

ЛЕКЦИИ

УДК 575.1/.2:612.017.1

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА

А.С.Соловьева

*Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания
Сибирского отделения РАМН – НИИ охраны материнства и детства,
680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49*

РЕЗЮМЕ

В лекции дано основное понятие и структура главного комплекса гистосовместимости (МНС – major histocompatibility complex), молекулярное строение, расположение и главные функции молекул HLA-системы (human leukocyte antigen) человека, представлены основные механизмы процессирования и презентации антигенов с участием молекул HLA системы I и II классов. Изложены доводы существования полиморфизма генов системы HLA на основе генетически детерминированных различий, которые определяют высокую степень индивидуальности организма человека. Понимание механизма генетического контроля дает возможность практического применения этих знаний не только в направлении трансплантологии, но и в диагностическом определении предрасположенности к различным заболеваниям, персонифицированному подходу к лечению патологических процессов.

Ключевые слова: иммуногенетика, главный комплекс гистосовместимости, HLA-система, иммунный ответ, полиморфизм.

SUMMARY

GENETIC CONTROL OF THE IMMUNE RESPONSE

A.S.Solovyeva

*Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center
of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian
Branch RAMS – Research Institute of Maternity and
Childhood Protection, 49 Voronezhskaya Str.,
Khabarovsk, 680022, Russian Federation*

The lecture represents the general concept and structure of major histocompatibility complex (MHC), a molecular structure, localization and main functions of human leukocyte antigen (HLA). It also shows the main mechanism of antigen processing and presentation involving HLA system molecules of classes I and II. The lecture outlines the arguments of existence of polymorphism of HLA system gens on the basis of ge-

netically determined differences which define the high level of individuality of a human organism. Understanding the mechanism of genetic control allows to apply this knowledge in practice not only in the field of transplantation, but also in the field of diagnostic determination of predisposition to various diseases and a personified approach to the treatment of pathological processes.

Key words: immunogenetics, major histocompatibility complex, HLA system, immune response, polymorphism.

Впервые при изучении результатов трансплантации у экспериментальных животных выявлено отторжение трансплантата от генетически неидентичного организма, что связывают с антигенами главного комплекса гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex). У человека соответствующая система антигенов была открыта в 50-е годы XX века и получила название HLA (Human Leukocyte Antigen), т.к. впервые была обнаружена Ж.Доссе, Дж.Д.Снеллом на лейкоцитах человека. HLA-система это комплекс генов, которые сами, либо через кодируемые ими продукты обеспечивают генетический контроль постоянства в организме человека. К настоящему времени эти антигены обнаружены практически во всех клетках, имеющих ядро. Гены системы HLA наследуются по кодоминантному типу, т.е. экспрессируются оба гена (антигена) отцовской и материнской хромосом. Совокупность всех аллелей на одной хромосоме (гаплотип) наследуется целиком. Система HLA характеризуется чрезвычайно высоким уровнем полиморфизма, т.е. содержит гены, которые проявляются более чем в одной фенотипической форме [22]. Наличие полиморфизма на основе большого количества специфичностей HLA-генов, отличающихся между собой по аминокислотным последовательностям в вариабельном участке ДНК, приводит к существованию сложной системы презентации антигена [1–5].

У человека гены МНС расположены в областях (локусах) на коротком плече 6 хромосомы и занимают генетический район, равный 1,6 сантиморгана. Гены HLA-системы определяют силу и специфичность иммунного ответа, контролируют синтез HLA-молекул.

Каждый из генов, входящих в HLA-комплекс, имеет свое представительство в виде антигена гистосовместимости, экспрессирующегося на мембране, набор которых у каждого человека индивидуален. Аутологичные HLA-молекулы неантигенны для организма. Основными функциями HLA-молекул (антигенов) являются: участие в распознавании экзогенных антигенов Т-клеточными рецепторами; в межклеточных взаимодействиях и развитии иммунного ответа; определении предрасположенности к заболеваниям; инициации реакции отторжения антигеннесовместимых трансплантатов тканей донора. Некоторые исследователи называют антигены главного комплекса гистосовместимости «иммунным паспортом, группой белой крови», с помощью которых иммунная система способна различать «свое» (*self*) от «чужого» (*non-self*) и в этом заключается их важнейшая физиологическая роль [20, 22]. HLA-молекулы делятся на 5 классов. Важнейшее значение в иммунорегуляции имеют гены I и II классов гистосовместимости. Номера классов отражают хронологический порядок их открытия, а не расположение на хромосоме.

