенным риском неэффективной терапии при ТБЛ у русских москвичей значимо ассоциирована аллельная группа DRB1*13, а у представителей смешанной группы национальностей Северного Кавказа — DRB1*15. Выявлены значимые ассоциации отдельных DRB1-генотипов с чувствительностью к туберкулезной инфекции (04/15, 04/16, 11/17 и 13/15 для русской популяции; 08/17, 13/15, 17/17 для представителей Северного Кавказа).

Ключевые слова: *туберкулез, система HLA, полиморфизм.*

Selitskaya R.P., Boldyreva M.N., Guskova I.A., Rodin A.A., Sytin E.A., Rudnev S.G.

ON POLYMORPHISM OF THE HLA-DRB1 LOCUS AND SUSCEPTIBILITY TO TUBERCULOSIS

Comparative analysis of the results of low-resolution DNA typing in 80 patients with pulmonary tuberculosis and 300 healthy blood donors provided a basis for the description of HLA-DRB1 markers of hereditary predisposition to this disease. It was shown that DRB1*13 allelic group is associated with susceptibility to this pathology and DRB1*11 group with resistance to tuberculosis. Also, the DRB1*13 allelic group is significantly associated with the risk of poor efficiency of therapy of pulmonary tuberculosis in ethnically Russian residents of Moscow. Similar association was documented for the DRB1*15 group in a mixed population of the Northern Caucasus. Significant associations with tuberculosis infection were established for selected DRB1 genotypes (04/15, 04/16, 11/17, and 13/15 in the Russian population and 08/17, 13/15, 17/17 for the North Caucasian population).

Key words: *tuberculosis, HLA, polymorphism.*

Введение

Несмотря на предпринимаемые усилия, туберкулез является одной из самых распространенных инфекций в мире. По данным ВОЗ, почти треть населения Земли инфицирована микобактериями туберкулеза, причем подавляющее большинство инфицированных имеют латентную, неактивную форму инфекции, из которой ежегодно около 9—9,5 млн переходят в фазу активности. В 2007 г. смертность от туберкулеза составила 1,3 млн человек, кроме того, зарегистрировано 456 тыс. случаев гибели вновь выявленных больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией [13]. Россия входит в число 20 стран, несущих наибольшее бремя туберкулеза. Период с 2001 по 2008 г. характеризуется стабилизацией отдельных показателей распространенности туберкулеза и организации противотуберкулезной помощи населению России, однако в целом ситуация с туберкулезом продолжает оставаться напряженной. Отмечаются увеличение доли распространенных, тяжелых форм заболевания, снижение эффективности проводимой терапии и рост лекарственной устойчивости микобактерий практически ко всем имеющимся в распоряжении фтизиатров противотуберкулезным препаратам [10].

Способность организма противостоять бактериальной агрессии находится под генетическим контролем со стороны HLA. HLA обеспечивает регуляцию иммунной системы и осуществляет физиологические функции — контроль и регуляцию взаимодействия клеток организма, распознавание измененных собственных и чужеродных клеток, запускает и реализует иммунный ответ против носителей генетической чужеродности, осуществляет позитивную и негативную селекцию Т-лимфоцитов, контролирует процессинг и презентацию иммунодоминантных пептидов, обеспечивает генетическое разнообразие и выживание человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии [8]. Наиболее интересна область HLA-D, кодирующая антигены II класса, где имеется HLA-DRB1-локус, ответственный за направленность адаптивного иммунитета и участвующий в специфическом распознавании доминантного иммунного эпитопа, представлении его хелперным Т-лимфоцитам.

Генетические маркеры восприимчивости и резистентности к туберкулезу из области HLA-D, которые выделены в исследованиях разных авторов, проведенных в ряде стран мира, суммированы в табл. 1. Данные демонстрируют зависимость маркеров от этнической принадлежности обследованных. В целом с повышенной восприимчивостью к туберкулезу чаще ассоциированы аллели и аллельные группы, соответствующие серологическим специфичностям DR2 и DR6, а с резистентностью — DR5.

Селицкая Раиса Петровна — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова.

