

В.В.Яздовский

HLA И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Институт иммунологии МЗ РФ, Москва

HLA AND ALLERGICAL DISEASES

V.V.Yazdovskiy

Summary

Modern imaginations concerning the structure, genetics and function of the main complex of histocompatibility of the human being known as a HLA-system are presented in the lecture. Total methods of investigation of HLA-antigenes coupling with diseases were mentioned. Directions of immunological studies during allergical diseases were surveyed. Results of coupling HLA-antigenes and pollinosis, bronchial asthma, allergic contact dermatitis et al. were observed. The applied role of HLA-markers was shown in prognosis of predisposition to allergic diseases, in prognosis of the course character and the therapy efficacy, in estimation of the occupational hazard of pathology progressing.

Резюме

В лекции даны современные представления о строении, генетике и функции главного комплекса гистосовместимости человека — системы HLA. Приведены основные методы изучения связи антигенов HLA с заболеваниями. Рассмотрены направления иммуногенетических исследований при аллергических болезнях. Описаны результаты изучения связи HLA-антигенов с поллинозом, бронхиальной астмой, аллергическим контактным дерматозом и др. Показано прикладное значение HLA-маркеров в прогнозе предрасположенности к аллергическим заболеваниям, прогнозе характера течения и эффективности терапии, оценке профессионального развития патологий.

Главный комплекс гистосовместимости МНС (Major Histocompatibility Complex) человека, первоначально входивший в основном в круг интересов трансплантационных иммунологов, в настоящее время привлекает все большее внимание исследователей, работающих в различных направлениях медицины и биологии. Этот возрастающий интерес объясняется обнаружением той важной роли, которую играет МНС человека — система HLA (Human Leukocyte Antigens) в поддержании иммунологического гомеостаза организма, а также в предрасположенности к заболеваниям.

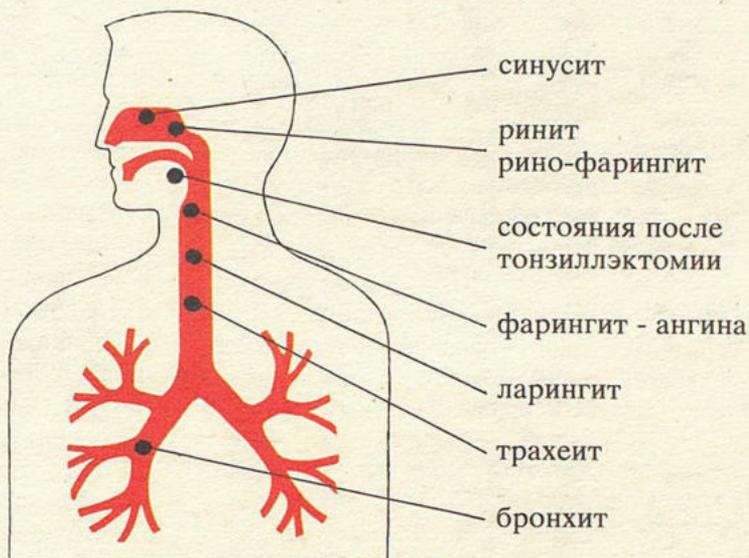
Система HLA состоит из групп генов, расположенных на коротком плече 6-й хромосомы (рис.1), его размер составляет 3—4 сантиморгана (сМ) или примерно 4000 килобаз (тысяч пар оснований нуклеотидов). Гены или локусы системы HLA входят в три региона, каждый из которых имеет характерные генные продукты и функции. Эти регионы носят название: класс I, класс II и класс III. В табл.1 представлен перечень антигенов HLA в соответствии с номенкла-

турой ВОЗ, принятой на 11-м Международном рабочем совещании в 1991 г. [16].

К I классу относятся HLA-A, B и C-локусы и их серологически выявляемые антигены. Продуктом генов класса I являются гликопротеиновые молекулы (молекула 44 кД), экспрессированные на мембране почти всех ядросодержащих клеток и связанные с β_2 -микроглобулином (12 кД, ген на хромосоме 15). Тяжелая цепь состоит из трех внеклеточных доменов (α_1 , α_2 , α_3), трансмембранного региона и цитоплазматического участка. Разнообразие (полиморфизм) молекул связано с α_1 - и α_2 -доменами. К I классу относятся и так называемые неклассические локусы HLA-E, HLA-F и HLA-G, функция белковых продуктов которых не ясна. Предполагается, что HLA-G белки участвуют в эмбриогенезе и могут регулировать иммунные взаимоотношения в системе мать—плод [5]. Локусы I класса HLA-H и HLA-J являются псевдогенами, не экспрессирующимися в виде белковых продуктов, на клеточной мембране.

БИОПАРОКС

Ингаляционный антибиотик



Терапевтическое воздействие
на всех уровнях дыхательного тракта.

БИОПАРОКС

Одновременное антибактериальное и
противо-воспалительное действие.
Аэрозольный препарат в виде
микронных лекарственных частиц.

Один сеанс каждые 4 часа, в каждый сеанс :
4 ингаляции через рот и/или 4 ингаляции
в каждый носовой ход.

Фамилия, Имя, Отчество :

Адрес :

Я хотел(а) бы получить брошюру с
информацией о препарате БИОПАРОКСА

А/О СЕРВЬЕ
103001 Москва, Гранатный пер., 10 кв. 17,
тел. : (095) 203 20 62, факс : (095) 291 95 70,
из-за границы : тел. : (7 502) 221 34 47,
факс : (7 502) 221 34 46.

Таблица 1

Номенклатура HLA-антигенов (ВОЗ, 1991)

A	B	C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	Cw1	Dw1	DR1	DQ1	DPw1
A2	B7	Cw2	Dw2	DR103	DQ2	DPw2
A203	B703	Cw3	Dw3	DR2	DQ3	DPw3
A210	B8	Cw4	Dw4	DR3	DQ4	DPw4
A3	B12	Cw5	Dw5	DR4	DQ5(1)	DPw5
A9	B13	Cw6	Dw6	DR5	DQ6(1)	DPw6
A10	B14	Cw7	Dw7	DR6	DQ7(3)	
A11	B15	Cw8	Dw8	DR7	DQ8(3)	
A19	B16	Cw9(w3)	Dw9	DR8	DQ9(3)	
A23(9)	B17	Cw10(w3)	Dw10	DR9		
A24(9)	B18		Dw11(w7)	DR10		
A2403	B21		Dw12	DR11(5)		
A25(10)	B22		Dw13	DR12(5)		
A26(10)	B27		Dw14	DR13(6)		
A28	B35		Dw15	DR14(6)		
A29(19)	B37		Dw16	DR1403		
A30(19)	B38(16)		Dw17(w7)	DR1404		
A31(19)	B39(16)		Dw18(w6)	DR15(2)		
A32(19)	B3901		Dw19(w6)	DR16(2)		
A33(19)	B3902		Dw20	DR17(3)		
A34(10)	B40		Dw21	DR18(3)		
A36	B4005		Dw22			
A43	B41		Dw23	DR51		
A66(10)	B42					
A68(28)	B44(12)		Dw24	DR52		
A69(28)	B45(12)		Dw25			
A74(19)	B46		Dw26	DR53		
	B47					
	B48					
	B49(21)					
	B50(21)		Широкие специфичности	Сплиты и ассоциированные антигены		
	B51(5)					
	B5102		A2	A203*, A210*		
	B5103		A9	A23, A24, A2403*		
	B52(5)		A10	A25, A26, A34, A66		
	B53		A19	A29, A30, A31, A32, A33, A74		
	B54(22)		A28	A68, A69		
	B55(22)		B5	B51, B52		
	B56(22)		B7	B703		
	B57(17)		B12	B44, B45		
	B58(17)		B14	B64, B65		
	B59		B15	B62, B63, B75, B76, B77*		
	B60(40)		B16	B38, B39, B3901, B3902		
	B61(40)		B17	B57, B58		
	B62(15)		B21	B49, B50, B4005*		
	B63(15)		B22	B54, B55, B56		
	B64(14)		B40	B60, B61		
	B65(14)		B70	B71, B72		
	B67		Cw3	Cw9, Cw10		
	B70		DR1	DR103		
	B71(70)		DR2	DR15, DR16		
	B72(70)		DR3	DR17, DR18		
	B73		DR5	DR11, DR12		
	B75(15)		DR6	DR13, DR14, DR1403*, DR1404*		
	B76(15)		DQ1	DQ5, DQ6		
	B77(15)		DQ3	DQ7, DQ8, DQ9		
	B7801		Dw6	Dw18, Dw19		
			Dw7	Dw11, Dw17		
	Bw4					
	Bw6					

См. продолжение таблицы.