Структура молекул HLA класса I. Каждая молекула HLA класса I состоит из тяжелой (альфа) цепи (44 кДа) и легкой цепи (12 кДа), известной как β_2 -микроглобулин (рис. 1). Альфа-цепь – трансмембранный белок, состоящий из трех доменов (α_1 , α_2 и α_3), трансмембранного фрагмента и внутрицитоплазматического домена. Альфа-цепи кодируются генами локусов A, B, и C комплекса HLA класса I и образуют нековалентные связи с внеклеточным β_2 -микроглобулином. Последний состоит из внеклеточного домена, кодируется геном 15 хромосомы и является непалиморфным [1–5].

Рентгеноструктурный анализ помог определить пространственную структуру антигенов HLA в виде антигенсвязывающей щели, которая по форме соответствует антигенному пептиду, образуемому внутри клетки из молекул предварительно расщепленного (процессированного) антигена, и экспрессированного в виде пептидов в полостях молекул HLA класса I уже на клеточной поверхности. HLA-молекулы (продукты разных генных аллелей у людей) связывают строго определенные пептиды, отсюда возникает специфичность связывания антигена. На этом первом этапе распознавания антигена специфичность невысока, но «полость» и «пептид» приспосабливаются друг к другу. Т-клеточный рецептор может распознать подходящий антиген HLA (МНС-рецептор) и пептид, находящийся в щели (тримолекулярный комплекс). Связь между антигенпрезентирующей клеткой и Т-клеткой стабилизируется с помощью вспомогательных молекул (CD8 в случае цитотоксических Т-клеток) [2, 11].

Основная характеристика молекул HLA класса I: локализация в периферическом плече хромосомы; регуляция и ограничение взаимодействия между Т-киллерами и клетками-мишенями (отсюда их основная биологическая роль – маркеры «своего»); стимуляция выработки антигенов и цитотоксических Т-лимфоцитов; присутствие на всех ядросодержащих клетках организма. Характерным является то, что молекулы HLA

класса I занимают примерно 1% клеточной поверхности на лимфоцитах, их почти нет на эритроцитах и клетках трофобласта [21]. Клетки, несущие эти молекулы, не атакуются собственными Т-киллерами в связи с тем, что в эмбриогенезе аутореактивные Т-киллеры, распознающие их на собственных структурах, подвергаются апоптозу или супрессируются.

HLA-антигены класса I это продукты локусов: HLA-A, B, C, отличающиеся большим полиморфизмом, и E, F, G, которые менее полиморфны. Молекулы генов HLA-E презентруют лидерные пептиды собственных классических молекул МНС-I и распознаются с помощью рецептора CD94/NKG2, ингибирующего активность NK-клеток. Клетки, лишенные молекул HLA-I (инфицированные вирусом, опухолевые), не экспрессируют HLA-E, и NK-клетки получают сигнал, подавляющий их активность. HLA-G экспрессируют только клетки трофобласта, он подавляет действие NK-клеток [21]. В каждом локусе существует много аллелей, ответственных за синтез соответствующего варианта специфичности (эпитопа).

HLA-антигены класса I впервые были обнаружены с помощью серологических тестов, а именно, лимфотоксическим: к взвеси лимфоцитов добавляют антитела против известного антигена и комплемент. Клетки, имеющие антиген, повреждаются и окрашиваются трипановой синькой. С применением полимеразной цепной реакции и прямого секвенса генов для анализа генов ДНК количество выявленных аллелей резко увеличилось и продолжает расти [16, 17]. Эти аллели определяют неоднородность HLA-антигенов у разных людей, т.е. их антигенную несовместимость [4, 6]. После введения Единой международной номенклатуры новые обозначения для молекул HLA класса I состоят из кода, описывающего область гена и идентификационного номера (номера аллеля и номера подтипа), разделенных звездочкой. Например: A*0210 – locus A, аллель 02, подтип 10 [2, 5].

