УДК 612
ББК 28.922
Р 83

Руденко К.А.
Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89615360272, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Специфичности человеческих лейкоцитарных антигенов второго класса (HLA II), ассоциированные с риском развития бронхиальной астмы в мировых популяциях

(Рецензирована)

Аннотация

*Протективные и ассоциированные с бронхиальной астмой (БА) антигены в мировых популяциях локализованы преимущественно в DRB1, DQA1, DQB1 областях HLA – главного комплекса гистосовместимости человека. Наибольшее количество ассоциированных специфичностей выявлено в DRB1 (10) и в DQB1 (8) локусах, меньше в DQA1 (4). Для протективных аллелей наблюдается аналогичная закономерность: больше всего в DRB1 (5) и в DQB1 (6), а в DQA1 – 1. Выявлены отдельные специфичности (DRB1*04, DQA1*0301, DQB1*0501), которые могут быть как протективными, так и ассоциированными с БА у разных народов. В Российской Федерации с риском развития БА ассоциированы DRB1*07, DRB1*08, DQB1*05 специфичности, выявленные для двух популяций русских астраханской и московской областей. У астраханских и московских пробандов с БА ассоциированы разные специфичности HLA-DRB1 локуса: соответственно HLA-DRB1*08 и HLA-DRB1*07 аллели. Протективные антигены в DRB1 локусе для обследованных популяций не идентифицированы.*

***Ключевые слова**: бронхиальная астма, человеческие лейкоцитарные антигены, специфичности, ассоциированные с бронхиальной астмой, мировые популяции.*

Rudenko K.A.
Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph. 89615360272, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Specificity of human leukocyte antigens of the second class (HLA II) associated with risk of development of bronchial asthma in world populations

Abstract

Protective antigens and antigens associated with bronchial asthma in world populations are localized dominantly in HLA-DRB1, -DQA1 and -DQB1 – the main complex of a histo combination of the people. The greatest number of the associated specificities is revealed in DRB1 (10) and in DQB1 (8) loci, it is less in DQA1 (4). Similar regularity is characteristic of protective allels: most of them are in DRB1 (5) and in DQB1 (6), but in DQA1 (1). Separate specificities (DRB1 04, DQA1* 0301, DQB1* 0501) are found in the different people which can be both protective and associated with bronchial asthma. In the Russian Federation, DRB1*07, DRB1*08 and DQB1*05 specificities are associated with risk of development of bronchial asthma. They were revealed in two populations of the Russian in the Astrakhan and Moscow areas. In Astrakhan and Moscow probands with bronchial asthma different specificities of HLA-DRB1 locus are associated: correspondingly HLA-DRB1*08 and HLA-DRB1*07 allels. Protective antigens in DRB1 locus for the surveyed populations are not identified.*

***Keywords:** bronchial asthma, human leukocyte antigens (HLA), specificities associated with bronchial asthma, world populations.*

Введение

Бронхиальная астма, по данным рабочей группы GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме) включена в число наиболее часто регистрируемых болезней органов дыхания человека (1–18% населения, в Рос-

сийской Федерации – 3%, всего в мире более 300 млн. больных). К 2020 г. по прогнозам комиссии экспертов ВОЗ ожидается не только дальнейший рост числа больных БА, но и перевод этой нозологии в группу наиболее распространенных заболеваний [1, 2].

Социально-экономический ущерб от БА определяется прямыми и непрямыми медицинскими затратами, связанными, в первую очередь, с высокой смертностью. Если в странах с высокой выявляемостью БА снижена смертность от этого заболевания, то в Российской Федерации наблюдаются противоположные тенденции: самый низкий в мире уровень заболеваемости среди европейских (8–10%) и североамериканских (>10%) стран и самая высокая смертность от БА. На лечение пациентов с астмой и ассоциированных с ней состояний расходуется до 10% ресурсов общественного здравоохранения, поэтому БА относится к социально-значимым болезням [2].

Бронхиальная астма – типичное заболевание мультифакторной природы, в развитии которого наследственность, по данным ВОЗ, уступает по значимости суммарному влиянию среды обитания и образу жизни: курению, употреблению алкоголя и др. [2, 3]. В 90% случаев табакокурение (активное и пассивное) признается как основной фактор развития хронических воспалительных заболеваний легких (ХВЗЛ) и таких мультифакторных социально-значимых болезней как сердечно-сосудистых (ССЗ), онкологических и др. [4]. Однако лишь у 15–30% курящих развивается бронхиальная обструкция, далеко не у всех курильщиков диагностируется рак легкого, ССЗ. Более того, известно, что злокачественные новообразования формируются у людей не курящих и постоянно не подвергающихся негативному воздействию пассивного курения в семье и на работе [5]. Это подтверждает большую значимость генетически детерминированных задатков, определяющих в конечном итоге вероятность неблагоприятного воздействия контролируемых факторов: образа жизни, состояния окружающей среды обитания и т.д. [6].

Развитие БА обусловлено сложным взаимодействием факторов среды и выраженной наследственной предрасположенностью; по итогам близнецовых исследований генетический вклад при данной патологии оценивается в 30–70% [7]. В условиях нарастающих депопуляционных процессов в РФ, преимущественно среди трудоспособного контингента населения, выявление причинно-следственных связей в развитии БА на индивидуальном и популяционном уровне приобретает особую актуальность [8, 9].