Продолжение таблицы 1

A	B	C	D	DR	DQ	DP
следующие специфичности содержат эпитопы Bw4 и Bw6:						
Bw4:	B5, B5102, B5103, B13, B17, B27, B37, B38(16), B44(12), B47, B49(21), B51(5), B52(50), B53, B57(17), B58(17), B59, B63(15), B77(15)					
	и A9, A23(9), A24(9), A2403, A25(10), A32(19):					
Bw6:	B7, B703, B8, B14, B18, B22, B35, B39(16), B3901, B3902, B40, B4005, B41, B42, B45(12), B46, B48, B50(21), B54(22), B55(22), B56(22), B60(40), B61(40), B62(15), B64(14), B65(14), B67, B70, B71(70), B72(70), B73, B75(15), B76(15), B7801					

Примечание. Звездочкой помечены антигены, являющиеся не сплитами, а вариантами широкой специфичности.

Регион класса II (D-регион) системы HLA состоит из шести субрегионов: DR, DQ, DP, DO, DM и DN. Гены первых трех субрегионов кодируют HLA-молекулы, антигенные специфичности которых характеризуются выраженным полиморфизмом (см. табл. 1). К ним относятся выявляемые серологически антигены HLA-DR и -DQ, а также определяемые в клеточно-опосредованных реакциях специфичности HLA-Dw и HLA-DP. Следует отметить, что на карте D-региона (см. рис. 1) нет отдельного локуса D. Установлено, что роль HLA-Dw-антигенов выполняют молекулярные продукты локусов DR и DQ, эпитопы которых в качестве иммунодоминантных детерминант обнаруживаются как специфичности HLA-Dw в смешанной культуре лимфоцитов при типировании гомозиготными типизирующими клетками. Функция генов DOB, DNA, DMA и DMВ в настоящее время не определена. Генные продукты класса II экспрессируются в качестве димеров на клеточной мембране В-лимфоцитов (Лф), клеток макрофагально-моноцитарной системы, активированных Т-Лф. Они состоят из двух нековалентно связанных цепей гликопротеинов: α -цепи (34 кД) и β -цепи (29 кД). Каждая цепь содержит по два внеклеточных домена, трансмембранный и цитоплазматический участки. На схеме HLA-D-региона (см. рис. 1) показаны гены, кодирующие полипептиды α - и β -цепей (гены А и В соответственно) молекул II класса HLA. Например: ген DRA кодирует α -цепь молекулы DR, ген DRB1 — β -цепь.

Полиморфизм молекул HLA-DR связан с варибельным внеклеточным β_1 -доменом на N-терминальном конце β -цепи, полиморфизм же молекул HLA-DQ и DP — с обеими цепями, с их варибельными α_1 - и β_1 -доменами. Разнообразие DR-антигенов с DR1 по DR18 (см. табл. 1) кодируется аллельными вариантами DRB1 гена. DRB3-ген детерминирует DR52, а также Dw24, Dw25 и Dw26 специфичности; ген DRB4 — DR53 специфичность, ген DRB5 — DR51 специфичность [16]. Обнаружены различия в структуре DR-субрегиона класса II в зависимости от DR-гаплотипов, которые объясняют ассоциацию специфичностей DR52 с DR3, DR5, DR6; DR53 с DR4, DR7, DR9 и др. [16].

Как указывалось выше, серологические методы и клеточные тесты являются главными клиническими методами для установления полиморфизма антигенов II класса HLA. Значительный прогресс в этой области связан с применением в последние годы молекулярно-

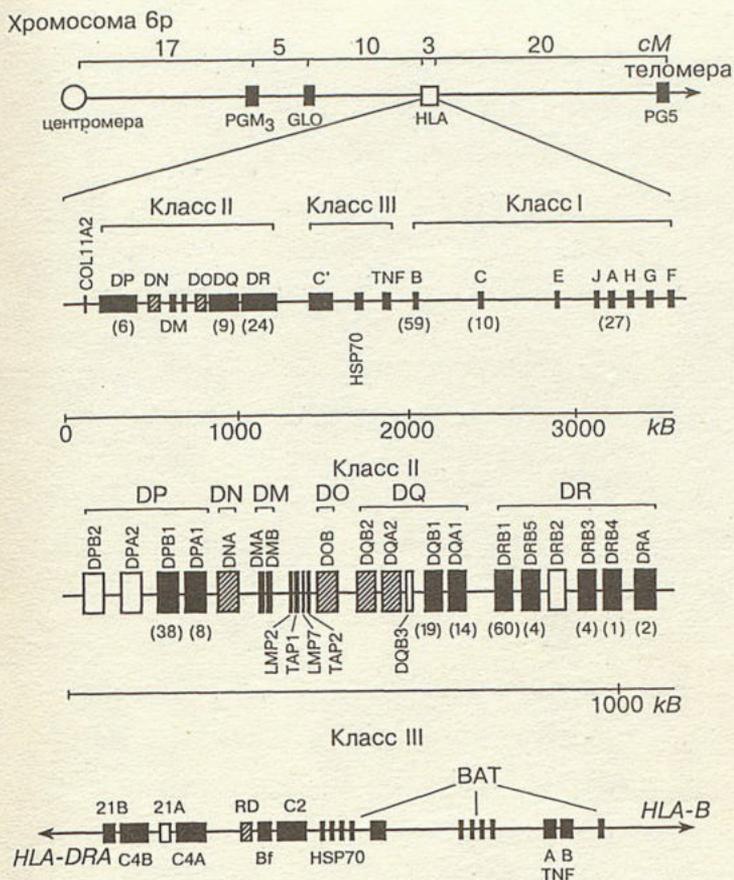


Рис.1. Схема строения системы HLA.

В скобках — количество выявляемых антигенов. Обозначения в детализованной схеме генов класса II: черный прямоугольник — экспрессирующиеся гены, белый — псевдогены, заштрихованный — неэкспрессирующиеся гены с неизвестной функцией. В скобках — количество аллелей.

биологических методов ДНК-типирования аллелей. Современная номенклатура аллелей HLA представлена в работе J.Vodmer и соавт. [16].

Недавно обнаружены новые локусы, не входящие ни в класс I, ни в класс II, но расположенные среди генов класса II (см. рис.1). К ним относятся гены TAP1 и TAP2 (Transporter associated with Antigen Processing), принадлежащие семейству ABC (ATP binding cassette, АТФ-связывающая кассета) — транспортеров. Белковые продукты этих генов являются мембраноассоциированными транспортными протеинами, ответственными за транспортирование образованных в цитоплазме антигенных пептидов в эндоплазматический ретикулум, где они связываются с молекулами HLA класса I для последующей презентации Т-Лф. Протеосомсвязанные гены LMP2 и LMP7 (Large Multifunctional Protease) кодируют белки, также участвующие в процессинге (переработке) антигенов. Рядом с локусом DPB2 в сторону центромеры выявлен ген COL11A2, кодирующий α_2 -цепь I1 фрагмента коллагена. Нахождение данного гена в системе HLA может отчасти объяснять наличие ассоциаций HLA-антигенов II класса с различными заболеваниями соединительной ткани.