Пептиды, презентация которых осуществляется при помощи молекул HLA класса I, происходят из белков цитоплазмы (рис. 2). Этот механизм позволяет иммунной системе распознавать не только клетки, инфицированные вирусом или бактериями, опухолевые клетки, мутантные белки, но и нормальные белки, которые должны быть заменены новыми для сохранения жизнеспособности клетки. Для этого существует белок убиквитин, который маркирует уничтожаемые белки и способствует узнаванию их протеасомой – крупным комплексом, содержащим протеазы и кодируемый генами локуса LMP. Большинство белков, процессированных в протеасоме антигенпрезентирующей клетки, под действием цитозольных или ядерных ферментов быстро разлагаются до отдельных аминокислот. Лишь незначительное число пептидов транспортируется в эндоплазматический ретикулум (ЭР) транспортным комплексом TAP (*Transporter associated with Antigen Processing*), где связываются в α -цепи молекулы МНС класса I. Сначала с α -цепью связываются белки-шапероны (кальнексин, калретикулин), которые контролируют связывание белка. Затем

белок тапасин формирует мостик, связывающий α -цепь с TAP. Дальнейшее связывание пептида зависит от присутствия так называемых якорных аминокислотных остатков, к которым должно быть высокое срод-

ство связывания, имеющих отличие в последовательности у разных аллельных форм молекул МНС класса I [2, 5].

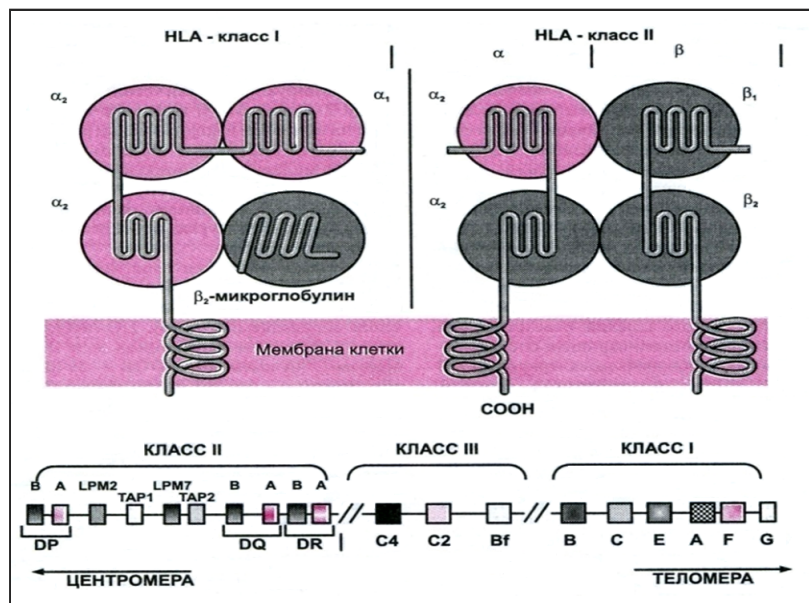


Рис. 1. Структура молекул HLA I и II классов и расположение их на хромосоме. Д.К.Новиков, П.Д.Новиков [4].

Рис. 2. Процессирование и презентация антигена с участием HLA класса I. Г.-Р.Бурместер, А.Пецутто [2].

