

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.379-008.64-092:612.118.221.2:612.112]-07:575

М. Н. Болдырева, Р. М. Хаитов, И. И. Дедов, О. В. Богатова,
И. А. Гуськова, Т. Э. Янкевич, А. В. Зипов, И. В. Осокина, И. В. Евсеева,
Л. Л. Ганичева, М. Н. Кашенин, Л. П. Алексеев

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМ HLA-АССОЦИИРОВАННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К САХАРНОМУ ДИАБЕТУ 1-ГО ТИПА. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ

Эндокринологический научный центр РАМН, ГНЦ РФ — Институт иммунологии ФМБА, Москва

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) — одно из наиболее широко распространенных и наиболее изученных мультифакториальных 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. [12, 14]. Однако наибольшее значение из известных генетических маркеров СД1 имеют гены, расположенные в области главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) на хромосоме 6p21.3 (IDDM1) [12, 14]. В 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 [12, 14].

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 прошлого века были установлены ассоциации предрасположенности к развитию СД1 с антигенами, т. е. с белковыми продуктами генов, I класса — HLA-B8 и HLA-B15 [13, 29, 50]. В 1978 г. впервые была выявлена ассоциация между предрасположенностью к СД1 и HLA-антигеном класса II — HLA-DR3 [39, 40, 42]. 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 по изучению роли различных аллелей генов HLA класса II (DRB1, DQA1, DQB1) и их сочетаний в развитии СД1, проведенные в 90-е годы, привели ряд исследователей к точке зрения, согласно которой основное значение в предрасположенности и устойчивости к СД1 имеют аллели локуса HLA-DQ, при этом предполагалось, что аллели локуса HLA-DR реализуют

свою активность за счет неравновесного сцепления с локусом DQ [3]. Однако уже в 2000 г. 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 в отношении диабета [37]. Таким образом, в настоящее время господствует точка зрения, согласно которой основная роль в генетической предрасположенности среди генов HLA класса II принадлежит генам DRB1 [11, 25, 43].

Совместные исследования, проводившиеся в рамках программы XII Международного рабочего совещания (2002 г.) и конференции по изучению HLA, позволили установить, что в отношении ассоциаций между HLA и СД1 имеются выраженные межэтнические различия. Это стало возможным благодаря тому, что в данной программе сотрудничали коллективы ученых более чем из 50 стран (в том числе из России), обследовавшие 86 популяций, относящихся к европеоидной, монголоидной и негроидной расам [10]. В наших исследованиях, которые были частью целевых международных программ по изучению HLA на различных популяционных группах России и СНГ [1, 2, 8], впервые было установлено, что различия ассоциаций генов HLA класса II не только могут быть междурасовыми и межэтническими, но проявляться и на внутриэтническом уровне [22]. Таким образом, в результате многолетней работы были накоплены данные по HLA-типированию больных СД1 и здоровых лиц из разных популяционных групп, населяющих Россию и СНГ, разнообразных по этнической принадлежности и однотипно исследованных, которые мы сочли интересным проанализировать в целом.

Материалы и методы. Обследовано 11 популяционных групп больных СД1 и соответствующие им контрольные группы, составленные из случайным образом отобранных здоровых на момент исследования лиц разной расовой принадлежности (табл. 1): к европеоидам относятся русские, татары, мари, удмурты; к монголоидам — тувинцы, калмыки и буряты; узбеки принадлежат к смешанному евромонголоидному типу.

Геномную ДНК выделяли из периферической крови методом высаливания по стандартной процедуре [27]. HLA-типирование гена DRB1 проводили методом мультипраймерной амплификации сиквенс-специфическими праймерами на основе ПЦР [5] на уровне групп аллелей (соответствующих серологическим специфичностям). Для типирования гена HLA класса II (DRB1) использовали наборы "HLA-ДНК-Тех" (фирма "НПФ ДНК-Технология", Россия). Реакцию амплификации проводи-

Таблица 1

Численный состав обследованных групп

№ п/п	Популяция	Больные СД1	Контроль
1	Русские (Москва)	79	300
2	Русские (Архангельск)	48	81
3	Русские (Вологда)	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

ли на амплификаторе "Терцик" ("НПФ ДНК-Технология") по программам, рекомендованным производителями набора. Детекцию продуктов амплификации проводили с помощью электрофореза в 3% агарозном геле.