Таблица 1

HLA-маркеры восприимчивости и устойчивости к ТБЛ

DR-специфичность		Размер выборки		Страна	Источ-ник дан-ных
чувствительные	устойчивые	больные	здоровые		
DR2	—	153	289	Индия	[17]
DRB1*1501	DPB1*04	126	87	"	[18]
DQB1*0601	—			"	[19]
DRB1*02	—			"	[20]
DRB1*1501	—	72	36	"	[20]
DRB1*07	DQA1*0301	40	100	Иран	[11]
DQA1*0101	DQA1*0501				
DRB1*15	DRB1*11	74	90	Китай	[21]
DRB1*0803 (n.s.)	—	160	200	Корея	[15]
DQB1*603	—				
DRB1*16	DRB1*13	31	58	Польша	[12]
DRB1*13(6)	—	60	96	Россия, Тыва	[5]
DRB1*14 (6)	—				
DR2	DR3			Россия	[9]
DRB1*04	DRB1*11	147	209	Сирия	[14]

Примечание. n.s. — различия незначимые. Здесь и в табл. 2—3: в скобках указан серологический эквивалент.

Многообразие и сложность процессов взаимодействия микобактерий и организма хозяина, механизмов их генетического регулирования диктуют необходимость дальнейшей разработки и расширения представлений о роли наследственных факторов в патогенезе туберкулеза. Цель работы — анализ связи полиморфизма DRB1-локуса системы HLA с восприимчивостью к туберкулезу и эффективностью его лечения на основе сравнительного анализа результатов ДНК-типирования в группах больных туберкулезом легких (ТБЛ) и практически здоровых взрослых москвичей.

Материалы и методы. Обследованы 80 больных ТБЛ, находившихся на стационарном лечении в НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова. Пациентов разделили на четыре группы в соответствии с этнической принадлежностью и по показателем эффективности терапии. Группы А ($n = 37$) и В ($n = 14$) составили больные ТБЛ русские, группы С ($n = 22$) и D ($n = 7$) — пациенты с ТБЛ, относящиеся к северокавказской популяции. В группы А и С вошли больные с эффективным лечением ТБЛ, в группы В и D — с малоэффективным.

Для сравнения использовали результаты типирования 300 практически здоровых людей (контроль) — представителей русского этноса, проживающих в Москве [1].

Геномную ДНК выделяли из периферической крови методом высаливания по стандартной процедуре [16]. Типирование HLA DRB1-гена проводили методом мультипраймерной амплификации сиквенс-специфическими праймерами на основе полимеразно-цепной реакции [7] на уровне групп аллелей, соответствующих серологическим специфичностям. Для типирования использовали наборы праймеров HLA-ДНК-Тех (НПФ "ДНК-Технология", Россия). Реакцию амплификации проводили на амплификаторе "Терцик" (НПФ "ДНК-Технология") по программам, рекомендованным производителем набора. Детекцию продуктов амплификации осуществляли с помощью электрофореза в 3% агарозном геле.

Межгрупповые различия частотных распределений аллельных групп и DRB1-генотипов определяли путем анализа таблиц сопряженности с использованием компьютерной программы Irgene 1.0, специально разработанной для этих целей на языке программирования C-shagr.net в среде разработки Microsoft Visual Studio 2005 [6]. Значимость различий оценивали, вычисляя показатели относительного риска (ОР) методом Вулфа—Холдейна и χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность [22, 23]. Выраженность связей между признаками определяли по ко-

эффициенту ассоциации Юла (k_d), интерпретируя его в шкале Чеддока [2, 4].

Результаты. Частотные распределения аллельных групп DRB1-гена у больных ТБЛ и в группе здоровых лиц представлены в табл. 2.

В контрольной группе преобладали специфичности, относящиеся к аллельным группам 7, 11, 13 и 15. У больных ТБЛ частота встречаемости специфичности 1, 3, 4, 8 и 13 была в среднем выше, чем в контроле, что указывает на возможную ассоциацию с восприимчивостью к ТБЛ. Вместе с тем в каждой из рассматриваемых групп больных аллельная группа DRB1*11 встречается реже, чем в группе здоровых лиц, что указывает на возможную связь с повышенной устойчивостью к ТБЛ.