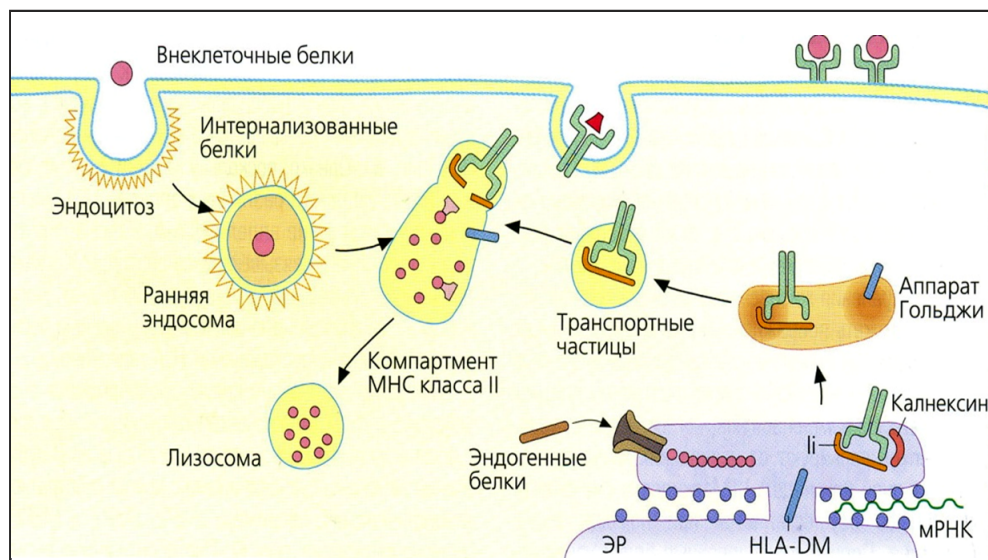
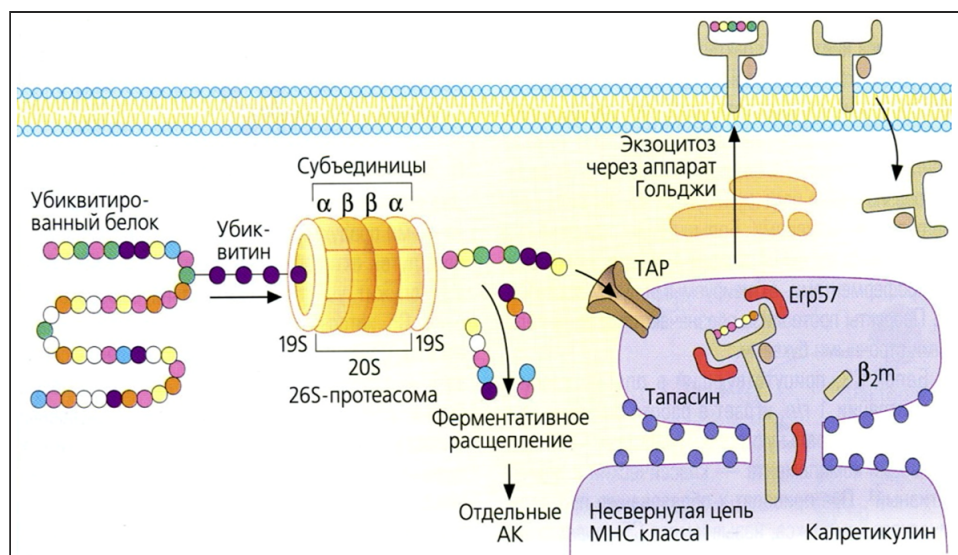


Рис. 3. Процессирование и презентация антигена с участием HLA класса II. Г.-Р.Бурместер, А.Пецутто [2].

Лимфоидные ткани и клетки, подвергшиеся воздействию γ -IFN, имеют протеасомный комплекс (иммуно-протеасома), отличающийся более высокой протеолитической активностью в связи с более высокими требованиями к процессированию антигена со стороны инфицированных вирусом клеток. Существуют механизмы, позволяющие антигенам избежать узнавания Т-клетками, например, мутации в последовательностях белков ТАР, в результате чего происходит нарушение транспортировки пептидов к ЭР и образование пустых молекул МНС класса I, которые нестабильны и быстро диссоциируют с клеточной мембраной. Вирусные белки, такие как белки вируса герпеса, могут активизировать удаление молекул МНС из ЭР, предотвращая связывание вирусных пептидов молекулами МНС. Действительно, при вирусных инфекциях часто наблюдается низкое содержание молекул МНС класса I [7, 20].

Структура молекул HLA класса II. Каждая молекула HLA класса II представляет собой интегральные мембранные сialogликопротеиды, состоит из двух цепей (рис. 1): α -цепи (33-35 кДа) и β -цепи (26-28 кДа). Обе цепи имеют по два внеклеточных домена (обозначаются α_1 , α_2 и β_1 , β_2), соединенных с трансмембранным фрагментом и внутриклеточным фрагментом (γ -цепь). Домены α_2 и β_2 консервативны, а домены α_1 и β_1 высокополиморфны. Целиком эта молекула напоминает по структуре корзинку, в которой может разместиться антиген. HLA-антигены класса II локализуются ближе к центромере хромосомы, это продукты локусов, входящих в HLA-D регион. HLA-D-область чрезвычайно полиморфна и по сути является отдельным регионом, кодирующим три гена локусов HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP, каждый из которых отвечает за синтез двух полипептидов α - и β -цепи, т.е. 6 локусов МНС класса II.