С развитием методов молекулярной биологии и расшифровки генома человека идентифицированы гены, расположенные в разных хромосомах и ассоциированные с наиболее распространенными системными патологическими процессами, обуславливающими высокую заболеваемость, инвалидизацию и смертность населения во многих странах мира от ССЗ, злокачественных новообразований, БА и др.[10].

Системой, обуславливающей биологическую индивидуальность, устойчивость или предрасположенность к тем или иным заболеваниям является главный комплекс гистосовместимости – **M**aior **H**istocompatibility **C**omplex (ГКГ или MHC), открытый в 1952 г. Ж. Доссе и называемый системой человеческих лейкоцитарных антигенов (Human Leukocyte, система A, HL-A), т.к. представлен на лейкоцитах человека [11, 12].

Структура HLA. HLA, расположенная в коротком плече 6 хромосомы, состоит из 400 тыс. пар оснований, включающих более 220 генов. Молекулы HLA кодируются различными локусами (HLA-A, B, C, DR, DQ, DP и др.) (рис. 1).

Структура HLA (MHC) обусловлена его генетической делимостью и наличием двух основных областей, соответствующих MHC-I и MHC-II, которые различаются по строению кодируемых ими молекул, экспрессии на определенных клеточных популяциях и ассоциации с заболеваниями. Каждая область в свою очередь подразделяется на локусы. MHC-I объединяет локусы A, B, C, а MHC-II – DR, DQ и DP и др. Продукты MHC – мембранно-ассоциированные пептиды, обеспечивающие согласованное взаимодействие

всех иммунокомпетентных клеток в реализации иммунных реакций организма. Молекулы, кодируемые локусами MHC-I, представлены на ядросодержащих клетках всех тканей, лейкоцитах, лимфоцитах, а молекулы MHC-II выявлены на антигенпрезентирующих В-лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках, моноцитах и др. [11].

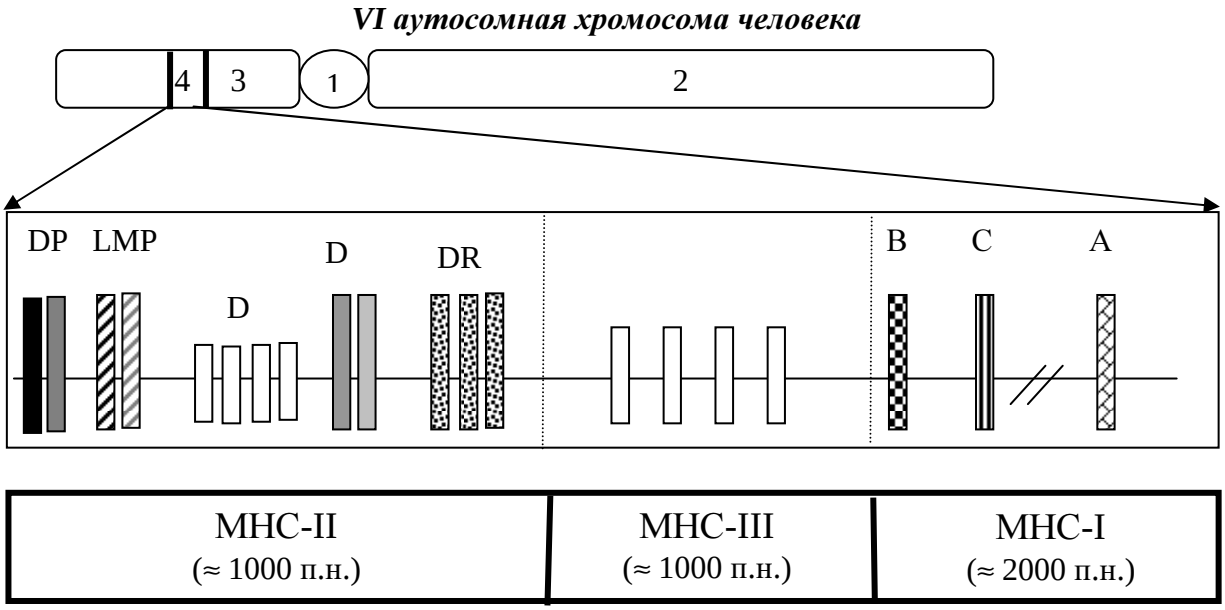


Рис. 1. Генетическая карта главного комплекса гистосовместимости человека (**M**aior **H**istocompatibility **C**omplex – MHC)

Обозначения: 1. Центромера; 2. Длинное плечо; 3. Короткое плечо VI хромосомы; 4. MHC; DP; LMP; DM; DQ; B; C; A и др. – локусы MHC; П.н. – пары нуклеотидов

HLA – наиболее сложная генетическая структура в геноме человека с высоким «экстремальным» полиморфизмом, который, по мнению Алексеева Л.П. (2001), обеспечивает выживание человечества в условиях эндогенной и экзогенной агрессии (генетически разнообразного микробного окружения), является мощным механизмом вариабельности, естественного отбора и человека как вида [11].