Регион III класса содержит гены, непосредственно вовлеченные в иммунную функцию. Он включает структурные гены для компонентов комплемента: C2,

C4A, C4B, Bf, белков теплового шока (70 кД): Hsp70 (1,2, Hom) и гены факторов некроза опухолей TNFA и TNFB, кодирующих молекулы кахектина (TNF- α) и лимфотоксина (TNF- β). Кроме того, сюда входят гены 21-гидроксилазы, одного из вариантов цитохрома P-450, CYP21 (или 21B) и CYP21P (или 21A). Последний является псевдогеном. В этом регионе обнаружены гены с неизвестной функцией RD (Repeat Dimer) и BAT (HLA-B Associated Transcripts).

Наследование HLA-генов происходит по кодоминантному типу, при котором у потомства в одинаковой степени экспрессируются HLA-аллели, полученные от каждого из родителей. Комбинация аллелей из разных локусов на одной хромосоме, носящая название HLA-гаплотип, наследуется блоком. В редких случаях кроссинговера наследование блоком нарушается, образуется рекомбинантный гаплотип.

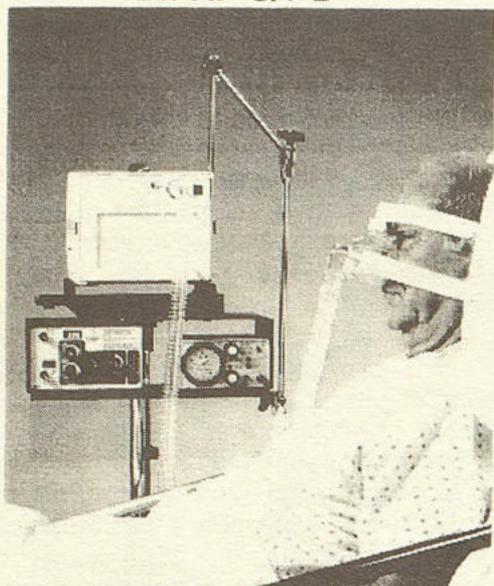
Наиболее примечательной чертой системы HLA является ее чрезвычайный полиморфизм, обеспечивающий высокую степень индивидуальности человека по антигенам HLA. Современная номенклатура включает 161 антигенную специфичность и 280 аллелей (выявляемых при ДНК-типировании). Из известных антигенов I и II классов теоретически могут быть составлены более 500 млн. различных комбинаций. Генетический полиморфизм системы HLA является следствием ее функции и отражает селективные преимущества такой структуры. Каждая этническая популяция имеет характерные для нее частоты встречаемости HLA-антигенов.

Важной характеристикой HLA-комплекса является также гаметная ассоциация между определенными парами аллелей из разных локусов, которая выражается в более частой, чем ожидается при случайном сочетании, встречаемости этих аллелей на одной хромосоме, т.е. в HLA-гаплотипе. Разница между наблюдаемой и ожидаемой частотой их совместной встречаемости дает количественную характеристику гаметной ассоциации и называется показателем или величиной неравновесного сцепления аллелей. Однако большинство пар аллелей не проявляет неравновесного сцепления. Например, из более 1000 возможных парных комбинаций HLA-аллелей локусов A и B у европеоидов только около 20 показывают значительную гаметную ассоциацию. Каждая популяция имеет характерные группы аллелей в неравновесном сцеплении и соответственно частоты HLA-гаплотипов. Для европеоидов наиболее характерны парные ассоциации: A1—B8, B8—DR3 (Dw3), DR3—DQ2; A3—B7, B7—DR2 (Dw2), DR2—DQ1. В распределении частот гаплотипов разные популяции имеют больше индивидуальности, чем в распределении аллелей локусов HLA.

МНС человека играет центральную роль в индукции и регуляции иммунного ответа. Система HLA и ее молекулярные продукты выполняют ряд важнейших функций, среди которых: запуск и генетический контроль иммунного ответа, обеспечение взаимодействия иммунокомпетентных клеток, регуляция процессов их активации и др. (см. более подробно [5,14]). Важная роль системы HLA состоит в том, что она контролирует

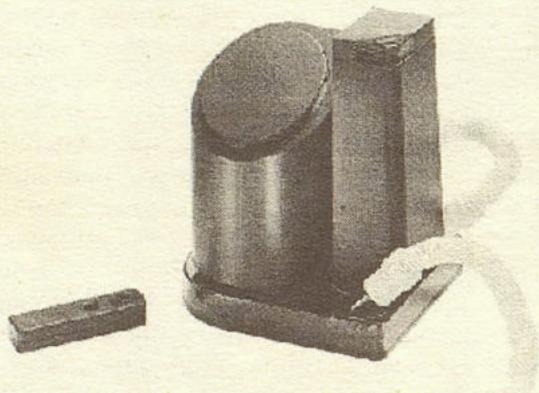


BiPAP S/T-D



BiPAP S/T-D обеспечивает эффективную неинвазивную респираторную терапию.

REMstar Choice



REMstar Choice лучший выбор при лечении синдрома апноэ во время сна в домашних условиях.



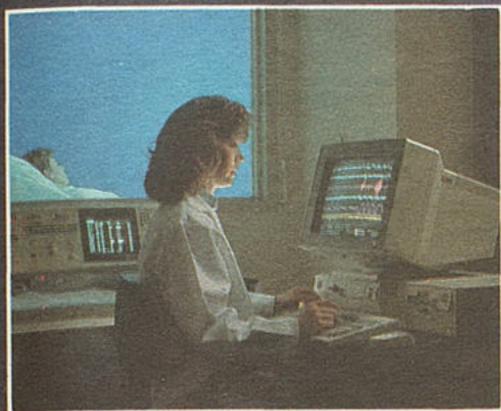
Медицинское Оборудование. Диагностика и Лечение

СП ПульмоСенс, 105077, а/я 2,
г. Москва, 11-я Парковая ул.,
д. 32/61, корп. 2.
тел. (095) 461 90 45, 4658385
факс. (095) 461 37 41

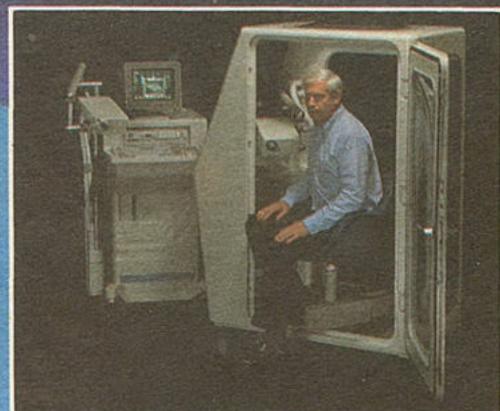
BiPAP S/T-D Hospital System - первый аппарат вентиляции легких с поддерживающим давлением (pressure support) специально разработанный для неинвазивной терапии с помощью носовых и лицевых масок, позволяющий отдельно регулировать инспираторное (IPAP) и экспираторное (EPAP) давление в дыхательных путях. Применяется у взрослых и детей для лечения вентиляционных расстройств дыхательной системы в терапевтической клинике, интенсивной терапии и реанимации, а также для лечения синдрома апноэ во время сна. Обеспечивает 4 основных режима спонтанной вентиляции легких с поддерживающим давлением (в том числе CPAP). Позволяет мониторировать и регистрировать давление в дыхательных путях, дыхательный объем и величину утечки.

REMstar Choice - портативная система для создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP). Применяется для лечения вентиляционных расстройств дыхания. Самый удобный и эффективный способ лечения нарушений дыхания во время сна, в том числе обструктивной и смешанной форм апноэ. Имеет наилучшие характеристики и обеспечивает наибольший комфорт для пациента: носовые маски со всеми приспособлениями, дистанционное управление уровня давления и времени достижения его исходной величины, возможность использования простого но высокоэффективного увлажнителя, тихая работа, широкий диапазон поддерживающего давления (от 2.5 до 20 см H₂O), стабильный уровень установленного давления в дыхательных путях даже при возникновении утечки. Применяется у взрослых и детей в клинических и домашних условиях.

Все Ваши Кардио-Респираторные Нужды Под Одним Сводом!