Расчет доверительных интервалов для величин ОР при сравнении таковых в контрольной группе ($n = 300$) и общей выборке больных ТБЛ ($A + B + C + D$; $n = 80$) выявил значимое увеличение частоты встречаемости аллельной группы DRB1*13 (ОР = 1,57; 95% CI = (1,01; 2,46)) и значимое снижение — DRB1*11 (ОР = 0,49; 95% CI = (0,26; 0,92)) у пациентов с ТБЛ (табл. 3).

Значимо повышенной частота встречаемости аллельной группы DRB1*13 при внутриэтническом сравнении таковой с группой контроля оказалась только у больных ТБЛ русских с малоэффективным лечением (В; $n = 14$). При сопоставлении с контрольной группой общей выборки больных ТБЛ русских ($A + B$; $n = 51$) и группы больных ТБЛ русских с проведенной эффективной терапией (А; $n = 37$) не выявили значимых различий полиморфизмов аллельных групп (см. табл. 2, 3).

Значимое повышение частоты встречаемости аллельной группы DRB1*13 было также установлено при попарных сравнениях контрольной группы с общей выборкой представителей северокавказской популяции ($C + D$; $n = 29$) и группой больных ТБЛ с эффективным лечением (С; $n = 22$) (см. табл. 2). У пациентов с малоэффективной терапией значимо повышенной по сравнению с таковой в контроле оказалась частота аллельной группы

Таблица 2

Частота аллелей DRB1-гена в обследованных группах

DRB1-специфичность	Контроль	Больные ТБЛ (A+B+C+D)	Больные ТБЛ, русские			Больные ТБЛ, северокавказцы		
			А	В	A+B	С	D	C+D
01	0,095	0,118	0,162	0,107	0,147	0,090	—	0,069
03(17)	0,075	0,106	0,108	0,107	0,107	0,090	0,142	0,103
04	0,115	0,131	0,121	0,107	0,117	0,159	0,142	0,155
07	0,143	0,093	0,081	0,142	0,098	0,113	—	0,086
08	0,018	0,037	0,040	0,071	0,049	0,022	—	0,017
09	0,006	—	—	—	—	—	—	—
10	0,013	0,012	0,013	—	0,009	0,022	—	0,017
11(5)	0,141	0,075*	0,094	0,035	0,078	0,068	0,071	0,069
12(5)	0,028	0,031	0,054	—	0,039	0,022	—	0,017
13(6)	0,141	0,206*	0,121	0,285*	0,166	0,272*	0,285	0,275*
14(6)	0,023	0,006	0,013	—	0,009	—	—	—
15(2)	0,131	0,137	0,121	0,107	0,117	0,113	0,357*	0,172
16(2)	0,066	0,043	0,067	0,035	0,058	0,022	—	0,017

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * — значимые различия по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Таблица 3

Величина ОР развития ТБЛ и границ доверительных интервалов для различных аллелей DRB1-гена

DRB1-специфичность	Величина ОР и границы 95% доверительного интервала		
	контроль — больные ТБЛ, общая выборка (A+B+C+D)	контроль — больные ТБЛ, русские (A+B)	контроль — больные ТБЛ, северокавказская популяция (C+D)
01	1,28 (0,74—2,23)	1,64 (0,89—3,03)	0,71 (0,25—2,02)
03(17)	1,47 (0,81—2,64)	1,49 (0,74—2,99)	1,42 (0,58—3,49)
04	1,16 (0,69—1,96)	1,03 (0,53—1,97)	1,41 (0,67—3,00)
07	0,62 (0,35—1,10)	0,65 (0,33—1,30)	0,56 (0,22—1,45)
08	2,09 (0,76—5,73)	2,76 (0,94—8,12)	0,94 (0,12—7,41)
09	0,41 (0,02—7,71)	0,65 (0,03—12,1)	1,13 (0,06—21,3)
10	0,94 (0,20—4,46)	0,73 (0,09—5,92)	1,30 (0,16—10,6)
11(5)	0,49* (0,26—0,92)	0,52 (0,24—1,10)	0,45 (0,16—1,27)
12(5)	1,11 (0,40—3,05)	1,40 (0,46—4,25)	0,60 (0,08—4,60)
13(6)	1,57* (1,01—2,46)	1,21 (0,69—2,14)	2,31* (1,24—4,29)
14(6)	0,26 (0,03—2,02)	0,41 (0,05—3,19)	0,35 (0,02—5,87)
15(2)	1,05 (0,63—1,75)	0,88 (0,46—1,68)	1,37 (0,67—2,83)
16(2)	0,64 (0,28—1,46)	0,88 (0,36—2,12)	0,25 (0,03—1,82)