Относительный риск (ОР) вычисляли по формуле В. Woolf [4]. Статистическую достоверность определяли по точному двустороннему критерию Фишера без корректировки на количество аллелей.

Результаты и обсуждение. В табл. 2 представлены данные об ассоциации различных вариантов гена DRB1 с предрасположенностью или устойчивостью к развитию СД1 в разных этнических группах. Об уровне ассоциаций можно судить по величине ОР заболевания и достоверности вычисленных показателей. Значения ОР больше 1 свидетельствуют о том, что конкретная DRB1-специфичность ассоциирована с развитием СД1, и чем больше показатель, тем более выражена степень ассоциации. Значения ОР меньше 1 свидетельствуют об ассоциации с устойчивостью к развитию СД1, и чем меньше этот показатель, тем сильнее выражена ассоциация вариантов гена DRB1 с устойчивостью к СД1.

Основными HLA-"маркерами" предрасположенности к СД1 в большинстве обследованных по-

пуляционных 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 ОР развития заболевания при наличии в генотипе указанных "маркеров" колебались от 2 до 9, причем у русских из Москвы и Архангельска, а также у удмуртов большее значение ОР было для DRB1 *04. У русских из Удмуртии и Вологды, а также у татар значения ОР для DRB1 *03 и *04 были приблизительно равны. Среди мари и узбеков большее значение ОР было отмечено для DRB1 *03. У представителей монголоидных популяций, тувинцев, калмыков и бурят было выявлено только по одной 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.

Представленные результаты (см. табл. 2), свидетельствующие о том, что наиболее частыми "маркерами" СД1 среди самых разных популяций являются специфичности DRB1 *03 и 04, но могут также быть и другие варианты DRB1-"маркеров", например DRB1 *08 и *09, совпадают с данными других исследователей, опубликованными за последние годы (табл. 4).

Помимо DRB1-специфичностей, ассоциированных с развитием СД1, у обследованных популяционных групп нами был также выявлен ряд DRB1-специфичностей, ассоциированных с устойчивостью к развитию СД1. В качестве "протективных" мы установили 5 DRB1-специфичностей: *07, *11, *13, *15 и *16. DRB1*07 был "протектором" СД1 для русских из Москвы, Архангельска и Вологды, а также у татар и удмуртов; DRB1*11 — для русских из Москвы, Вологды и Удмуртии, а также для удмуртов и узбеков; DRB1*13 — для всех обследованных групп русских, а также для татар, ма-

Таблица 2

ОР развития СД1 в разных популяционных группах

DRB1-специфичность	Русские				Татары	Мари	Удмурты	Узбеки	Тувинцы	Калмыки	Буряты
	Москва	Архангельск	Вологда	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	0,2***	0,39*	0,17***	—	0,35***	—	0,39**	—	—	—	—
08	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
09	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4,39*	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	0,16***	—	0,21**	0,15***	—	—	0,34*	0,24**	—	—	—
12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	0,32***	0,29*	0,26***	0,3**	0,31***	0,16*	—	0,14***	—	—	—
14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15	0,08***	0,04***	0,04***	0,17***	0,36**	0,15*	0,16***	0,07***	—	—	—
16	0,27**	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 3 одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,001$.

ОР развития СД1 или устойчивости к нему при разных вариантах DRB1-генотипов

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

Примечание. X — любая DRB1-специфичность, за исключением DRB1*03 и DRB1*04. н. д. — недостоверно.

ри и узбеков; DRB1*15 — для всех исследованных групп, кроме калмыков, тувинцев и бурят, для которых не было обнаружено ни одного "протектора", вероятно, из-за малочисленности обследованных групп, связанной с низкой заболеваемостью СД1 в них. В качестве "протектора" специфичность DRB1*16 была обнаружена только у русских из Москвы. Согласно данным литературы (табл. 5), разнообразие протекторных вариантов гена DRB1 выявляется как в разных группах, так и внутри одних и тех же популяционных групп, что полностью совпадает с данными, полученными в наших исследованиях (см. табл. 2).

Если проанализировать влияние генотипа, т. е. сочетания двух DRB1-специфичностей, на развитие СД1 (табл. 3), 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, для русских из Архангельска и Удмуртии большее значение имеет генотип DRB1*04/*04, для большинства других популяционных групп — DRB1*03/*04, только для узбеков — DRB1*03/*03.

Наличие в генотипе только одного из указанных "маркеров" значительно уменьшает вероятность заболевания (см. табл. 3), а у узбеков при наличии ге-

нотипа DRB1*04/X ОР 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 (см. табл. 3).