Для HLA характерны межрасовые, меж- и внутриэтнические различия, определяющие физиологическую устойчивость и предрасположенность к некоторым заболеваниям на популяционном уровне. Гены резистентности и предрасположенности, называемые соответственно протективными и ассоциированными с заболеваниями, обуславливают устойчивость или высокий риск их развития. Взаимосвязь HLA и заболеваний проявляется в различной степени ассоциации. Один и тот же ген может иметь сильную связь с одним заболеванием и слабую связь с другим [6, 12, 13].

С открытием J. Amiel антигенов MHC (HLA), ассоциированных с целым рядом заболеваний в 1967 г., развивается новое направление в клинической иммуногенетике, получившее название «HLA и болезни». Установлена большая группа болезней, в определенной степени ассоциированных с отдельными антигенами и гаплотипами [12].

Молекулярно-генетическими методами выявлено большее количество аллельных вариантов генов MHC, которые получили название специфичностей. SNP-методом определены отдельные одно- или более нуклеотидные замены в структуре генов MHC, которые проявляют более высокую степень ассоциации определенных специфичностей HLA с заболеваниями [10].

Номенклатура специфичностей HLA. В соответствии с современной международной номенклатурой (2010 г.) специфичности HLA обозначаются номерами, включающими до четырех наборов цифр, разделенных знаками: дефисами, символами и двоеточиями (рис. 2). Длина обозначения зависит от нуклеотидных последовательностей аллельных вариантов. Все аллели получают, по крайней мере, четыре цифры в названии, которое соответствует первым двум наборам цифр. Длинные обозначения присваиваются только при необходимости [14].

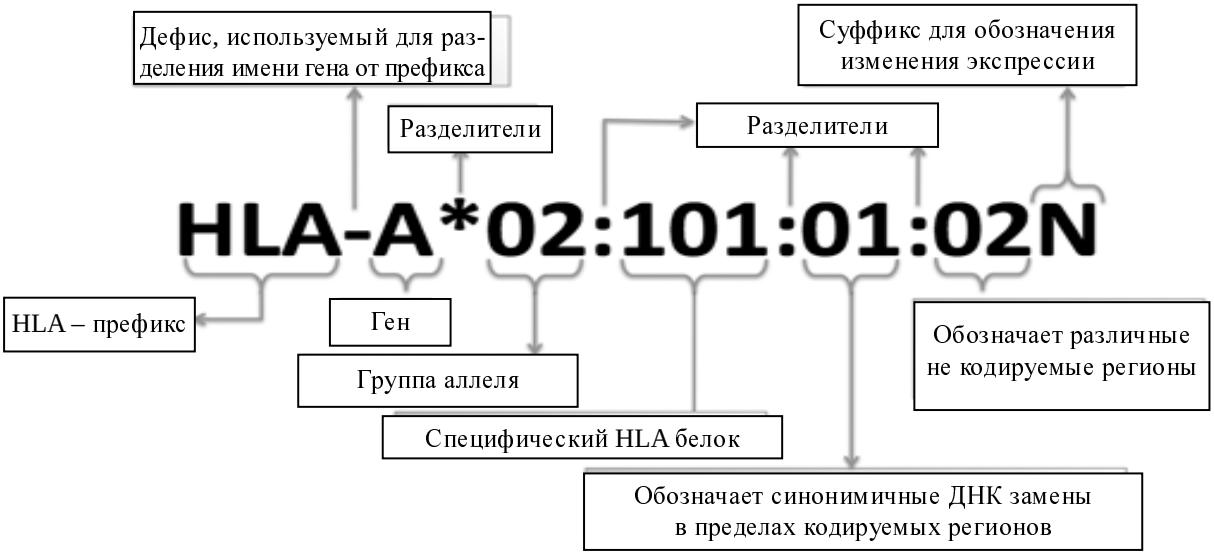


Рис. 2. Обозначения специфичностей HLA в соответствии с международной номенклатурой (пояснения в тексте)

Номенклатура	***Указывает***
HLA	HLA регион и префикс к HLA – гену
*HLA-**DRB1***	Особый HLA **локус DRB1**
*HLA-DRB1*13*	Группа аллелей, которые кодируют DR**13** антиген или гомологическую последовательность других DRB1*13 аллелей
*HLA-DRB1*13:**01***	**Специфический** HLA аллель
*HLA-DRB1*13:01:**02***	Аллель, который отличается синонимичными мутациями от *DRB1*13:01:**01***
*HLA-DRB1*13:01:01:**02***	Аллель, который содержит мутацию за пределами кодирующей области *DRB1*13:01:01:**01***
*HLA-A*24:09**N***	**«Нуль»** аллель без экспрессии
*HLA-A*30:14**L***	***L*** – аллель, кодирующая белок с существенно сниженной или «низкой» экспрессией на поверхности клеток
*HLA-A*24:02:01:02**L***	Аллель с мутацией за пределами кодирующей области; со сниженной или «низкой» экспрессией мембранно-связанного белка
*HLA-B*44:02:01:02**S***	***S*** – аллель, кодирующий экспрессию цитоплазматического белка
*HLA-A*32:11**Q***	***Q*** – сомнительная экспрессия

Для HLA-A*02:101:01:02N специфичности первый набор цифр до первого двоеточия (**02**) означает тип (группу), который часто соответствует серологически выявляемым (групповым) антигенам. Набор цифр после первого разделительного двоеточия (**101**) указывает подтип (подгруппу), номер, присваиваемый для порядка, в котором по-

следовательности ДНК были определены (отличию в двух наборах цифр соответствуют различия на одну или более нуклеотидных замен, что изменяет закодированную аминокислотную последовательность белка). Третий набор цифр после второго двоеточия (01) используется для аллелей, различающихся только синонимичными нуклеотидными заменами (также называемыми тихими или не кодирующими заменами) в кодирующей последовательности. Четвертый набор цифр обозначает аллельные полиморфизмы в интронах, или в 5' и 3' нетранслируемых регионов, во фланге экзонов и интронов [14].