DRB1*15 (D; $n = 7$). С учетом межэтнических различий генетических полиморфизмов неясно, связано ли указанное различие с повышенной восприимчивостью к ТБЛ или повышенной частотой встречаемости аллельных групп DRB1*13 и DRB1*15 у народов Северного Кавказа по сравнению с русским этносом.

При анализе частотных распределений DRB1-генотипов четыре пары аллельных групп (04/15; 04/16; 11/17; 13/15) в общей выборке больных ТБЛ (A + B + C + D, $n = 80$) по сравнению с аналогичными показателями в контроле встречались значимо чаще (табл. 4). При анализе четырехпольной таблицы сопряженности, для которой эти генотипы были объединены в одну группу, выявили наличие заметной силы связи ($k_a = 0,63$) между изучаемыми признаками по шкале Чеддока. Связь между гомозиготностью по DRB1 и восприимчивостью к ТБЛ отсутствовала.

При сопоставлении групп практически здоровых ($n = 300$) и больных ТБЛ представителей русского этноса (A + B; $n = 51$) выявили значимые ассоциации четырех DRB1-генотипов (01/12; 04/15; 04/16; 11/17) с повышенной восприимчивостью к ТБЛ. Результаты анализа четырехпольной таблицы сопряженности, в которой указанные аллельные пары были объединены в одну группу, показали наличие сильной зависимости ($k_a = 0,82$) восприимчивости к ТБЛ от DRB1-генотипа. Имелась умеренная ($k_a = -0,35$), но не достоверная (95%CI = (0,17; 1,4)) отрицательная связь гомозиготности по DRB1 с восприимчивостью.

В группе больных ТБЛ представителей народов Северного Кавказа (C + D; $n = 29$) выделили три генотипа, частота встречаемости которых по сравнению с таковой в контрольной группе значимо повышена (08/17; 13/15; 17/17). Имелась слабая положительная, но недостоверная связь между гомозиготностью по DRB1 и восприимчивостью к ТБЛ (ОР = 1,8; 95%CI = (0,73; 4,47), $k_a = 0,29$).

Значимых различий между частотными распределениями DRB1-генотипов в группах пациентов с ТБЛ русских ($n = 51$) и в северокавказской группе

($n = 29$) не выявили. Частота встречаемости аллельной группы DRB1*13 у последних была умеренно повышенной ($k_a = 0,31$; ОР = 1,9; 95%CI = (0,88; 4,14)), различия оказались значимы по критерию χ^2 ($p = 0,04$).

В группе больных ТБЛ русских с малоэффективной терапией (B; $n = 14$) достоверно чаще по сравнению с группой пациентов с эффективным лечением ($n = 37$) (ОР = 3,32; 95%CI = (1,1; 10,02); $k_a = 0,54$; $\chi^2 = 0,05$) встречался аллельный вариант DRB1*13. Достоверных различий между частотными распределениями DRB1-генотипов, так же как и различий по гомозиготности ($k_a = 0,07$), не установили.

В северокавказской группе больных ТБЛ с эффективной терапией ($n = 22$) и группе с неэффективным лечением ($n = 7$) достоверных различий по распределению аллелей, DRB1-генотипов и по частоте встречаемости гомозигот не выявили.

Обсуждение

По мнению В. И. Литвинова и соавт. [3], о важной роли генетических факторов в восприимчивости к ТБЛ у человека свидетельствует прежде всего то, что при чрезвычайно высокой инфицированности *M. tuberculosis* заболевание развивается лишь в малой части популяции. Другим свидетельством являются различный уровень восприимчивости к ТБЛ разных этнических групп и характер наследования восприимчивости и резистентности к ТБЛ в семьях с множественными случаями данного заболевания. Это положение обосновывается и повышенной конкордантностью клинически выраженного ТБЛ у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными.