В исследованиях, посвященных иммуногенетике СД1, опубликованных в последние годы, в ряде случаев представлены данные не только о конкретных HLA-специфичностях, но и о DRB1-генотипах, ассоциированных с развитием СД1 (см. табл. 4) или, наоборот, с устойчивостью к нему (см. табл. 5, [50]). Следует также отметить, что, по данным разных авторов, сочетания DRB1-"маркеров" в генотипе могут быть разными, даже в пределах одной популяционной группы (см. табл. 4) [11, 45].

Кроме того, сравнение вариантов HLA-DRB1-"маркеров" развития СД1, по данным литературы (см. табл. 4), а также по нашим собственным результатам (см. табл. 2) с HLA-"маркерами" других заболеваний, в патогенезе которых, как установлено, главную роль играет аутоиммунный процесс, в разных популяционных группах (табл. 6) позволило нам 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. Указанная группа специфичностей была обозначена нами как "маркер" аутоиммунного процесса.

Остальные варианты гена DRB1, а именно — *07, *11, *12, *13, *14, *15, *16, по данным разных авторов (см. табл. 5) и в соответствии с нашими собственными результатами (см. табл. 2), ассоциированные с устойчивостью к СД1, мы обозначили как "не маркер".

Таблица 4

DRB1-маркеры СД1 (по данным литературы)

DRB1-специфичность/генотип	Популяционная принадлежность	Источник информации
DR3	Испанцы	[16]
DR4		[45]
DR4/DR8		[45]
DR3/DR4	Датчане	
DR3/DR9		
DR4/DR4		
DR3/DR3		
DR3/DR4	Поляки	[24]
DR3/DR4	Турки	[43]
DR3/DR4	Китайцы	[11]
DR3/DR9		
DR3/DR4	Евреи ашкенази, евреи неашкенази, арабы	[25]
DR3/DR4	Немцы	[44]
DR4/DR4		

Таблица 5

DRB1-маркеры устойчивости к развитию СД1 (по данным литературы)

DRB1-специфичность/генотип	Популяционная принадлежность	Источник информации
DR7, DR15	Датчане	[45]
DR11, DR13, DR14, DR15	Турки	[43]
DR14, DR15	Испанцы	[16]
DR14, DR15	Евреи ашкенази, евреи неашкенази, арабы	[25]
DR2/DR2, DR5/DR5	Итальянцы	[51]
Ни DR3/ни DR4	Поляки	[24]

Таблица 6

DR-маркеры разных аутоиммунных заболеваний (по данным литературы)

DR-специфичность	Заболевание	Популяционная принадлежность	Источник информации
DR3	Герпетиформный дерматит	Англичане	[53]
DR3	Аутоиммунный тиреоидит	Греки	[34]
DR3	То же	Итальянцы (Сардиния)	[26]
DR4	" "	Итальянцы	[33]
DR3, DR4	Первичная адренокортикальная недостаточность (болезнь Аддисона)	Норвежцы	[28]
DR3, DR4	Аутоиммунный полиэндокринный синдром	Итальянцы	[7]
DR4	Хроническая идиопатическая крапивница	Англичане	[30]
DR8	Первичный билиарный цирроз	"	[6]
DR3, DR4	" "	Немцы	[21]
DR3, DR4	Аутоиммунный гепатит	Бразильцы	[17]
DR1, DR10, DR4	Ревматоидный артрит	Датчане	[48]
DR3, DR4	То же	"	[55]
DR4	" "	Чилийцы	[20]
DR4	" "	Китайцы	[54]
DR4, DR9	" "	Корейцы	[23]
DR4	" "	Испанцы	[31]
DR1, DR4	" "	Австралийцы	[41], [15]
DR1, DR8	Анкилозирующий спондилит	Англичане	[9]
DR8	То же	Норвежцы	[36]
DR3	Системная красная волчанка	"	[47]
DR1	Язвенный колит (болезнь Крона)	Канадцы	[46]

Таким образом, все DRB1-специфичности были разделены на две группы: "маркер" или "не маркер". С этой позиции были вновь проанализированы данные о DRB1-генотипах в разных популяционных группах (табл. 7).