Всехватывающие Системы
Анализа Сна Серия SomnoStar 4100



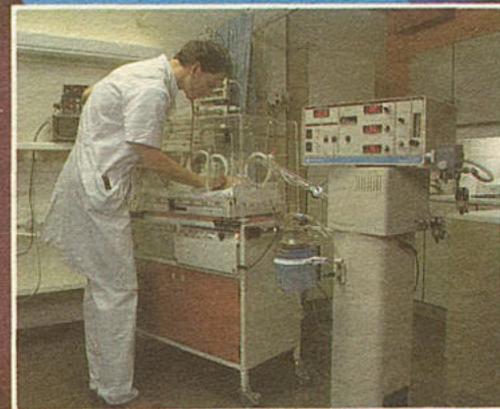
Совершенные Системы Исследования
Функции Внешнего Дыхания. Портативные
Спирометры, Плетизмограф Измеряющий Диффуз



The CardioPulmonary Care Company™



Оценка Метаболизма,
Нагрузочных Тестов и Питания



Мониторинг Газов При Неотложной
Помощи и Высоочастотная Вентиляция

SensorMedics BV
European Headquarters
Rembrandtlaan 1b
P.O.Box 299
3720 AG Bilthoven, The Netherlands

Telephone : +31 (0)30 28 97 11
Fax : +31 (0)30 28 62 44
Telex : 40795 senmed nl

© 1992 SensorMedics BV

 ПульмоСенс

СП ПульмоСенс
105077, г.Москва, А/Я 2
11-я Парковая ул., д.32/61,
Корп.2

Тел.: (095) 465 83 85; 461 90 45
Факс: (095) 461 37 41

Статистическая оценка HLA-ассоциаций

Четырехпольная таблица "2 × 2"	HLA-антигены	
	+	-
	Больные	Контроль
	a	b
	c	d
	a, b, c, d — количество индивидов	
Частота антигена у больных (h_p)	$h_p = \frac{a}{a+b}$	(1)
и в контроле (h_c)	$h_c = \frac{c}{c+d}$	(2)
Относительный риск (RR)	$RR = \frac{a \times d}{b \times c} \text{ (Woolf)}$	(3)
	$RR = \frac{a+0,5}{b+0,5} \times \frac{d+0,5}{c+0,5} \text{ (Haldane)}$	(4)
Атрибутивный риск (δ)	$\delta = \frac{h_p - h_c}{1 - h_c}$	(5)
Этиологическая фракция (EF, $RR \geq 1$)	$EF = \frac{RR - 1}{RR} \times h_p$	(6)
Превентивная фракция (PF, $RR \leq 1$)	$PF = \frac{(1 - RR) h_p}{RR (1 - h_p) + h_p}$	(7)
Абсолютный риск (AR, F — частота заболевания в популяции)	$AR = h_p F / h_c$	(8)
	$AR = RR \times F (1 - EF)$	
	$AR = RR \times F / (1 - PF)$	
Вероятность заболевания при наличии ассоциированного HLA-антигена (PD/A^+)	$PD / A^+ = \frac{h_p P_a}{h_p P_a + h_c (1 - P_a)}$	(9)
	P_a — вероятность "a priori"	
Вероятность заболевания при отсутствии HLA-ассоциированного антигена (PD/A^-)	$PD / A^- = \frac{(1 - h_p) P_a}{(1 - h_p) P_a + (1 - h_c) (1 - P_a)}$	(10)

синтез факторов комплемента, вовлеченных как в классический (C2, C4A, C4B), так и в альтернативный (Bi) пути активации комплемента, и факторов некроза опухолей. Таким образом, комплекс HLA является сложной многоаллельной системой, продукты которой играют важнейшую роль в функционировании иммунной системы.

Чрезвычайный полиморфизм системы HLA широко используется для изучения генетических основ предрасположенности к заболеваниям. Благодаря тесной связи между структурой и функцией HLA, ее роли в иммунном ответе, HLA-маркеры многих заболеваний, в первую очередь заболеваний с нарушением иммунитета, рассматриваются в качестве маркеров, имеющих патогенетическое значение [1,2]. Исследования ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями, проведенные в разных популяциях, выявили важную особенность. В популяциях, различающихся по HLA-генетическому профилю, могут выявляться разные HLA-маркеры одной и той же болезни [1,14,27].

Применяются два метода или подхода для изучения связи HLA и болезни: популяционные исследования (эпидемиологический подход) и семейные исследования (генетический подход). Эпидемиологический подход

устанавливает наличие ассоциаций между заболеванием и HLA-антигеном в результате сравнения частот HLA-антигенов у больных и здоровых людей. Показателем различия этих частот служит величина относительного риска (RR — relative risk), отражающая выраженность ассоциаций. Величина RR показывает, во сколько раз больше имеется риск развития заболевания в случае присутствия в фенотипе определенного HLA-антигена, чем при его отсутствии (табл.2). Относительный риск — статистическая величина, ее достоверность проверяется по критерию χ^2 или точному тесту Фишера, с поправкой на количество сравниваемых антигенов [6].

В настоящее время не обнаружено абсолютной ассоциации, которая означала бы, что каждый человек, в фенотипе которого присутствует ассоциированный с заболеванием HLA-антиген, является больным или потенциально больным. Принята общая концепция, что предрасположенность к заболеванию обусловлена геном (Ds — disease susceptibility gene), который находится в неравновесном сцеплении с известным HLA-геном. Такой Ds-ген не обязательно является геном иммунного ответа. Для обозначения степени выраженности неравновесного сцепления между HLA-

Таблица 3

Диагностическое значение тестирования HLA — B27-антигена при анкилозирующем спондилите

Предварительная вероятность "a priori" анкилозирующего спондилита	Вероятность анкилозирующего спондилита у лиц с фенотипами HLA:	
	B27+	B27-
0,20	0,738	0,026
0,40	0,882	0,068
0,50	0,918	0,098
0,60	0,944	0,140
0,80	0,978	0,303

геном и Ds-геном введено понятие силы ассоциации или атрибутивного риска. Величина атрибутивного риска (δ) может иметь значение от 0 до 1 и показывает, какой из ассоциированных с болезнью HLA-антигенов имеет большую силу ассоциации. Величина $\delta=1$ означала бы, что данный HLA-ген и является Ds-геном.

При анализе связи HLA-антигенов с заболеванием используются две дополнительных меры: этиологическая фракция и превентивная фракция [18]. Этиологическая фракция (EF — etiologic fraction) как показатель силы ассоциации по-своему смыслу сходна с понятием атрибутивного риска и вычисляется при положительной ассоциации ($RR > 1$). Величина EF показывает ту часть больных, среди имеющих ассоциированный с болезнью HLA-ген, у которых заболевание возникло именно благодаря наличию данного HLA-гена или сегрегирующего с ним гена предрасположенности к заболеванию.

Если имеется отрицательная ассоциация ($RR < 1$), определяется величина превентивной фракции (PF — preventive fraction). Величина PF показывает ту часть случаев, когда заболевание не развилось, благодаря наличию ассоциированного HLA-гена (или сегрегирующего с ним гена резистентности к заболеванию) из всех гипотетических случаев заболевания, которые наблюдались бы среди лиц, имеющих ассоциированный с болезнью HLA-ген, если бы не действовали HLA-сцепленные защитные факторы.

На основании популяционных исследований можно определить способ наследования HLA-ассоциированного Ds-гена и частоту Ds-гена в популяции, что имеет большое значение для популяционного прогноза [10,26].

При семейных исследованиях определяется не ассоциация, а сцепление заболеваний с HLA-гаплотипом. В этом случае связь с HLA выражается в том, что определенный HLA-гаплотип сегрегирует в семье вместе с заболеванием. Семейные исследования важны, например, в том случае, если Ds-ген, хотя и находится рядом с определенным HLA-геном, но не имеет или имеет с ним незначительное неравновесное сцепление и поэтому не выявляется при популяционном анализе. Разработаны методы определения генетического сцепления: метод максимальной вероятности "Lod scores", метод пар сибсов и другие, а также методы уста-

новления способа наследования HLA-сцепленного Ds-гена [12,24,27].