Молекулы HLA класса II экспрессированы на В-лимфоцитах, дендритных клетках, макрофагах, активированных Т-лимфоцитах (т.е. на клетках, способных презентировать антигены). Они могут появляться на эпителиальных и эндотелиальных клетках после стимуляции их γ -IFN. HLA-антигены класса II участвуют в распознавании чужеродных антигенов – пептидов размером до 30 и более аминокислотных остатков, возникших после расщепления поглощенных крупных молекул в протеосомах. Основное значение HLA-антигены класса II имеют в презентации антигенов Т-хелперам, контроле синтеза компонентов комплемента, пропердинового фактора, экспрессии С3-рецептора на В-клетках, а также регуляции силы иммунного ответа за счет вхождения в HLA-антигены класса II генов иммунного ответа (иммунной резистентности). Номенклатура антигенов класса II довольно сложна, что связано с полиморфизмом α - и β -цепей [2, 5]. Не все HLA-антигены класса II определяются серологически, поэтому для их выявления и оценки совместимости применяют смешанную культуру лимфоцитов: стимулирующие лимфоциты (например, донора) обрабатывают ингибитором пролиферации (митомизин С) и добавляют к отвечаю-

щим (реципиентским) лимфоцитам, учитывая пролиферативный ответ.

Процессирование антигена с участием МНС класса II происходит следующим образом (рис. 3). До того, как антигенспецифичная CD4⁺ Т-клетка сможет узнать экзогенные антигены (в том числе чужеродные молекулы или микроорганизмы), они должны быть подвергнуты интернализации, расщеплению на пептидные фрагменты и связаны с пептидсвязывающей щелью молекулы МНС. В процессе опосредованного рецепторами эндоцитоза или фагоцитоза экзогенные антигены переправляются в эндосомальные частицы, которые образуются из части интернализированной клеточной мембраны и имеют нейтральный pH, так что кислые протеазы там не работают. Через несколько часов pH внутри эндосомы падает, и интернализированные белки расщепляются цистеиновыми протеазами, называемыми катепсинами. Затем эндосомы сливаются с частицами, содержащими молекулы МНС класса II. Вновь синтезированные трансмембранные белки, такие как молекулы МНС, перемещаются из цитозоля к эндоплазматическому ретикулуму, где происходит их окончательная сборка и укладка. Белок калнексин удерживает комплекс внутри ЭР до окончания сборки, затем отсоединяется и позволяет комплексу МНС II/Ii покинуть ЭР. После диссоциации белка эти комплексы попадают в аппарат Гольджи, который они покидают в виде вакуолей и связываются с эндосомами. В конечном итоге комплекс пептида и МНС класса II в составе секреторной вакуоли перемещается к поверхности клеточной мембраны. Пептиды, не способные связаться с молекулами МНС, разрушаются в лизосомах [2, 5].

Комплекс пептида и молекулы МНС класса II может активировать CD4⁺ Т-клетки, индуцировать их пролиферацию и секрецию различных цитокинов. В этом процессе важную роль играет фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), выделяемый антигенпрезентирующей клеткой. Он приводит к образованию радикалов кислорода, способных уничтожать внутриклеточные микроорганизмы [9, 12, 13]. Кроме того, активированные CD4⁺ Т-клетки могут стимулировать образование антител В-клетками. Оба механизма направлены на уничтожение внеклеточных патогенов. При активации клеток экспрессия HLA-антигенов I и II классов подвержена модификации. Например, под действием IFN- γ возрастает экспрессия антигенов на мембране клеток, а клетки, не имеющие HLA-антигены класса II, начинают их образовывать. Регуляторами транскрипции HLA-антигенов I и II классов являются IFN, IL, простагландины (простагландин Е снижает экспрессию антигенов), TNF- α [8, 9, 12].