Представленные результаты свидетельствуют о том, что предрасположенность к развитию СД1 оп-

ределяется наличием в генотипе не менее чем двух HLA-DRB1-"маркеров". Отсутствие в генотипе хотя бы одного DRB1-"маркера" и особенно полное их отсутствие делают развитие СД1 чрезвычайно маловероятным событием. Эта закономерность прослеживается во всех обследованных популяционных группах, относящихся как к европеоидной, так и к монголоидной расе. Исключение составляют калмыки и тувинцы, для которых данная закономерность оказалась недостоверной, что скорее всего определяется малочисленностью групп больных, связанной с чрезвычайно низкой заболеваемостью СД1 представителей этих популяций.

Сравнение данных, приведенных в табл. 3 и табл. 7, касающихся значения генотипов для оценки риска развития СД1, позволяет сделать следующие заключения. Согласно данным табл. 3, наличие в генотипе только DRB1*04 или только DRB1*03 в большинстве случаев соответствует более низким значениям ОР и уровню достоверности по сравнению с генотипами DRB1*04/*04, DRB1*03/*04 и DRB1*03/*03, а в отношении узбеков генотип DRB1*03/X становится протективным. В табл. 7 в столбце "Маркер/не маркер" не было отмечено ни одного значения ОР, которое бы свидетельствовало об ассоциации этого показателя с развитием СД1. Различие между табл. 3 и табл. 7 заключается в том, что в табл. 7 понятие "маркер" включает все DRB1-специфичности, ассоциированные с аутоиммунной патологией, а в табл. 3 представлены значения ОР по конкретным DRB1-специфичностям *03 и *04. Таким образом, можно предположить, что "X" из табл. 3, вероятно, частично включает маркерные HLA-специфичности DRB1 *01, *08, *09 и *10, что и приводит к различиям в результатах, касающихся ассоциаций генотипов, в табл. 3 и табл. 7.

Трудно себе представить, что механизм реализации генетической предрасположенности, ассоциированной с одними и теми же "маркерными" вариантами генов HLA, различается в разных популяционных группах. Скорее всего различия в значимости того или иного HLA-маркера для обследованных групп объясняются тем, что каждая из популяций имеет своеобразный профиль "маркер-

Таблица 7

ОР развития СД1 или устойчивости к нему в зависимости от наличия "объединенного" маркерного генотипа

Обследованная популяция	Маркер/маркер			Маркер/не маркер			Не маркер/не маркер		
	к-во СД1/контроль	ОР	p	к-во СД1/контроль	ОР	p	к-во СД1/контроль	ОР	p
Русские (Москва)	56/39	16,3	$3,3 \cdot 10^{-23}$	23/116	0,65	0,03	0/145	0,01	$3,1 \cdot 10^{-18}$
Русские (Архангельск)	36/15	13,2	$2 \cdot 10^{-10}$	12/46	0,25	0,003	0/20	0,06	0,0003
Русские (Вологда)	50/28	8,7	$2,5 \cdot 10^{-11}$	19/46	0,62	0,04	0/47	0,02	$2,4 \cdot 10^{-10}$
Русские (Удмуртия)	33/28	7,4	$3,9 \cdot 10^{-9}$	19/71	0,67	0,06	2/60	0,06	$1,5 \cdot 10^{-7}$
Татары	45/4	18,3	$1,2 \cdot 10^{-11}$	41/40	0,88	0,11	10/43	0,12	$3,4 \cdot 10^{-9}$
Мари	15/59	2,8	0,007	13/94	1	0,16	0/49	0,12	0,006
Удмурты	28/9	11,9	$2,1 \cdot 10^{-9}$	16/41	0,65	0,07	8/51	0,18	$1,1 \cdot 10^{-5}$
Узбеки	49/18	12,4	$2,0 \cdot 10^{-13}$	12/53	0,22	$1,2 \cdot 10^{-5}$	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
Всего...	332/261	7,6	$1,2 \cdot 10^{-79}$	179/696	0,59	$1,1 \cdot 10^{-7}$	37/590	0,12	$1,2 \cdot 10^{-51}$

ных" 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 DRB1-специфичности.

Так, например, исходя из представленных результатов и данных литературы, можно предположить, что в каждой из обследованных групп все "маркерные" варианты гена DRB1 (*01, *03, *04, *08, *09, *10) имеют значение для реализации предрасположенности к СД1, но поскольку DRB1 *03 и *04 являются наиболее распространенными из перечисленных вариантов гена DRB1 в большинстве обследованных групп, то их значение наиболее часто и определяется, а варианты *08, *09, *10 являются малораспространенными, поэтому трудно "замечать" 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.