Дополнительные, но необязательные буквы имеют отношение к уровню экспрессии кодируемых белков: с экспрессией мембранно-связанного «L», растворимого «S» и цитоплазматического «C» белков; «Q» – сомнительная или отклоняющаяся от нормы экспрессия, «N» или «нулевые» без экспрессии [14].

Ассоциированные с бронхиальной астмой специфичности HLA. Поиск специфичностей, предопределяющих развитие нозологий с большим социальным и экономическим ущербом: бронхиальной астмой, неоплазиями и др. патологиями, представляющих глобальную проблему здравоохранения, – является целью современной медицины. В патогенезе БА участвуют многочисленные гены, причем в различных этнических группах эти гены могут быть разными. Международная база HuGE Navigator объединяет результаты исследований 979 генов, предположительно ассоциированных с БА. К генам-кандидатам, регулирующим риск развития БА, прежде всего относят HLA II класса, гены цитокинов FNO-*a*, IL-4, IL-3, IL-9 и других медиаторов иммунной системы [10].

С 1999 по 2012 гг. в базе данных HuGE опубликованы результаты 22 исследований по ассоциации риска развития БА с HLA II, выполненные преимущественно в США, Корее, Китае, и единичные работы для других популяций (табл. 1, рис. 1) [15-39]. Установлены ассоциации HLA II класса с БА, вызванной различными аллергенами. Jeong-Hee Choi, Nami Shrestha Palikhe (2009, 2011 гг.) получили статистически значимые данные по связи DRB1*1501, DQB1*0602, DQB1*0501 генов с профессиональной толуилендиизоцианатной астмой [30, 36]. Kim Y.K. по результатам ряда исследований выявил ассоциацию DRB1*07 с риском развития БА к основным аллергенам для корейской популяции [25]. В четырех независимых исследованиях американские ученые Hanchard N.A., Knutsen A.P., Martyn M.B., Juhn Y.J. установили, что риск БА ассоциирован с DRB1*03 [26, 31-33].

Таблица 1

HLA-ассоциированные и протективные аллели при БА
(результаты международных исследований)

№	Год иссл.	Авторы	Страна	Выборка		HLA-ассоциированные аллели	HLA-протективные аллели
				Экспериментальная группа	Контр. группа		
1.	1999	Moffatt MF [et al.] [15]	Австралия	1004	-	DRB1*02	-
2.	2000	Cho SH [et al.] [16]	Корея	91	98	DRB1*07	DRB1*04
3.	2001	Guo X [et al.] [17]	Китай	98	67	DQA1*0101 DQA1*0601 ***DQB1*0303*** DQB1*0601	DQB1*0201
4.	2002	Lin YC [et al.] [18]	Тайвань	80	69	DRB1*13	-
5.	2002	Kim YK [et al.] [19]	Корея	168	94	DRB1*07	-

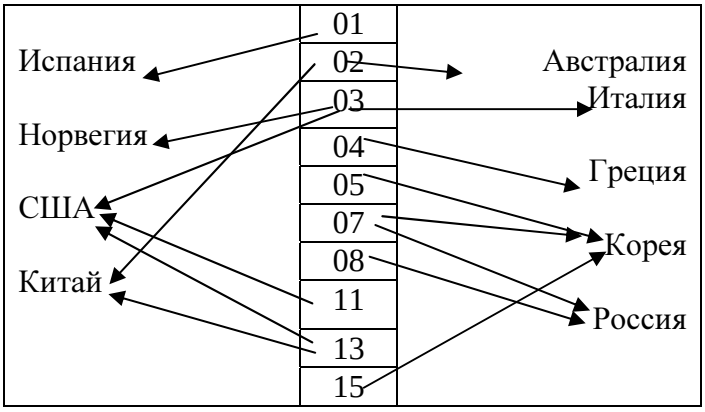
№	Год иссл.	Авторы	Страна	Выборка		HLA-ассоциированные аллели	HLA-протективные аллели
6.	2002	Gao J [et al.] [20]	Китай	125	96	DQA1*0104 DQB1*0201	DQA1*0301 DQB1*0301
7.	2002	Яковлева К.П. [21]	Россия	-	-	DRB1*07	-
8.	2003	Torno A. [et al.] [22]	Испания	213	150	DRB1*01 DQB1*0501	-
9.	2003	Di Somma C [et al.] [23]	Италия	-	-	***DRB1*03*** DRB1*1104	-
10.	2005	Parapanission E [et al.] [24]	Греция	60	125	DRB1* 04 DQA1*0301	-
11.	2006	S.-H. Kim [et al.] [25]	Корея	55	95	DRB1*15 DRB1*05 DPB1	-
12.	2007	Juhn YJ [et al.] [26]	США	117	223	***DRB1*03***	-
13.	2007	Munthe-Kaas MC [et al.] [27]	Норвегия	898		***DRB1*03*** DQB1*0603	-
14.	2008	Movahedi M, [et al.] [28]	Иран	112	-	DQB1*0604 DQB1*0603	DQB1*0501 DQB1*0602
15.	2009	Zhao J [et al.] [29]	Китай	117	120	DRB1* 02	DRB1*14 DRB1*06 DRB1*09 DRB1*53
16.	2009	Jeong-Hee Choi [et al.] [30]	Корея	84	174	DRB1*1501 DQB1*0602 DQB1*0501 DPB1	-
17.	2010	Hanchard NA [et al.] [31]	США	383	-	***DRB1*03***	-
18.	2010	Knutsen AP [et al.] [32]	США	96	90	***DRB1*03*** DRB1*13	DQB1*03
19.	2010	Martyn MB [et al.] [33]	США	340	838	DRB1*11 ***DRB1*03*** DQB1*0301	-
20.	2010	Alan P Knutsen [et al.] [34]	США	60	49	DRB1*13	DQB1*02 DQB1*03
21.	2010	Li X [et al.] [35]	США	473	363	DQB1	-
22.	2011	Nami Shrestha Palikhe, [et al.] [36]	Корея	84	263	DRB1*1501 DQB1*0602 DQB1*0501	-
23.	2011	Андреева Е.Е. [37]	Россия	30	94	DRB1*08	DQB1*0301
24.	2011	Шамгунова Б.А. [38]	Россия	30	94	DQB1*05	-
25.	2011	Emiko Noguchi [et al.] [39]	Япония	818	1032	DPA1*0201 DPB1*0901	-