Важное значение с практической точки зрения имеет вопрос о диагностической ценности HLA-типирования. Возьмем пример с анкилозирующим спондилитом, имеющим очень сильную ассоциацию с антигеном HLA-B27 [27]. Антиген HLA-B27 встречается примерно у 90% больных анкилозирующим спондилитом в кавказоидной популяции, в здоровом же контроле примерно у 8%. RR будет равен 103,5. Абсолютный или индивидуальный риск (см. табл.2) заболеть здоровым людям, имеющим этот HLA-антиген (при условии, что, например, частота болезни в данной популяции F равна 1/1000) будет равен 1%. Эта прогностическая величина может в значительной степени варьировать в зависимости от частоты болезни в популяции, пола, возраста и других факторов.

Ценность HLA-типирования в диагностике главным образом зависит от вероятности "a priori" (см. табл.2), основанной на клинических, лабораторных и других находках, указывающих на то, что данный пациент болен [27]. В нашем примере (табл.3), если врач после обследования больного только на 50% уверен в диагнозе анкилозирующего спондилита ("a priori" вероятность 0,5%), то обнаружение в фенотипе HLA-антигена B27 увеличивает вероятность до 91,8%. С другой стороны, если тест отрицательный (т.е. антигена B27 нет), тогда имеется только 9,8% вероятности наличия данного заболевания.

Как указывалось выше, ни одна из выявленных ассоциаций не является абсолютной. Можно предположить несколько причин, объясняющих неполную ассоциацию:

1. Для проявления заболевания могут требоваться и другие гены, не сцепленные с HLA, которые сегрегируют независимо от HLA-сцепленных генов.
2. Роль внешнесредовых факторов. Проявление заболевания может варьировать в зависимости от времени экспозиции, адекватности дозы и путей проникновения такого фактора в организм человека.
3. Гетерогенность заболевания.
4. Отсутствие (или слабое) неравновесное сцепление между HLA-генами и DS-генами.
5. Структурный полиморфизм HLA-антигенов, не распознаваемый обычно принятыми методами типирования.

Учитывать эти причины крайне важно, особенно при изучении многофакторных патологий, к которым относятся аллергические заболевания.

Успехи в изучении ассоциаций HLA-антигенов с различными заболеваниями, обнаружение генов иммунного ответа, сцепленных с главным комплексом гистосовместимости мышей H-2, и H-2 сцепленного контроля IgE-ответа мышей на низкие дозы комплексных белковых антигенов, а также многочисленные наблюдения о наличии генетической предрасположенности к аллергии послужили стимулом для проведения иммуногенетических исследований при аллергических заболеваниях у человека.

Такие исследования начались в 1971—1972 гг. по трем основным направлениям:

1. Изучение генетического контроля уровня сывороточного IgE;

2. Попытки идентифицировать Ig-гены (Immune response genes) у человека на модели аллергии;

3. Поиск ассоциаций между аллергическими заболеваниями и антигенами системы HLA.

Ведущая роль генетических факторов в сравнении с факторами окружающей среды в определении общего уровня IgE была доказана при изучении монозиготных и дизиготных близнецов, при семейных исследованиях, при обследовании различных расовых групп. Противоречивые сведения принесли анализ способа наследования гена (генов), контролирующего этот уровень. Предложены модели аутосомно-рецессивного, аутосомно-доминантного, кодоминантного типов наследования, обнаружен также полигенный компонент, помимо главного регулирующего локуса. Высокий уровень IgE может по-разному наследоваться в разных семьях. Было показано, что генетический контроль общего уровня IgE-продукции не сцеплен с HLA.

Большое значение для обнаружения и характеристики Ig-генов человека, связанных с системой HLA, имело исследование генетического контроля специфического иммунного ответа на высокоочищенные антигенные фракции пыльцы некоторых растений [21—23].

Изучение иммунного ответа на конкретный аллерген (аллергенную фракцию) проводилось с использованием кожных и радиоиммунных тестов у клинически здоровых лиц и больных поллинозом, показавших при обследовании положительную кожную реакцию с грубым экстрактом аллергена, например: амброзии, райграса. Затем среди них выделялись две группы: сенсibilизированных к изучаемой высокоочищенной фракции и не сенсibilизированных к ней. В этих двух группах сравнивалось распределение HLA-антигенов.

При изучении иммунного ответа на минорный аллерген пыльцы амброзии Ra 5 (Amb a V — *ambrosia artemisiifolia* по номенклатуре аллергенов [20]) по уровню IgE и IgG-специфических антител D.Marsh et al. обнаружили очень сильную ассоциацию с антигеном HLA-Dw2 (критерий преобладания или относительный риск RR-65) и DR2. В дальнейшем была обнаружена даже более выраженная связь. Анализ полиморфизма длин рестриктных фрагментов (метод RFLP) с использованием зондов DRB1 и DQB1 показал, что одновременная встречаемость фрагментов DRB1 Eco RI 6,5 kb и DQB1 Eco RI 2,3 kb имеет очень сильную ассоциацию (RR=172,5) с иммунным ответом на антиген Amb a V. В другой серии опытов с анализом рестрикции иммунного ответа продемонстрировано, что молекулы HLA-DR2, Dw2 и DRw52b являются главными продуктами генов иммунного ответа на этот аллерген [22].

С антигенами HLA-DR2 также выявлена связь ответа на аллергены пыльцы амброзии Amb p V, Amb t V. Иммунный ответ на аллергены пыльцы райграса Lol p I (Rye I), Lol p II (Rye II), Lol p III (Rye III) ассоциирован с HLA-антигенами DR3/Dw3. С антигеном HLA-DR5 связан ответ на аллерген пыльцы амброзии Amb a VI (Ra 6)

и райграса Lol p III (Rye III), с антигеном HLA-DR7 — ответ на аллерген пыльцы кедра Jun s I. В японской популяции обнаружена ассоциация (негативная) антигена HLA-DQw3 с иммунным ответом на аллерген из пыльцы японского кедра [25]. В последнем случае речь идет об ассоциированных с HLA Is-генах (Immune suppression genes), контролирующих неответчивость на данный аллерген вследствие активной супрессии.

Результаты популяционных исследований показали, что связь HLA-антигенов с ответом на аллергены наиболее выражена при использовании низкомолекулярных минорных аллергенов. С увеличением молекулярной комплексности аллергена, выраженность связи имела тенденцию к снижению и исчезновению. Например, в популяционных исследованиях не обнаружено ассоциации HLA-антигенов с иммунным ответом на аллерген амброзии AgE, обладающим основной (90%) аллергенной активностью грубого экстракта пыльцы.

В семейных исследованиях установить сцепление иммунного ответа на конкретные аллергены с HLA удавалось далеко не всегда, несмотря на то, что ранняя успешная работа B.Levine et al. [19], изучивших сегрегацию ответа на главный аллерген амброзии AgE, явилась самым первым свидетельством наличия Ig-генов у человека и отправным пунктом для дальнейших исследований. Этот факт объясняется тем, что из-за влияния множественных генетических и внешнесредовых факторов на специфический иммунный ответ к определенному аллергену, пенетрантность (частота проявления признака, контролируемого геном) различных HLA-сцепленных Ig-генов может варьировать в широких пределах у различных членов семьи.

Помимо доказательств наличия генов специфического иммунного ответа на конкретные аллергены, D.Marsh [21] выдвинул гипотезу о существовании генов Ih (Immune hyperresponse genes), которые контролируют способность к генерализованной гиперответчивости к широкому разнообразию аллергенов, сцепленных с наиболее распространенными у кавказоидов HLA-гаплотипами A1-B8-DR3 и A3-B7-DR2. В широких эпидемиологических исследованиях, включающих как клинически здоровых лиц, так и больных с атопией, было показано, что наличие положительных кожных тестов с хотя бы одним из изученных аллергенных экстрактов: пыльцы тимopheевки, ржи, амброзии, шерсти кошки, собаки, домашней пыли и альтернатирии, положительно ассоциируется с одновременным присутствием в HLA-фенотипе антигенов A3, B7, DR2 или A1, B8, DR3. Кроме того, обнаружена связь повышенного уровня IgE с HLA-фенотипом A3, B7, DR2 и HLA-антигеном B8.