Гены, кодирующие молекулы врожденного иммунитета (компоненты комплемента C2, C4 и Bf-фактор В, вовлекаемый в альтернативный путь активации комплемента, белки теплового шока и др.), расположены между генами молекул МНС класса I и класса II. Продукты экспрессии этих генов называли **антигенами класса III**. Для них также характерен широкий полиморфизм. В пределах комплекса HLA расположены и

другие важные гены, кодирующие, например, TNF- α и TNF- β , лимфотоксин LTB [9, 12, 23]. Продукты экспрессии генов транспортных белков TAP1 и TAP2, расположенных между DP и DQ, играют важную роль в транспорте антигенных пептидов к молекуле HLA и влияют на силу иммунного ответа.

У всех клеток каждого индивида система HLA-антигенов тождественна, едина и индивидуально неповторима. Полиморфизм комплекса HLA обеспечивает механизм иммунного контроля антигенного гомеостаза человеческой популяции и ее выживаемость в среде быстро эволюционирующих микроорганизмов. Наибольшее количество HLA-антигенов представлено на лимфоцитах и коже, меньше – в легких, печени, кишечнике, сердце, еще меньше – в мозге. Полное соответствие HLA-антигенов донора и реципиента возможно только у однояйцовых близнецов. Во всех других случаях развивается иммунный ответ, интенсивность, продолжительность и исход которого определяются не только свойствами антигена и степенью антигенных различий, но и уровнем иммунной реактивности организма [10]. Доказано, что степень иммунного ответа HLA-носителей антигенов различается. Генетически детерминированные различия в силе иммунного ответа не меняются в течение жизни. Иммуногенетические возможности организма определяют начало, течение и исход патологических процессов [24]. Частота встречаемости отдельных HLA-антигенов различна у разных рас: у европеоидов часты HLA-A1, A3, B8 и др.; у негроидов – A23, A28, BK3; у монголоидов – A11, A24, DR4 [15]. У этих рас одни и те же заболевания ассоциируются с различными HLA-антигенами [14].

Иммунная реактивность организма (функциональная активность Т- и В-клеток, киллерная активность NK-клеток, поглотительно-метаболическая активность фагоцитов и др.) являются наследственными и находятся в ассоциативной связи с определенными HLA-антигенами. Нарушение или полное отсутствие какой-либо из функций системы HLA лежит в основе целого ряда патологий, в том числе онкологических и аутоиммунных заболеваний. Так, утрата функции представления антигенов HLA I класса ведет к развитию онкологических заболеваний, поскольку на клетках «исчезает» мишень для цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, осуществляющих «противораковый надзор» в организме. Установлена роль TAP гена HLA-системы в развитии ряда аутоиммунных заболеваний человека (например, прогнозирование, ревматоидного артрита), в основе которых лежит комплементарность иммунодоминантных пептидов инфекционных агентов конкретным эпитопам аллелей системы HLA [8].

Таким образом, определяющим вектором в развитии медицины является иммуногенетика, изучающая структуру, взаимодействие HLA-молекул и генетический контроль иммунитета, дающая новые возможности в диагностике и терапии [6, 7, 16, 18]. Развитие иммуногенетики внесло неопределимый вклад в современную отрасль медицины – трансплантологию [19]. Перспективными являются результаты при пересадке костного мозга (кроветворных стволовых клеток) не от