С 2000 по 2011 гг. в мировых популяциях выявлено 21 наиболее распространенных групповых антигенов HLA, ассоциированных с БА и локализованных в четырех локусах MHC-II: DRB1 (11 групповых аллелей), DQA1 (3), DQB1 (6) и DPB1 (2), DPA1 (2).

В DRB1 и DQB1 локусах MHC-II идентифицировано наибольшее количество групповых специфичностей (10), ассоциированных с БА, гено-географическое распределение которых отражено на схеме 1.

Схема 1

Распределение в мировых популяциях ассоциированных
с БА антигенов и специфичностей DRB1* локуса HLA

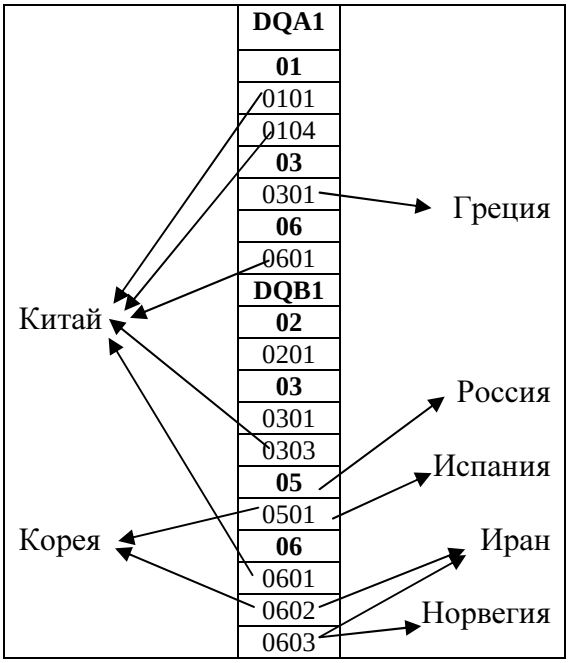


Для разных географических зон, ассоциированные с БА антигены DRB1* локуса HLA, различаются: в европейских государствах (Испании, Великобритании, Италии, Норвегии, Греции) преимущественно выявлены типовые (групповые) антигены 01, 02, 03, 04, а для жителей восточных стран (Кореи, Тайваня) – 05, 07, 13, 15 антигены DRB1* локуса HLA. В США БА ассоциирована с 03, 07, 13 антигенами DRB1 локуса, что объяснимо историческими аспектами заселения Америки потомками выходцев из Европы и Азии. 02 антиген DRB1* локуса HLA, связанный с БА, в Китае может показаться парадоксальным, но следует учесть, что этот локус не вовлечен в патогенез БА, и именно в нем расположены четыре протективных аллеля: DRB1*14, DRB1*06, DRB1*09, DRB1*53 (табл. 1).

В DQA1 локусе HLA из трех антигенов DQA1*01, DQA1*03, DQA1*06 два являются маркерами БА и только для жителей Китая. DQB1 локус включает антигены, ассоциированные с БА для многих стран, расположенных в разных географических зонах (схема 2).

Схема 2

Специфичности DQA1* и DQB1* локусов HLA, ассоциированные с БА



Для БА наиболее характерны специфичности DR*03 и DR*13, DQA1*0104, DQB1*0501, DQB1*0603, DPB1, выявленные в мировых популяциях (схемы 1 и 2; рис. 3). В Российской Федерации исследована ассоциация генов HLA II класса и, в частности, DRB1 и DQB1 локусов, с риском развития БА только для популяций русских, проживающих в двух географически удаленных областях: астраханской, московской.