Таким образом, по мнению D.Marsh, в развитии аллергических заболеваний большую роль играют три вида генетических факторов:

1. Генетический контроль общего уровня продукции IgE, не сцепленный с HLA;

2. HLA-сцепленный генетический контроль иммунного ответа на специфический аллерген;

Анализ легочно-дыхательной системы –
это важный инструмент обеспечения здоровья человека.

dmt

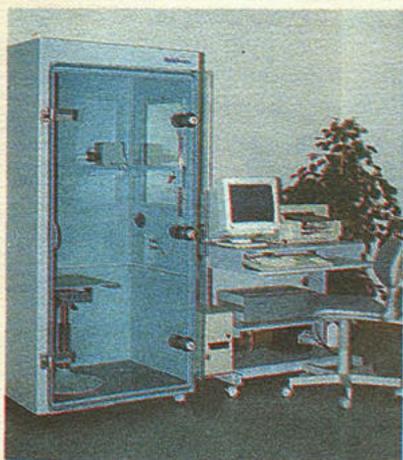
Загрязнение воздуха и другие вредные нарушения экологии по всему миру являются основными причинами возрастающего числа легочных заболеваний. Ранний диагноз не только помогает избегать длительного лечения, но и приводит к значительному облегчению состояния здоровья пациента.

Наши сложные системы, работающие на микропроцессорном управлении, специально предназначены для осуществления высокоэффективной и результативной диагностики



"КУСТО ВИТ Р" – это компактная пульмоно-аналитическая система, предназначенная для СПИРОМЕТРИИ и ОСЦИЛЛЯТОРНОГО ЗАМЕРА СОПРОТИВЛЕНИЯ. Она также позволяет проводить ВНУТРИБРОНХИАЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ.

"ДжиИ-ПРОВОДЖЕТ Р" – это идеальная система для ИНГАЛЯЦИОННО-ПРОВОКАЦИОННЫХ тестов с четырьмя индивидуально программируемыми сериями провокационных тестов. Система имеет возможность расширять свои параметры до 30 тест-серий с использованием простой карточки памяти.



"ДжиИ-БОДИСКОП Р" – это устройство для замеров объема выдыхательного и вдыхательного потока, СПИРОМЕТРИИ, ЗАМЕРА СОПРОТИВЛЕНИЯ и других показателей. Система также имеет возможность подключения для определения диффузии CO_2 .

Для определения ДИФФУЗИИ CO_2 , ФОЕ, ДЫХАТЕЛЬНОГО ОБЪЕМА, ОБЩЕЙ ЕМКОСТИ ЛЕГКИХ только у нас Вы сможете приобрести систему "ДжиИ-АЛЬВЕОСКОП Р". Для СПИРОЭРГОМЕТРИИ мы рекомендуем "ЭРГОСКОП Р".

Несмотря на свою сложность и высокотехнологичность, все системы надежны и просты в обслуживании. Все эти системы производят фирмы "Кусто Мед" и "Гансхорн Электроникс" в Германии.

dmt

Для получения подробной информации обращайтесь в Московское представительство "ДМТ Доктор Данко Медичинтехник" по телефону или факсу: 095 954-88-26.

3. Генетический контроль генерализованной ответственности к любому аллергену, сцепленный с HLA.

Несмотря на значительные успехи фундаментальных исследований, свидетельствующих о наличии HLA-сцепленных Ig- и Is-генов, контролирующих иммунный ответ на конкретные аллергены, и многочисленные исследования ассоциаций HLA-антигенов с аллергическими болезнями, HLA-ассоциированных заболеваний выявлено немного.

Необходимо отметить, что нередко исследователи находили повышение или снижение частоты какого-либо из HLA-антигенов у больных в сравнении со здоровыми людьми, однако статистическая оценка такого отклонения не выдерживала поправки на количество тестированных HLA-антигенов. Это очень важно, поскольку при изучении такой многоаллельной системы как HLA велика вероятность случайных отклонений [6]. Кроме того, как указывалось выше, на обнаружение связи с HLA может влиять гетерогенность заболевания. Например, в случае атопической аллергии сенсibilизация к пыльце растений опосредуется IgE-реактивами, сенсibilизация же к домашней пыли — IgE-, но часто и IgG-реактивами. Каждый из этих видов ответа может контролироваться разными HLA-сцепленными генами. В патогенезе бронхиальной астмы участвуют несколько типов аллергических реакций; более того, гиперреактивность бронхов и атопия контролируются независимыми генетическими факторами, хотя атопия может усиливать вероятность реализации генетической предрасположенности к астме [15]. Если учесть еще разные виды аллергенов, возраст начала заболевания, пол, популяционные особенности, разные формы клинических проявлений аллергических заболеваний и другие особенности, каждая из которых может иметь свою специфику ассоциаций с генетическими маркерами, то становится понятной не только противоречивость результатов исследований, но и перспективные направления поиска таких ассоциаций, связанные с конкретизацией исследуемых сторон заболеваний для того, чтобы в дальнейшем составить целостную картину.

К заболеваниям, ассоциированным с системой HLA, относится поллиноз. HLA-маркерами, указывающими на предрасположенность к сенсibilизации широким спектром пыльцевых аллергенов в русской популяции, являются антигены HLA-B7 и DR2 [11]. В грузинской популяции, относящейся к южным европеоидам и имеющей характерные черты HLA-генетического профиля, такими маркерами служат антигены B7 и DR5 [3,4]. Разные возрастные группы больных имеют свои особенности HLA-ассоциаций. У русских поллиноз, возникший в детском возрасте, ассоциирован с B7, B12 и DR2, в возрасте после 30 лет — с B7, DR2 и B8, DR3. Маркер HLA-B12 указывает на предрасположенность к поливалентной сенсibilизации неинфекционными аллергенами у детей; причем при наличии в фенотипе этого антигена дети заболевают раньше, риск развития болезни у мальчиков в два раза выше, чем у девочек [13].

Важное значение HLA-маркер приобретает в эпидемиологически неблагоприятных регионах. Так, в Краснодарском крае, где есть высокая вероятность естественной сенсibilизации к пыльце амброзии в первую очередь у лиц с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям, при наличии в фенотипе антигена HLA-B7 риск заболеть в 22 раза выше, чем при его отсутствии; амброзийный поллиноз возникает раньше и чаще сопровождается пыльцевой астмой [10]. Этот же маркер имеет значение в грузинской популяции в регионах распространения амброзии. Причем даже у клинически здоровых людей с фенотипом HLA-B7 или A3, B7 обнаруживается повышенный уровень специфических IgE-антител [3]. Генетический анализ показал доминантное наследование HLA-B7-ассоциированного гена предрасположенности к амброзийному поллинозу [10]. Таким образом, HLA-антиген B7 в качестве генетического маркера может использоваться для популяционного прогноза предрасположенности к амброзийному поллинозу, а с учетом дополнительных сведений — для индивидуального прогноза.

Предрасположенность к поллинозу наследуется в сцеплении с HLA-гаплотипом; для каждой семьи характерен свой HLA-гаплотип, сцепленный с заболеванием. При наличии такого гаплотипа сенсibilизация у каждого больного члена семьи может наступать к разным аллергенам [12]. Показано, что при поллинозе, протекающем в виде пыльцевой астмы, с HLA связана не предрасположенность к астме, а предрасположенность к сенсibilизации пыльцевыми аллергенами, реализация которой может иметь различную клиническую манифестацию [11].