Хотя до сих пор природа аутоиммунных расстройств остается до конца невыясненной, на сегодняшний день преобладающей является теория "молекулярной мимикрии", которая отводит центральную роль в этиологии аутоиммунных реакций инфекционным агентам, имеющим в своем составе молекулярные структуры, подобные собственным молекулам макроорганизма [49]. Иммунный ответ на такой инфекционный возбудитель может провоцировать аутоиммунитет [49]. В связи с тем что тимус непосредственно участвует в создании толерантности собственных Т-клеток к собственным тканям, ряд теорий предполагает потерю центральной тимической толерантности для объяснения аутоиммунитета [49].

В последних работах в качестве кандидатов для "провоцирования" аутоиммунного процесса при развитии СД1 у человека и у модельных животных упоминается 14 различных вирусов, в частности, вирусы кори, краснухи, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр, вирус Коксаки В и т. д. [19]. Такое разнообразие, с одной стороны, может свидетельствовать о полиспецифичности "провоцирующего" инфекционного агента, а с другой — о возможной роли естественного иммунитета в этом процессе. В пользу такого предположения могут свидетельствовать результаты работ, в которых показано, что в патогенезе аутоиммунных заболеваний могут участвовать дендритные клетки [32, 38], "toll-like"-рецепторы [52]. Так, в работе А. Plesner и соавт. [35], например, показано, 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. Гиперпродукция цитокинов была отмечена также у близких родственников больных СД1, здоровых на момент обследования [18].

Отмеченная в настоящей работе общность HLA-DRB1-"маркеров" для разных аутоиммунных заболеваний также может быть связана с тем, что реализация HLA-генетической предрасположенности при развитии любых аутоиммунных реакций может

осуществляться и через систему естественного иммунитета, а не только адаптивного. "Маркерные" варианты генов HLA (в частности, DRB1) либо другие гены, тесно сцепленные с ними, могут, вероятно, определять уровень реактивности клеток/факторов естественного иммунитета. При наличии в генотипе двух вариантов таких "маркерных" генов, ассоциированных с высокой степенью реактивности на инфекционные агенты, и при действии любых других дополнительных факторов, например других генов, действие иницилирующих агентов в виде вирусов может привести к срыву толерантности и развитию аутоиммунного процесса. Адаптивный иммунитет может определять вариант развития аутоиммунного процесса в результате взаимодействия белковых продуктов HLA-генов с конкретным инфекционным агентом.

Выдвинутые предположения, несомненно, требуют дополнительных исследований на разных группах больных с разными видами аутоиммунной патологии. В случае, если предложенная концепция будет подтверждена достаточным количеством исследований, ее можно будет использовать в клинике для дифференциальной диагностики и прогноза развития любого аутоиммунного процесса.

Выводы

1. Для определения предрасположенности/устойчивости к развитию аутоиммунитета необходимо проводить оценку HLA-генотипов, а не гаплотипов.
2. Предрасположенность к развитию СД1 (вероятно, и других аутоиммунных заболеваний) определяется наличием в генотипе двух "маркерных" вариантов гена из числа DRB1 *01, *03, *04, *08, *09, *10.
3. Наличие в генотипе только одного "маркерного" варианта гена DRB1 и особенно их отсутствие резко снижают риск развития СД1 (и, вероятно, других аутоиммунных заболеваний).
4. Полученные данные открывают перспективу для индивидуального прогноза развития СД1, в первую очередь в группах риска, независимо от популяционной принадлежности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л. П., Болдырева М. Н., Трофимов Д. Ю. и др. // Иммунология. — 1995. — № 2. — С. 18–23.
2. Алексеев Л. П., Дедов И. И., Болдырева М. Н. и др. // Иммунология. — 2003. — № 5. — С. 308–311.
3. Балаболкин М. И., Дедов И. И. // Сахар. диабет. — 2000. — № 1. — С. 2–11.
4. Левницкий Л. А. // Вестн. РАМН. — 1998. — № 7. — С. 48–51.
5. Трофимов Д. Ю. Разработка метода мультипраймерной ПЦР для типирования генов HLA класса II: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1996.
6. Agarwal K., Jones D. E., Bassendine M. F. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 11, N 6. — P. 603–606.
7. Beterle C., Zanchetta R. // Acta Biomed. Ateneo Parmense. — 2003. — Vol. 74, N 1. — P. 9–33.
8. Boldyreva M., Trofimov D., Bogatova O. et al. // 12-th International Congress of Immunology and 4-th Annual Conference of FOCIS. — Montreal, 2004. — M67.
9. Brown M. A., Kennedy L. G., Darke C. et al. // Arthr. and Rheum. — 1998. — Vol. 41, N 3. — P. 460–465.
10. Caillat-Zucman S., Djilali-Saiah I., Timsit J. et al. // 12-th International Histocompatibility Workshop Study: Genetic Diver-