Несмотря на принадлежность обследованных лиц к одной этнической группе, у астраханских и московских пробандов были выявлены разные специфичности HLA-DRB1 локуса, связанные с БА. Так, для астраханской популяции этнических русских маркерами повышенного риска развития БА является HLA-DRB1*08 аллель и HLA-DRB1*08/DQB1*05, DRB1*17/DQB1*0401/02 гаплотипы. У больных московского региона, в отличие от астраханских, с астмой ассоциирована HLA-DRB1*07 специфичность. Протективные антигены в DRB1 локусе для обследованных популяций не идентифицированы [21, 37, 38].

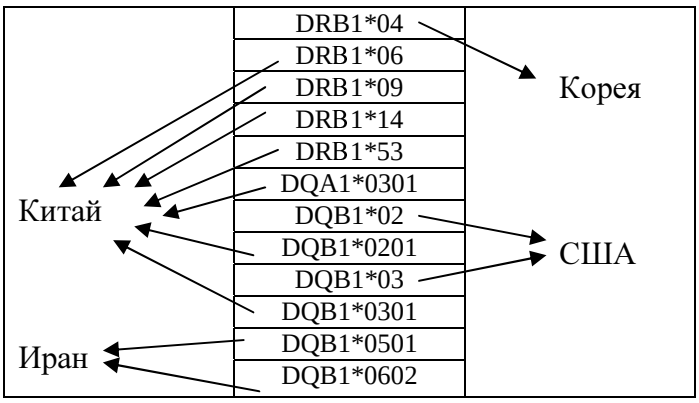
Рис. 3. Распределение в мировых популяциях ассоциированных с БА антигенов и специфичностей DRB1*, DQA1* и DQB1* локусов HLA

Протективные специфичности. Защитные или протективные антигены в DRB1; DQA1 и DQB1 локусах HLA исследованы в меньшей степени, чем ассоциированные с БА и только для четырех стран: Китая, США, Ирана и Кореи. Для популяций китайцев выявлено 7 протективных аллелей, в том числе в DRB1 – 4, DQB1 – 2, DQA1 – 1 (схема 3).

У жителей России маркером резистентности к БА является HLA-DQB1*0301 аллель, выявленная только у доноров контрольной группы Астраханской области [37]. В случае атопической (пыльцевой) БА маркеры предрасположенности и устойчивости по расположению в исследуемых локусах инвертированы: HLA-DQB1*05 аллель ассоциирована с риском развития, а DRB1*13 является протективной специфичностью [21].

Схема 3

Протективные специфичности HLA II класса к БА



Заключение

По данным международных исследований проанализировано геногеографическое распределение протективных и ассоциированных с БА специфичностей HLA II, имеющих межэтнические и внутрипопуляционные различия. Разные соотношения протективных и ассоциированных аллелей могут быть следствием как меньшей изученности, так и проявлением определенных закономерностей – расположением в других, еще не изученных локусах HLA I и II классов. Поэтому представляется целесообразным комплексное исследование специфичностей HLA I и II классов молекулярно-генетическими методами в разных регионах Российской Федерации для ранней диагностики, первичной профилактики, повышения эффективности терапии и снижения социально-экономических проблем, связанных с БА.

Примечания:

1. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/ru/
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы / пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2007. 104 с.
3. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. М., 2004. С. 7-34.
4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М.: «Атмосфера», 2007. 104 с.
5. Иммуногенетические факторы развития хронической обструктивной болезни легких в условиях антропогенного загрязнения атмосферы / Л.М. Карзакова и др. // Здравоохранение Чувашии. 2010. № 2. С. 44-50.
6. Коненков В.И. Медицинская и экологиче-

References:

1. [Electronic resource]. URL: http://www.who.int/ru/
2. Global strategy of diagnostics, treatment and prevention of bronchial asthma / transl. from English under the editorship of A.G. Chuchalin. M.: Atmosphere, 2007. 104 pp.
3. Chuchalin A.G. A white book. Pulmonology. M., 2004. P. 7-34.
4. Global strategy of diagnostics, treatment and prevention of the chronic obstructive pulmonary disease / transl. from English under the editorship of Chuchalin A.G. M.: «Atmosphere», 2007. 104 pp.
5. Immunogenetic factors of development of the chronic obstructive pulmonary disease in the conditions of anthropogenous pollution of the atmosphere / L.M. Karzakova, etc. // Health care of Chuvashiya. 2010. No. 2. P. 44-50.
6. Konenkov V.I. Medical and ecological im-

ская иммуногенетика. Новосибирск, 1999. 250 с.