Полученные нами данные подтверждают положение о том, что DRB1-ген является активным участником патогенеза туберкулезного процесса. По результатам сопоставления результатов ДНК-типирования в группах больных ТБЛ и здоровых взрослых москвичей аллельная группа DRB1*13 ассоциирована с восприимчивостью, а DRB1*11 — с устойчивостью к ТБЛ. С повышенным риском неэффективной терапии при ТБЛ значимо ассоциировано наличие аллельной группы DRB1*13 у русских москвичей и DRB1*15 у представителей северокавказской популяции.

Таблица 4

Величина ОР и границы доверительных интервалов для DRB1-генотипов, ассоциированных с повышенной восприимчивостью к ТБЛ

DRB1-генотип	Величина ОР и границы 95% доверительного интервала		
	контроль — больные ТБЛ, общая выборка (A+B+C+D)	контроль — больные ТБЛ русские (A+B)	контроль — больные ТБЛ, северокавказская популяция (C+D)
01/12	7,67 (0,69—85,7)	12,2* (1,09—137)	3,38 (0,13—84,9)
04/15	5,21* (1,14—23,8)	6,19* (1,21—31,5)	3,54 (0,36—35,3)
04/16	11,7* (1,20—113)	12,2* (1,09—137)	10,68 (0,65—175)
08/17	11,3 (0,46—281)	5,83 (0,11—297)	31,6* (1,26—794)
11/17	5,21* (1,14—23,8)	8,43* (1,83—38,8)	1,44 (0,07—28,6)
13/15	2,65* (1,19—5,92)	2,22 (0,83—5,93)	3,47* (1,18—10,2)
17/17	5,81 (0,95—35,4)	2,98 (0,27—33,5)	11,0* (1,49—81,5)

рокавказской популяции. У всех обследованных групп пациентов с ТБЛ выявили значимые ассоциации отдельных DRB1-генотипов с восприимчивостью к ТБЛ (04/15, 04/16, 11/17 и 13/15 для русской популяции; 08/17, 13/15, 17/17 для северокавказской).

Идентификация генов и их аллелей, от экспрессии которых зависит чувствительность или устойчивость к ТБЛ, способствует лучшему пониманию механизмов иммунной защиты и развития патологического процесса и может служить основой для своевременной оценки возможностей макроорганизма, характера течения заболевания, подбора терапевтических и профилактических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырева М. Н., Алексеев Л. П., Хаитов Р. М. и др. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. I. Русские // Иммунология. — 2005. — № 5. С. 260—267.
2. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — Л., 1973.
3. Литвинов В. И., Айт А. С., Еремеев В. В., Лядова И. В. Иммунология и иммуногенетика // Фтизиатрия: Национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. — М., 2007. — С. 104—111.
4. Медик В. А., Токмачев М. С., Фишман Б. Б. Статистика в медицине и биологии. Т. 1: Теоретическая статистика. — М., 2000.
5. Поспелов Л. Е., Матракишин А. Г., Маленко А. Ф. и др. Генетические маркеры системы HLA, ассоциирующиеся с заболеванием туберкулезом в Барум-Хемчикском районе республики Тыва // Пробл. туб. — 2007. — № 6. — С. 62—64.
6. Сытин Е. А. Irgene 1.0 — интерфейс и программа для анализа популяционно-генетических данных в иммунологии // Сборник статей молодых ученых факультета ВМК МГУ им. М. В. Ломоносова. — М., 2009. — Вып. 6. — С. 163—167.
7. Трофимов Д. Ю. Разработка метода мультипраймерной ПЦР для типирования генов HLA II класса: Дис. ... канд. биол. наук. — М., 1996.
8. Хаитов Р. М., Алексеев Л. П. Предназначение иммунной системы: выполнение физиологических функций, обеспечивающих генетическое постоянство внутренней среды организма // Физиол. и патол. иммун. сист. — 2004. — № 8. — С. 3—14.