- sity of HLA. Functional and Medical Implications / Ed. D. Charron. — Paris, 1997. — P. 389—398.
11. Chuang L., Tsai S., Juang J. et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2000. — Vol. 50, Suppl. 2. — P. S41—S47.
 12. Cox N. J., Wapelhorst B., Morrison V. A. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 2001. — Vol. 69. — P. 820—830.
 13. Cudworth A. G., Woodrow J. C. // Diabetes. — 1975. — Vol. 24. — P. 345—349.
 14. Davies J. L., Kawaguchi Y., Bennett S. T. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 371. — P. 130—136.
 15. Ebringer A., Wilson C. // J. Med. Microbiol. — 2000. — Vol. 49, N 4. — P. 305—311.
 16. Escribano-de-Diego J., Sanchez-Velasco P., Luzuriaga C. et al. // Hum. Immunol. — 1999. — Vol. 60, N 10. — P. 990—1000.
 17. Goldberg A. C., Bittencourt P. L., Mouglin B. et al. // Hum. Immunol. — 2001. — Vol. 62, N 2. — P. 165—169.
 18. Hussain M. J., Maher J., Warnock T. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 343—349.
 19. Jun H. S., Yoon J. W. // ILAR J. — 2004. — Vol. 45, N 3. — P. 349—374.
 20. Kaliski S., Bustos L., Artigas C. et al. // Rev. Med. Chil. — 2001. — Vol. 12, N 3. — P. 253—258.
 21. Kanzler S., Bozkurt S., Herkel J. et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 2001. — Bd 126, N 16. — S. 450—456.
 22. Khaitov R., Dedov I., Boldyreva M. et al. // Allergy. — 2001. — Vol. 56, Suppl. 68. — P. 16.
 23. Kim T. G., Choi H. B., Park S. H. et al. // Tissue Antigens. — 1999. — Vol. 54, N 6. — P. 552—559.
 24. Kretowski A., Kinalska I. // Pol. Merkurys Lek. — 1999. — Vol. 7, N 41. — P. 208—210.
 25. Kwon O. J., Brautbar C., Weintrob N. et al. // Hum. Immunol. — 2001. — Vol. 62, N 1. — P. 85—91.
 26. Meloni G. F., Tomasi P. A., Bertocelli A. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — Vol. 24, N 5. — P. 298—302.
 27. Miller S. A., Dykes D., Polesky H. F. // Nucleic Acids Res. — 1988. — Vol. 16. — P. 1215.
 28. Myhre A. G., Undlien D. E., Lovas K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 2. — P. 618—623.
 29. Nerup J., Mandrup-Poulsen T., Helqvist S. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, Suppl. 2. — P. S82—S89.
 30. O'Donnell B. F., O'Neill C. M., Francis D. M. et al. // Br. J. Dermatol. — 1999. — Vol. 140, N 5. — P. 853—858.
 31. Pascual M., Nieto A., Lopez-Nevot M. A. et al. // Arthr. and Rheum. — 2001. — Vol. 44, N 2. — P. 307—314.
 32. Peng R., Li Y., Brezner K. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2003. — Vol. 1005. — P. 222—225.
 33. Petrone A., Giorgi G., Mesturino C. A. et al. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11, N 2. — P. 171—175.
 34. Philippou G., Krimitzas A., Kaltsasa G. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — Vol. 24, N 2. — P. 88—91.
 35. Plesner A., Greenbaum C. J., Gaur L. K. et al. // Scand. J. Immunol. — 2002. — Vol. 56. — P. 522—529.
 36. Ploski R., Flato B., Vinje O. et al. // Hum. Immunol. — 1995. — Vol. 44, N 2. — P. 88—96.
 37. Redondo M. J., Kawasaki E., Mulgrew C. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3793—3797.
 38. Robak E., Smolewski P., Wozniacka A. et al. // Eur. Cytokine Netw. — 2004. — Vol. 15, N 3. — P. 222—230.
 39. Rotter J. I., Rimoin D. L. // Diabetes. — 1978. — Vol. 27. — P. 599—608.
 40. Rotter J. I., Rimoin D. L. // Diabetes Care. — 1979. — Vol. 2. — P. 215—216.
 41. Rowley M. J., Stockman A., Brand C. A. et al. // Scand. J. Rheumatol. — 1997. — Vol. 26, N 6. — P. 448—455.
 42. Rubinstain P., Suciu-Foca N., Nicholson J. F. // N. Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 297. — P. 1036—1040.
 43. Saruhan-Direskeneli G., Uyar F. A., Bas F. et al. // Hum. Immunol. — 2000. — Vol. 61, N 3. — P. 296—302.
 44. Schenker M., Hummel M., Ferber K. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42, N 6. — P. 671—677.
 45. Schipper R. F., Koeleman B. P., Bruining G. J. et al. // Tissue Antigens. — 2001. — Vol. 57, N 2. — P. 144—150.
 46. Silverberg M. S., Mirea L., Bull S. B. et al. // Inflamm. Bowel Dis. — 2003. — Vol. 9, N 1. — P. 1—9.
 47. Skarvsag S., Hansen K. E., Holst A. et al. // Tissue Antigens. — 1992. — Vol. 40, N 3. — P. 128—133.
 48. Snijders A., Elferink D. G., Geluk A. et al. // J. Immunol. — 2001. — Vol. 166, N 8. — P. 4987—4993.
 49. Steinman L. // Science. — 2004. — Vol. 305. — P. 212—216.
 50. Svejgaard A., Ryder L. P. // HLA and Disease. — Copenhagen, 1977. — P. 46—71.
 51. Tiberti C., Buzzetti R., Anastasi E. et al. // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2000. — Vol. 16, N 1. — P. 8—14.
 52. Toubi E., Shoenfeld Y. // Autoimmunity. — 2004. — Vol. 37, N 3. — P. 183—188.
 53. Wilson A. G., Clay F. E., Crane A. M. et al. // J. Invest. Dermatol. — 1995. — Vol. 104, N 5. — P. 856—858.
 54. Yuan G., Shi G., Li Z. // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 1998. — Vol. 78, N 3. — P. 172—174.
 55. Zanelli E., Breedveld F. C., de Vries R. R. // Hum. Immunol. — 2000. — Vol. 61, N 12. — P. 1254—1261.