7. Бронхиальная астма: клиника, диагностика, лечение / Н.В. Овсяников [и др.]. Омск, 2008. 53 с.
8. [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/
9. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. Т. 1. М.: Агар, 1997. С. 400-423.
10. [Электронный ресурс]. URL: http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator/
11. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека // Иммунология. 2001. № 3. С. 4-12.
12. Хаитов Р.М. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 432 с.
13. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. М.: Медицина, 1983. 208 с.
14. [Электронный ресурс]. URL: http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html
15. Extended tumour necrosis factor/HLA-DR haplotypes and asthma in an Australian population sample / M.F. Moffatt [et al.] // Thorax. 1999. No 54. P. 757-761.
16. Association of HLA-DRB1*07 and DRB1*04 to citrus red mite (Panonychus citri) and house dust mite sensitive asthma / Cho SH [et al.] // Clin Exp Allergy. 2000. No 30. P. 1568-1575.
17. Relationship between HLA-DQA1, -DQB1 genes polymorphism and susceptilibity to bronchial asthma among Northern Hans / Gao J [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2002. No. 82(6). P. 379-383.
18. The association between tumor necrosis factor, HLA-DR alleles, and IgE-mediated asthma in Taiwanese adolescents / Y.C. Lin [et al.] // Allergy. 2002. No. 57(9). P. 831-834.
19. Association between HLA-DRB1*07 and specific IgE responses to purified major allergens of D. pteronyssinus (Der p 1 and Der p 2) / Y.K. Kim [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002. No. 88. P. 170-174.
20. Guo X., Ni P., Li L. Association between asthma and the polymorphism of HLA-DQ genes // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2001. No. 24(3). P. 139-141.

munogenetics. Novosibirsk, 1999. 250 pp.

7. Bronchial asthma: clinical picture, diagnostics, treatment / N.V. Ovsyanikov [etc.]. Omsk, 2008. 53 pp.
8. [Electronic resource]. URL: http://www.gks.ru/
9. Bilichenko T.N. Epidemiology of bronchial asthma // Bronchial asthma / ed. by A.G. Chuchalin. Vol. 1. M.: Agar, 1997. P. 400-423.
10. [Electronic resource]. URL: http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator/
11. Khaitov R.M., Alekseev L.P. Physiological role of the main complex of histocompatibility of a person // Immunology. 2001. No. 3. P. 4-12.
12. Khaitov R.M. Immunology. M.: Medicine, 2000. 432 pp.
13. Zaretskaya Yu.M. Clinical immunogenetics. M.: Medicine, 1983. 208 pp.
14. [Electronic resource]. URL: http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html
15. Extended tumour necrosis factor/HLA-DR haplotypes and asthma in an Australian population sample / M.F. Moffatt [et al.] // Thorax. 1999. No 54. P. 757-761.
16. Association of HLA-DRB1*07 and DRB1*04 to citrus red mite (Panonychus citri) and house dust mite sensitive asthma / Cho SH [et al.] // Clin Exp Allergy. 2000. No 30. P. 1568-1575.
17. Relationship between HLA-DQA1, -DQB1 genes polymorphism and susceptilibity to bronchial asthma among Northern Hans / Gao J [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2002. No. 82(6). P. 379-383.
18. The association between tumor necrosis factor, HLA-DR alleles, and IgE-mediated asthma in Taiwanese adolescents / Y.C. Lin [et al.] // Allergy. 2002. No. 57(9). P. 831-834.
19. Association between HLA-DRB1*07 and specific IgE responses to purified major allergens of D. pteronyssinus (Der p 1 and Der p 2) / Y.K. Kim [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002. No. 88. P. 170-174.
20. Guo X., Ni P., Li L. Association between asthma and the polymorphism of HLA-DQ genes // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2001. No. 24(3). P. 139-141.

21. Распределение генов HLA II класса у детей с атопическими заболеваниями / К.П. Яковлева, И.А. Гуськова, О.В. Богатова [и др.] // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии. М., 2002. Т. 2. С. 200.
22. HLA class II genotypic frequencies in atopic asthma: association of DRB1*01-DQB1*0501 genotype with Artemisia vulgaris allergic asthma / A. Torio [et al.] // Hum. Immunol. 2003. No. 64(8). P. 811-815.
23. Atopic asthma and TNF-308 alleles: linkage disequilibrium and association analyses / C. Di Somma [et al.] // Hum. Immunol. 2003. No. 64 (3). P. 359-365.
24. HLA antigens in Greek children with allergic bronchial asthma / E. Parapanissiou [et al.] // Tissue Antigens. 2005. No. 65(5). P. 481-484.
25. HLA DRB1*15-DPB1*05 haplotype: a susceptible gene marker for isocyanate-induced occupational asthma? / Y.K. Kim [et al.] // Allergy. 2006. No. 61. P. 891-894.
26. Childhood asthma and human leukocyte antigen type / Y.J. Juhn [et al.] // Tissue Antigens. 2006. No. 69. P. 38-46.
27. HLA Dr-Dq haplotypes and the TNFA-308 polymorphism: associations with asthma and allergy / M.C. Munthe-Kaas [et al.] // Allergy. 2007. No. 62. P. 991-998.
28. Association of HLA class II alleles with childhood asthma and Total IgE levels / M. Movahedi [et al.] // Iran J. Allergy Asthma Immunol. 2008. No. 7(4). P. 215-220.
29. Association study between HLA-DRB genes and asthmatic children / J. Zhao [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2009. No. 89 (32). P. 2257-2260.
30. The HLA DRB1*1501-DQB1*0602-DPB1*0501 Haplotype Is a Risk Factor for Toluene Diisocyanate-Induced Occupational Asthma / Jeong-Hee Choi [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. 2009. No. 150. P. 156-163.
31. An assessment of the association between childhood asthma and HLA DRB1*03 using extended haplotype analysis / N.A. Hanchard [et al.] // Tissue Antigens. 2010. No. 76(6). P. 491-494.
32. Association of IL-4RA single nucleotide