В отношении связи HLA-антигенов с бронхиальной астмой данные менее определены. Хорошо воспроизводимых результатов мало. Сравнение с зарубежными данными затруднено из-за другой классификации астмы (экзогенная и эндогенная по классификации Rackemann). При экзогенной астме отмечалась тенденция к повышению частот антигенов HLA-B8 и DR3. При атопической астме в русской популяции наблюдалась повышенная частота антигенов B12 (при пылевой астме), B7 и DR2 (при пыльцевой) [11]. Более отчетливо проявляются HLA-ассоциации в грузинской популяции. Как у взрослых, так и у детей атопическая астма ассоциирована с HLA-DR5 [3,4]. Имеются данные о совместной сегрегации в семьях заболевания атопической астмой и HLA-гаплотипа [3,7].

При инфекционно-аллергической астме и эндогенной у европеоидов также наблюдалась тенденция к повышению частот антигенов B8 и DR3, но снижению частот B7 и B12.

Поскольку при аллергических заболеваниях HLA-маркеры могут иметь большее значение в качестве критериев прогноза, чем диагностики, интерес представляют сведения о связях HLA-антигенов с особенностями течения болезней и эффективностью терапии.

Тяжелое течение инфекционно-аллергической бронхиальной астмы у русских ассоциировано с HLA-антигеном B35 [8], этот же антиген чаще встречается при

РОВАМИЦИН® 3,0 млн МЕ



СПИРАМИЦИН

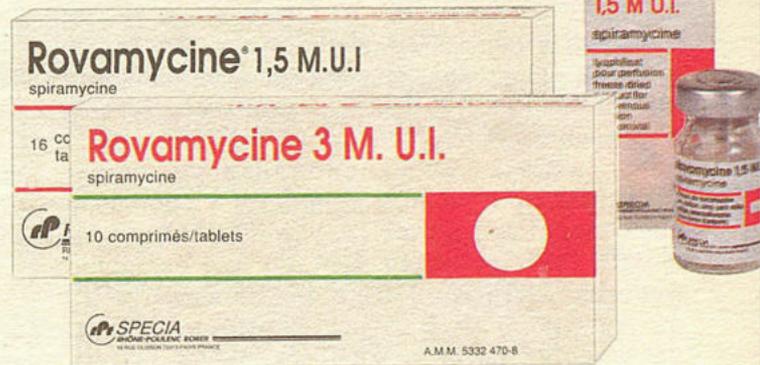
R 3,0

Устраняет инфекцию дыхательных путей - быстро и полностью

 сильное продолжительное
действие в месте
инфекционного поражения

 великолепные
клинические результаты

 безопасность пациента



 **RHÔNE-POULENC RORER**

117049, Москва, Мытная ул., 1 пом 9

Тел: (095) 230 02 32, 230 02 43, 230 02 54

СОСТАВ: 1 таблетка содержит 3 млн МЕ спирамицина. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** РОВАМИЦИН принадлежит к антибиотикам семейства макролидов. К РОВАМИЦИНУ чувствительны следующие микроорганизмы: Streptococcus, Meningococcus, Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Clostridium, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Treponema, Leptospira, Campylobacter и Toxoplasma gondii. Умеренно чувствительны: Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, V. cholerae, Staphylococcus aureus. Устойчивы к РОВАМИЦИНУ Enterobacteriaceae, Pseudomonas. Всасывание препарата происходит быстро (период полуабсорбции составляет 20 минут). После приема внутрь 6 млн МЕ препарата пик его концентрации в крови наблюдается через 1,5-3 ч; период полувыведения составляет приблизительно 8 ч. РОВАМИЦИН не проникает в спинномозговую жидкость, однако хорошо диффундирует в слюну и ткани, а также в молоко матери, в связи с чем применение его кормящими женщинами не рекомендуется. Связывание с белками плазмы слабое и не превышает 10%. Препарат метаболизируется в печени и выводится через желчные протоки, кишечник и почки (10-14%). **ПОКАЗАНИЯ:** Применение РОВАМИЦИНА рекомендовано в оториноларингологии, бронхопальмонологии, стоматологии, гинекологии, при кожных и костных заболеваниях и для лечения простатита, а также для лечения токсоплазмоза, в том числе у беременных женщин. РОВАМИЦИН применяется для профилактики менингококкового менингита среди лиц, контактировавших с больным за 10 дней до его госпитализации, для химиопрофилактики острого суставного ревматизма. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Аллергия к спирамицину. **ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:** В отдельных случаях отмечается тошнота, диарея, рвота. В редких случаях возможны кожные аллергические реакции, парестезии конечностей, возникающие в процессе инфузии препарата и самопроизвольно исчезающие, редко - флебиты, в исключительных случаях - средней тяжести, требующие отмены терапии. **ОСОБЫЕ ОТМЕТКИ:** У больных с почечной недостаточностью можно не изменять дозировку, так как препарат практически не выводится через почки. Поскольку РОВАМИЦИН проникает в грудное молоко, необходимо прервать кормление грудью. РОВАМИЦИН можно без опасения применять беременным женщинам. **ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗИРОВКА:** Для взрослых дневная доза РОВАМИЦИНА внутрь составляет 6-9 млн МЕ в день за 2-3 приема. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки 1,5 млн МЕ по 16 шт. в упаковке; таблетки 3 млн МЕ по 10 шт. в упаковке; флаконы с лиофилизированным порошком 1,5 млн МЕ для внутривенного введения.

астматической триаде (бронхиальная астма, полипоз носа, непереносимость аспирина). В других европеоидных популяциях с астматической триадой связаны антигены DR3 и DQ2. При среднетяжелом течении atopической астмы у детей в грузинской популяции чаще выявляются антигены B7, B12, DR5, при тяжелом — A9 и B13; при среднетяжелом течении инфекционно-аллергической астмы повышена частота антигенов B8 и B40, при тяжелом — A10 и B13 [4].

Хотя работы по изучению связи HLA-антигенов с результативностью терапии только начались, они имеют большие перспективы, особенно при одновременном изучении и возможных причин HLA-ассоциированного эффекта (или отсутствия эффекта) проводимой терапии. Например, в грузинской популяции положительный эффект специфической гипосенсибилизации больных поллинозом связан с антигеном DR5, отсутствие же эффекта — с антигеном B12, с последним ассоциировано также снижение выработки блокирующих антител [3].

Перспективным направлением в изучении механизмов связи HLA с аллергическими заболеваниями и иммуногенетических основ их патогенеза является исследование ассоциаций HLA-антигенов с патогенетически важными параметрами иммунитета. Обнаружено, например, что при поллинозе и atopической бронхиальной астме HLA-ассоциированные антигены маркируют сниженный уровень Т-супрессоров и повышенное содержание IgE в сыворотке крови.

К HLA-ассоциированным заболеваниям относится и хронический экзогенный аллергический альвеолит [7]. Болезнь "легкое голубевоодов" у европеоидов ассоциирована с HLA-DR3 и DRw6, у мексиканцев — с HLA-DR7.

Данные о связи atopического дерматита с HLA противоречивы. Чаще ассоциации находят при сочетании заболевания с респираторными проявлениями аллергии.

Сильная связь HLA-антигенов с заболеванием обнаружена при обследовании больных аллергическими контактными дерматозами, возникающими вследствие профессионального контакта с антибиотиками разных групп в качестве сенсибилизирующих агентов. Маркеры предрасположенности к заболеванию — антигены HLA-DR4 и B13, устойчивости — HLA-DQ1 и B12. Риск развития болезни при наличии в HLA-фенотипе антигена DR4 в 46 раз выше, чем при его отсутствии. В свою очередь, антиген DQ1 указывает на резистентность к заболеванию, в 11 раз превышающую таковую у людей без данного антигена. Выявленные ассоциации свидетельствуют о перспективности поиска иммуногенетических маркеров профессионального риска развития заболеваний и могут использоваться как один из критериев профессионального отбора [9].