родственных доноров, а от неродственных, но полностью HLA-совместимых доноров-добровольцев, эффект которых подобен пересадке костного мозга от монозиготных близнецов. В последние годы начаты исследования, которые изучают роль полиморфизма генов распознающих рецепторов врожденного иммунитета и эффекторных молекул (цитокины, хемокины и их рецепторы) в развитии инфекционных заболеваний, аутоиммунной патологии. Известно, что полиморфизм (*SNP* – *Single Nucleotide Polymorphisms*) гена TLR2: Arg/Gln753 и T597C ассоциирован с заболеваниями, вызванными цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса-2, *Candida albicans*, *M. tuberculosis* и другими патогенами [13, 23]. Изучение таких ассоциаций позволит конкретизировать патогенетические механизмы заболеваний, прогнозировать развитие патологических состояний и разработать новые, иммунологически обоснованные, с персонифицированным подходом методы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Медицина, 1997. 287 с.
2. Бурместер Г.-Р., Пецутто А. Наглядная иммунология: пер. с англ. М.: БИНОМ, 2007. 320 с.
3. Коненков В.И. Медицинская и экологическая иммуногенетика. Новосибирск: СО РАМН, 1999. 250с.
4. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Руководство. М.: Мед. лит., 2009. 464с.
5. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: пер. с англ. М.: Мир, 2000. 581 с.
6. Тошаков С.В., Доминова И.Н., Патрушев М.В. Технологии высокопараллельного секвенирования в медико-генетических исследованиях // Мед. генетика. 2013. Т.12, №1(127). С.15–25.
7. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Геномика HLA: новые возможности молекулярной генетики человека в диагностике и терапии // Молекулярная медицина 2003. №1. С.17–31.
8. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) levels and influence of 308-TNF-alpha promoter polymorphism on the responsiveness to infliximab in patient with rheumatoid arthritis/ M.Cuchacovich [et al.] // Scand. J. Rheumatol. 2004. Vol. 33, №4. P.228–232.
9. Dai R., Ahmed S.A. MicroRNA, a new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation, and autoimmune diseases // Transl. Res. 2011. Vol.157, №4. P.163–179.
10. Feuk L., Carson A.R., Scherer S.W. Structural variation in the human genome // Nat. Rev. Genet. 2006. Vol.7, №2. P.85–97.
11. Grandi G. Genomics, proteomics and vaccines // England: Wiley&Sons, 2004. 313 p.
12. Cytokine gene polymorphism in human diseases: on-line databases, supplement 2 / N.Haukim [et al.] // Genes Immun. 2002. Vol.3, №6. P.313–330.
13. Influence of vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphism on tumor development in cutaneous malignant melanoma / W.M.Howell [et al.] // Genes Immun. 2002. Vol.3, №4. P.229–232.

14. Population-based case-control study of VEGF gene polymorphisms and breast cancer risk among Chinese women / N.Kataoka [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006. Vol.15, №6. P.1148–1152.

15. Genetic Polymorphism of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGFC936T) in the Korean Population / J.K.Kim [et al.] // *Korean J. Biol. Sci.* 2003. Vol.7, №3. P.261–264.

16. Technological advances in DNA sequence enrichment and sequencing for germline genetic diagnosis / C.S.Ku [et al.] // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2012. Vol.12, №2. P.159–173.

17. Lander E.S. Initial impact of the sequencing of the human genome // *Nature*. 2011. Vol.470, №7333. P.187–197.

18. Mir K.U. Sequencing Genomes: From Individuals to Populations // *Brief. Funct. Genomic. Proteomic.* 2009. Vol.8, №5. P.367–378.

19. Reddy P., Negrin R., Hil G.R. Mouse models of bone marrow transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008. Vol.14, №1 (Suppl.1). P.129–135.

20. Reith W., Mach B. The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression // *Ann. Rev. Immunol.* 2001. Vol.19. P.331–373.

21. Scifres C., Nelson D. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death // *J. Physiol.* 2009. Vol.587, Pt.14. P.3453–3458.

22. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes / B.E.Stranger [et al.] // *Science*. 2007. Vol.315, №5813. P.848–853.

23. Cytokine gene polymorphism and breast cancer susceptibility and prognosis / K.C.Smith [et al.] // *Eur. J. Immunogenet.* 2004. Vol.31, №4. P.167–173.

24. Human genes involved in copy number variation: mechanisms of origin, functional effects and implications for diseases / A.J.de Smith [et al.] // *Cytogenet. Genome Res.* 2008. Vol.123, №1–4. P.17–26.

REFERENCES

1. Bochkov N.P. *Klinicheskaya genetika* [The Clinical genetics]. Moscow: Meditsina; 1997.

2. Burmester G.R., Pezzuto A. Color atlas of immunology. Stuttgart (Germany): Thieme; 2003.

3. Konenkov V.I. *Meditsinskaya i ekologicheskaya immunogenetika* [Medical and ecological immunogenetics]. Novosibirsk: SO RAMN; 1999.

4. Novikov D.K., Novikov P.D. *Klinicheskaya immunopatologiya. Rukovodstvo* [Clinical Immunopathology]. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2009.