9. Чуканова В. П., Сергеев А. С., Поспелов Л. Е., Собкин А. Л. Эпидемиологический и иммунологический анализ взаимосвязи туберкулеза и сахарного диабета // Пробл. туб. — 2000. — № 4. — С. 11—14.
10. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2007 году. — М., 2008.
11. Amirzargar A. A., Yalda A., Hajabolbaghi M. et al. The association of HLA-DRB1, DQA1, DQB1 alleles and haplotype frequency in Iranian patients with pulmonary tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2004. — Vol. 8, N 8. — P. 1017—1021.
12. Dubaniewicz A., Lewko B., Moszkowska G. et al. Molecular subtypes of the HLA-DR antigens in pulmonary tuberculosis // Int. J. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 4, N 3. — P. 129—133.
13. Global Tuberculosis Control 2009: Epidemiology, Strategy, Financing: WHO Report 2009. — Geneva, 2009.
14. Harfouch-Hammoud E. I., Daher N. A. Susceptibility to and severity of tuberculosis is genetically controlled by human leukocyte antigens // Saudi Med. J. — 2008. — Vol. 29, N 11. — P. 1625—1629.
15. Kim H. S., Park M. H., Song E. Y. et al. Association of HLA-DR and HLA-DQ genes with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Koreans: preliminary evidence of associations with drug resistance, disease severity, and disease reoccurrence // Hum. Immunol. — 2005. — Vol. 66, N 10. — P. 1074—1081.
16. 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.
17. Rajalingam R., Mehra N. K., Jain R. C. et al. Polymerase chain reaction-based sequence-specific oligonucleotide hybridization analysis of HLA class II antigens in pulmonary tuberculosis: relevance to chemotherapy and disease severity // J. Infect. Dis. — 1996. — Vol. 173, N 3. — P. 669—676.
18. Ravikumar M., Dheenadhayalan V., Rajaram K. et al. Associations of HLA-DRB1, DQB1 and DPB1 alleles with pulmonary tuberculosis in south India // Tuberc. Lung Dis. — 1999. — Vol. 79, N 5. — P. 309—317.
19. Shanmugalakshmi S., Pitchappan R. M. Genetic basis of tuberculosis susceptibility in India // Indian J. Pediatr. — 2002. — Vol. 69, Suppl. 1. — P. 25—28.
20. Sriram U., Selvaraj P., Kurian S. M. et al. HLA-DR2 subtypes & immune responses in pulmonary tuberculosis // Indian J. Med. Res. — Vol. 113. — P. 117—124.
21. Wang J., Song C., Wang S. Association of HLA-DRB1 genes with pulmonary tuberculosis // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. — 2001. — Vol. 24, N 5. — P. 302—305.
22. Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease // Ann. Hum. Genet. — 1955. — Vol. 19. — P. 251—253.
23. Yates F. Contingency tables involving small numbers and the χ^2 test // Suppl. J. Roy. Statist. Soc. — 1934. — Vol. 1. — P. 217.

Поступила 03.07.09

КЛЕТочная ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.153.922-008.61-092:612.017.11-092.9

О. М. Перминова, Н. Н. Вольский, О. Т. Кудяева, Е. В. Гойман, В. А. Козлов

ДИСЛИПИДЕМИЯ И TH1/TH2-СОТНОШЕНИЕ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ "ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА"

НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск, 630099, ул. Ядринцевская, 14

Показано, что Th2-зависимый вариант развития хронической реакции "трансплантат против хозяина" ассоциирован с возникновением выраженной гиперхолестеринемии, появляющейся одновременно с формированием аутоиммунного иммунокомплексного гломерулонефрита. В то же время развитие этого процесса на фоне гиперлипидемии, индуцированной введением животным полксамера 407, характеризуется значимым сдвигом в сторону преобладания Th1-зависимого варианта развития болезни. Обсуждается возможность участия в этих процессах изменений уровня оксистеролов в клетках и степени активации ядерных гормональных рецепторов.

Ключевые слова: реакция трансплантат-против-хозяина, Th1-клетки, Th2-клетки, липидный обмен