Таким образом, изучение проблемы "HLA и аллергические заболевания", с одной стороны, имеет серьезную основу в виде фундаментальных исследований генетического контроля иммунного ответа на специфические аллергены, с другой — несмотря на

сложность задачи, накопленные данные уже приобретают практический смысл в плане возможностей прогноза предрасположенности к заболеваниям, прогноза характера течения и эффективности терапии, оценки профессионального риска развития патологии. Дальнейшие исследования в этом направлении, используя накопленный опыт, новые подходы и методы исследований, будут способствовать достижению успехов в решении проблемы, важной для понимания генетических механизмов патогенеза аллергических болезней и имеющей прикладное значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л.П., Хаитова Н.М., Яздовский В.В. Ассоциированная с HLA предрасположенность к заболеваниям и некоторые механизмы ее реализации // Вестн. АМН СССР.— 1988.— № 5.— С.30—38.
2. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Яздовский В.В. Генетические маркеры инсулинзависимого диабета (история проблемы, настоящее, перспективы) // Клини. мед.— 1992.— № 9—10.— С.5—10.
3. Гамкрелидзе А.Г. Иммунологические и иммуногенетические механизмы формирования аллергических заболеваний дыхательных путей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1989.
4. Карселадзе Р.Л. Система антигенов HLA и клинические особенности бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Тбилиси, 1989.
5. Наумов Ю.Н., Коненков В.И., Алексеев Л.П. Молекулярные механизмы функционирования антигенов гистосовместимости человека // Иммунология.— 1993.— № 5.— С.13—18.
6. Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // Вестн. АМН СССР.— 1988.— № 7.— С.48—51.
7. Проблемы наследственности при болезнях легких / Под ред. А.Г.Хоменко.— М.: Медицина, 1990.
8. Услонцев В.М., Петрова М.А. Исследование HLA-антигенов у больных бронхиальной астмой // Вестн. АМН СССР.— 1989.— № 7.— С.31—34.
9. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Яздовский В.В. и др. Иммуногенетические маркеры профессионального риска развития аллергических контактных дерматозов при воздействии антибиотиков // Иммунология.— 1990.— № 6.— С.45—47.
10. Яздовский В.В., Алексеев Л.П., Остроумов А.И. и др. HLA и амброзийный поллиноз // Там же.— 1984.— № 4.— С.25—29.
11. Яздовский В.В., Алексеев Л.П., Порошина Ю.А., Серова Л.Д. Особенности распределения HLA-антигенов при поллинозе и у больных с аллергией к домашней пыли // Клиническое значение лейкоцитарных антигенов.— Л., 1984.— С.86—93.
12. Яздовский В.В., Алексеев Л.П., Серова Л.Д. HLA-сцепленный генетический контроль предрасположенности к поллинозу (семейные исследования) // Иммунологические методы диагностики и терапии различных патологических состояний.— Л., 1986.— С.52—59.
13. Яздовский В.В., Резник И.Б., Бачурин П.С., Алексеев Л.П. Система HLA и предрасположенность к поливалентной сенсибилизации при atopических заболеваниях у детей // Педиатрия.— 1988.— № 2.— С.110—111.
14. Яздовский В.В. Система HLA // Гематол. и трансфузиол.— 1991.— № 7.— С.30—35.
15. Blumenthal M.N., Amos D.B. Genetic and immunologic basis of atopic responses // Chest.— 1987.— Vol.91, Suppl.— P.176—184.
16. Bodmer J.G., Marsh S.G.E., Albert E.D. et al. Nomenclature for factors of the HLA system; 1991 // Vox Sang.— 1992.— Vol.63.— P.142—157.
17. Caraballo L.R., Hernandez M. HLA haplotype segregation in families with allergic asthma // Tissue Antigens.— 1990.— Vol.35.— P.182—186.

18. Green A. The epidemiologic approach to studies of association between HLA and disease. II. Estimation of absolute risks, etiologic and preventive fraction // *Ibid.*— 1982.— Vol.19.— P.259—268.
19. Levine B.B., Stember R.H., Fotino M. Ragweed hay fever: genetic control and linkage to HLA haplotypes // *Science.*— 1972.— Vol.178.— P.1201—1203.
20. Marsh D.G., Goodfriend L., King T.P. et al. Allergen nomenclature // *Bull. WHO.*— 1986.— Vol.64.— P.767—770.
21. Marsh D.G., Meyers D.A., Bias W.B. The epidemiology and genetics of atopic allergy // *N. Engl. J. Med.*— 1981.— Vol.305.— P.1551—1559.
22. Marsh D.G., Zwollo P., Huang S.K., Ansari A.A. Molecular genetics of human immune responsiveness to allergens // *Ciba Found. Symp.*— 1989.— Vol.147.— P.171—183.
23. Marsh D.G., Blumenthal M.N., Ishikawa T. et al. HLA and specific immune responsiveness to allergens // *HLA 1991. Proceedings of the 11-th International Histocompatibility Workshop and Conference / Eds. K.Tsuji. M.Aizawa, T.Sasazuki.*— Oxford, 1992.— Vol.1.— P.765—771.
24. *Methodology in Medical Genetics. An Introduction to Statistical Methods / Ed. A.E.H.Emery.*— Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986.
25. Sasazuki T., Kikuchi I., Hirajama K. et al. HLA-linked immune suppression in humans // *Immunology.*— 1989.— Suppl.2.— P.21—24.
26. Thomson G. Investigation of the mode of inheritance of the HLA associated diseases by the method of antigen genotype frequencies among diseased individuals // *Tissue Antigens.*— 1983.— Vol.21.— P.81—104.
27. Tiwari J.L., Terasaki P.I. *HLA and Disease Associations.*— New York: Springer-Verlag, 1985.

Поступила 11.07.94.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616-056.43-022.3

Т.М.Желтикова, И.Г.Овсянникова, В.Б.Гервазиева

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПОПУЛЯЦИЙ КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ (*Acariformes: Pyroglyphidae*) И ЭКСПОЗИЦИИ КЛЕЩЕВЫХ АЛЛЕРГЕНОВ (Der I, Der II) В КВАРТИРАХ БОЛЬНЫХ С АТОПИЕЙ

НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова АМН России, Москва

THE COMPARATIVE STUDY OF HOUSE-DUST MITES (ACARIFORMES: PYROGLYPHIDAE) AND
EXPOSURE TO MITE ALLERGENS (DER I, DER II) IN APARTMENTS OF ATOPIC PATIENTS

T.M.Zheltikova, I.G.Ovsyannikova, V.B.Gervasieva

Summary

Apartments of sensitized to pyroglyphid mites patients were examined in Moscow. Detected in 91% of the apartments, pyroglyphid mites were found to form the nucleus of their fauna. Two species of pyroglyphid mites, *D.pteronyssinus* and *D.farinae*, absolutely prevailed. Moreover, in 14% of the apartments the mite *E.maynei* was detected. Storage mites were detected in 27% of the apartments.

Concentrations of mite allergens were found to vary: 0—12.6 mkg/g of dust for Der p I, 0—13.5 mkg/g of dust for Der p II, 0—3.48 mkg/g of dust for Der f I, 0—7.2 mkg/g of dust for Der f II. Allergens Der p I and Der p II prevailed in 59% of the apartments, and Der f I and Der f II in 27% of the ones. The correlation ratio was 0.9592, $p < 0.01$, for *D.pteronyssinus* and Der p II; it was 0.4132, $p < 0.1$, for *D.pteronyssinus* and Der p II; $r = 0.9365$, $p < 0.01$, for *D.farinae* and Der f I and 0.9075, $p < 0.01$, for *D.farinae* and Der f II.

Among the examined dwellings, in 14% of the apartments, the allergen exposure to *D.pteronyssinus* (Der p I, Der p II) exceeded 10 mkg/g of dust. Apartments with that highest level of allergens *D.farinae* (Der f I, Der f II) were not found. In 50% of the apartments, the concentration of Der I and Der II *D.pteronyssinus* and *D.farinae* varied in the range of 2 to 10 mkg/g of dust. In 14% of the apartments, the concentration of mite allergens did not exceed 0.4 mkg/g of dust. In remaining 22% of those, the exposure of mite allergens was higher than 0.4 mkg/g of dust in account to some individual allergens, but did not reach the level of 2 mkg/g of dust.