Поступила 25.02.05

КЛЕТочная ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 612.112.94.016.1.08

О. М. Перминова, В. В. Сенюков, Н. Н. Вольский, В. А. Козлов

РОЛЬ НАД(Ф)Н-ОКСИДАЗЫ В РЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ОТВЕТА ЛИМФОЦИТОВ НА МИТОГЕН

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

Выявлена роль изменений активности НАД(Ф)Н-оксидазы в регуляции величины пролиферативного ответа лимфоцитов на их стимуляцию митогеном. Установлено, что стандартный ингибитор НАД(Ф)Н-оксидазы дифенилениодоний дозозависимо (в концентрациях от 150 до 500 нМ) ингибирует стимулированную конканавалином А пролиферацию лимфоцитов (при концентрации 500 нМ дифенилениодоний практически полностью подавляет пролиферацию). Полученный результат доказывает определяющую роль активности НАД(Ф)Н-оксидазы в продукции O_2^- во время пролиферативного ответа клеток на митоген. Выявлено также, что при добавлении дифенилениодонийа в очень малых концентрациях (от 15 до 125 нМ) уровень пролиферативного ответа спленоцитов на конканавалин А повышается на 30—50%. Сделано предположение, что такое неоднозначное участие НАД(Ф)Н-оксидазы в регуляции интенсивности пролиферации может определяться соотношением в клетках разных типов активированных кислородных метаболитов, главным образом соотношением O_2^-/H_2O_2 .

The role of NAD(P)H oxidase activity changes in the level regulation of mitogen-stimulated lymphocyte proliferation has been revealed. It has been shown that Diphenylene iodonium being the standard inhibitor of NAD(P)H oxidase inhibits ConA-stimulated lymphocyte proliferation in dose-dependent manner under concentration from 150 to 500 nM. Diphenylene iodonium suppresses mitogen-stimulated cell proliferation practically completely at concentration 500 nM. This result has proved the decisive role of