21. Distribution of genes of HLA II class among children with atopic diseases / K.P. Yakovleva, I.A. Guskova, O.V. Bogatova [etc.] // Modern problems of allergology, immunology and immunopharmacology. M., 2002. Vol. 2. P. 200.
22. HLA class II genotypic frequencies in atopic asthma: association of DRB1*01-DQB1*0501 genotype with Artemisia vulgaris allergic asthma / A. Torio [et al.] // Hum. Immunol. 2003. No. 64(8). P. 811-815.
23. Atopic asthma and TNF-308 alleles: linkage disequilibrium and association analyses / C. Di Somma [et al.] // Hum. Immunol. 2003. No. 64 (3). P. 359-365.
24. HLA antigens in Greek children with allergic bronchial asthma / E. Parapanissiou [et al.] // Tissue Antigens. 2005. No. 65(5). P. 481-484.
25. HLA DRB1*15-DPB1*05 haplotype: a susceptible gene marker for isocyanate-induced occupational asthma? / Y.K. Kim [et al.] // Allergy. 2006. No. 61. P. 891-894.
26. Childhood asthma and human leukocyte antigen type / Y.J. Juhn [et al.] // Tissue Antigens. 2006. No. 69. P. 38-46.
27. HLA Dr-Dq haplotypes and the TNFA-308 polymorphism: associations with asthma and allergy / M.C. Munthe-Kaas [et al.] // Allergy. 2007. No. 62. P. 991-998.
28. Association of HLA class II alleles with childhood asthma and Total IgE levels / M. Movahedi [et al.] // Iran J. Allergy Asthma Immunol. 2008. No. 7(4). P. 215-220.
29. Association study between HLA-DRB genes and asthmatic children / J. Zhao [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2009. No. 89 (32). P. 2257-2260.
30. The HLA DRB1*1501-DQB1*0602-DPB1*0501 Haplotype Is a Risk Factor for Toluene Diisocyanate-Induced Occupational Asthma / Jeong-Hee Choi [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. 2009. No. 150. P. 156-163.
31. An assessment of the association between childhood asthma and HLA DRB1*03 using extended haplotype analysis / N.A. Hanchard [et al.] // Tissue Antigens. 2010. No. 76(6). P. 491-494.
32. Association of IL-4RA single nucleotide

polymorphisms, HLA-DR and HLA-DQ in children with Alternaria-sensitive moderate-severe asthma / A.P. Knutsen [et al.] // Clinical and Molecular Allergy. 2010. No. 18. P. 5-8.

33. Human leukocyte antigen type and progression from onset of symptoms to development of asthma / M.B. Martyn [et al.] // Allergy Asthma Proc. 2010. No. 31(2). P. 120-125.
34. Mold-sensitivity in children with moderate-severe asthma is associated with HLA-DR and HLA-DQ / A.P. Knutsen [et al.] // Allergy. 2010. No. 65(11). P. 1367-1375.
35. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions / X. Li [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. No. 125(2). P. 328-335.
36. Nami Shrestha Palikhe, Joo-Hee Kim, Hae-Sim Park. Biomarkers Predicting Isocyanate-Induced Asthma // Allergy Asthma Immunol. Res. 2011. No. 3(1). P. 21-26.
37. Андреева Е.Е. Особенности распределения генов HLA класса II у больных поллинозами: автореф. дис. … канд. мед. наук. Астрахань, 2011. 27 с.
38. Шамгунова Б.А. Клинико-эпидемиологические и иммуногенетические особенности пыльцевой аллергии в Астраханской области: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2012. 43 с.
39. Genom-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric astma in Asian hjhulation / Emiko Noguchi [et al.] // PLoS Genet. 2011. No. 7(7).

polymorphisms, HLA-DR and HLA-DQ in children with Alternaria-sensitive moderate-severe asthma / A.P. Knutsen [et al.] // Clinical and Molecular Allergy. 2010. No. 18. P. 5-8.

33. Human leukocyte antigen type and progression from onset of symptoms to development of asthma / M.B. Martyn [et al.] // Allergy Asthma Proc. 2010. No. 31(2). P. 120-125.
34. Mold-sensitivity in children with moderate-severe asthma is associated with HLA-DR and HLA-DQ / A.P. Knutsen [et al.] // Allergy. 2010. No. 65(11). P. 1367-1375.
35. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions / X. Li [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. No. 125(2). P. 328-335.
36. Nami Shrestha Palikhe, Joo-Hee Kim, Hae-Sim Park. Biomarkers Predicting Isocyanate-Induced Asthma // Allergy Asthma Immunol. Res. 2011. No. 3(1). P. 21-26.
37. Andreeva E.E. Features of distribution of genes of HLA class II among patients with pollen disease: Dissertation abstract for the Candidate of Medicine degree. Astrakhan, 2011. 27 pp.
38. Shamgunova B.A. Clinic, epidemiological and immunogenetic features of a pollen allergy in the Astrakhan region: Dissertation abstract for the Candidate of Medicine degree. Saratov, 2012. 43 pp.
39. Genom-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric astma in Asian hjhulation / Emiko Noguchi [et al.] // PLoS Genet. 2011. No. 7(7).