5. Roitt I.M., Brostoff J., Male D. Immunology, 5th ed. London: Mosby; 1998.

6. Toschakov S.V., Dominova I.N., Patrushev M.V. *Meditsinskaya genetika* 2013; 12(1):15–25.

7. Haitov R.M., Alekseev L.P. *Molekulyarnaya meditsina* 2003; 1:17–31.

8. Cuchacovich M., Ferreira L., Aliste M., Soto L., Cuenca J., Cruzat A., Gatica H., Schiattino I., Pérez C., Aguirre A., Salazar-Onfray F., Aguilón J.C. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels and influence of 308-TNF- α promoter polymorphism on the responsiveness

to infliximab in patient with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2004; 33(4):228–232.

9. Dai R., Ahmed S.A. MicroRNA, a new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation, and autoimmune diseases. *Transl. Res.* 2011; 157(4):163–179.

10. Feuk L., Carson A.R., Scherer S.W. Structural variation in the human genome. *Nat. Rev. Genet.* 2006; 7(2):85–97.

11. Grandi G. Genomics, proteomics and vaccines. England: Wiley&Sons; 2004.

12. Haukim N., Bidwell J.L., Smith A.J., Keen L.J., Gallagher G., Kimberly R., Huizinga T., McDermott M.F., Oksenberg J., McNicholl J., Pociot F., Hardt C., D'Alfonso S. Cytokine gene polymorphism in human diseases: on-line databases, supplement 2. *Genes Immun.* 2002; 3(6):313–330.

13. Howell W.M., Bateman A.C., Turner S.J., Collins A., Theaker J.M. Influence of vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphism on tumor development in cutaneous malignant melanoma. *Genes Immun.* 2002; 3(4):229–232.

14. Kataoka N., Cai Q., Wen W., Shu X.O., Jin F., Gao Y.T., Zheng W. Population-based case-control study of VEGF gene polymorphisms and breast cancer risk among Chinese women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15(6):1148–1152.

15. Kim J.K., Oh D., Kwak S.Y., Han J.H., Chung Y.S., Kim N.K. Genetic Polymorphism of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGFC936T) in the Korean Population. *Korean J. Biol. Sci.* 2003; 7(3):261–264.

16. Ku C.S., Wu M., Cooper D.N., Naidoo N., Pawitan Y., Pang B., Iacopetta B., Soong R. Technological advances in DNA sequence enrichment and sequencing for germline genetic diagnosis. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2012; 12(2):159–173.

17. Lander E.S. Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature* 2011; 470(7333):187–197.

18. Mir K.U. Sequencing Genomes: From Individuals to Populations. *Brief. Funct. Genomic. Proteomic.* 2009; 8(5):367–378.

19. Reddy P., Negrin R., Hil G.R. Mouse models of bone marrow transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14(1 Suppl.1):129–135.

20. Reith W., Mach B. The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. *Annu. Rev. Immunol.* 2001; 19:331–373.

21. Scifres C., Nelson D. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. *J. Physiol.* 2009; 587(Pt.14):3453–3458.

22. Stranger B.E., Forrest M.S., Dunning M., Ingle C.E., Beazley C., Thorne N., Redon R., Bird C.P., de Grassi A., Lee C., Tyler-Smith C., Carter N., Scherer S.W., Tavaré S., Deloukas P., Hurles M.E., Dermitzakis E.T. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. *Science* 2007; 315(5813):848–853.

23. Smith K.C., Bateman A.C., Fussell H.M., Howell W.M. Cytokine gene polymorphism and breast cancer susceptibility and prognosis. *Eur. J. Immunogenet.* 2004; 31(4):167–173.

24. de Smith A.J., Walters R.J., Froguel P., Blakemore

A.I. Human genes involved in copy number variation: mechanisms of origin, functional effects and implications

for diseases. *Cytogenet. Genome Res.* 2008; 123(1-4):17–26.

Поступила 23.12.2013

Контактная информация

*Анна Степановна Соловьева,
доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе,
НИИ охраны материнства и детства,
680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1.
E-mail: a.s.solovyeva@mail.ru*

Correspondence should be addressed to

*Anna S. Solovyeva,
MD, PhD, Deputy Director on Scientific Work,
Research Institute of Maternity and Childhood Protection,
49 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation.
E-mail: a.s.solovyeva@mail.ru*