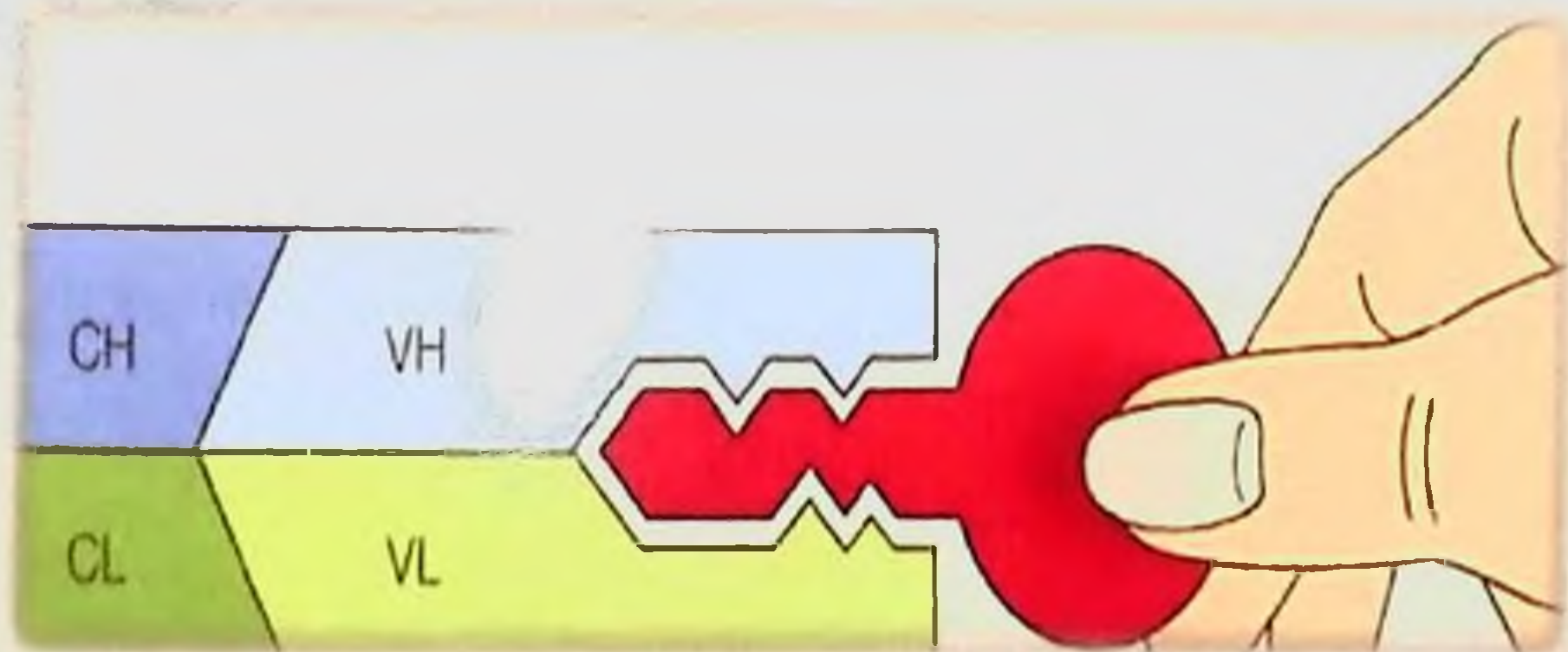


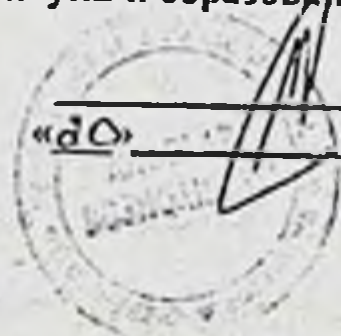
Г.А. ДУШАНОВА, Ш.Х. ЗИЯДУЛЛАЕВ,  
Ф.С. НАБИЕВА

# ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО СТАТУСА



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

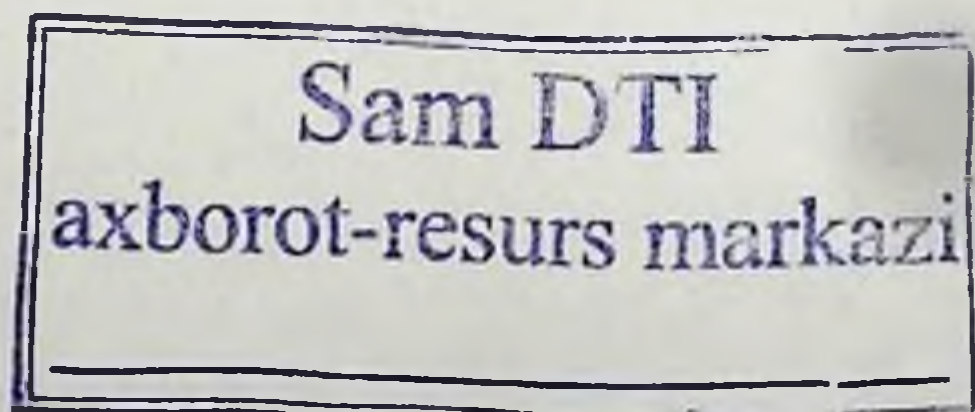
**«УТВЕРЖДАЮ»**  
Начальник Управления  
науки и образования д.м.н., профессор



У.С.Исмаилов  
01 2022г.

**Г.А.ДУШАНОВА, Ш.Х.ЗИЯДУЛЛАЕВ, Ф.С.НАБИЕВА**

**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ  
ИММУННОГО СТАТУСА  
(Монография)**



Самарканд-2022



УДК: 575

Г.А.Душапова, Ш.Х.Зиядуллаев, Ф.С.Набиева. Генетическая регуляция иммунного статуса. Монография. – Самарканд: ИЗ-ство СамГУ, 2022. – 116 стр.

Рецензенты:

С.В. Кан

- к.б.н., доцент Самаркандского  
Государственного Университета

М.Н. Маматова

-д.в.н., профессор и.о. Самаркандского  
Государственного Медицинского Института

*В настоящее время особую актуальность приобретает исследование особенностей иммуногенетического профиля различных этнических групп, определяемых расовой принадлежностью, историческими условиями развития и взаимоотношениями различных популяций населения. Знание «нормального» распределения HLA-антигенов, свойственных отдельным популяциям имеет важное значение для выявления характерных для определенных регионов населения ассоциаций HLA и болезней и понимания генетической основы их патогенеза. Особый интерес представляет, наряду с историческими, лингвистическими и другими исследованиями, использование данных HLA - фенотипа популяции в целях установления происхождения различных этнических групп населения.*

*Монография дает возможность более глубокого изучения предмета и может быть использовано студентами и преподавателями медико-биологического факультета университетов, педагогических, медицинских, сельскохозяйственных вузов, а также лицеев и колледжах.*

*Монография утверждена и рекомендована в печать на Ученом Совете Самаркандского медицинского института 29 декабря 2021 г. Протокол №5*

Секретарь Ученого Совета:



ISBN 978-9943-8078-9-1

© Издательство СамГУ, 2022  
© Г.А.Душанова, Ш.Х.Зиядуллаев, Ф.С.Набиева, 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| 1. Введение.....   | 4   |
| 2. Список сокращений.....  | 6   |
| 3. Полиморфизм и функции генов главного комплекса гистосовместимости.....                                  | 7   |
| 4. Современное состояние проблемы массовых иммунологических обследований.....                              | 17  |
| 5. Значение интенсивности процессов ПОЛ-АОС в функционировании иммунокомпетентных клеток.....              | 27  |
| 6. Особенности распределения HLA-антигенов среди лиц узбекской национальности в Самаркандской области..... | 32  |
| 7. Особенности иммунного статуса лиц узбекской популяции Самаркандского региона.....                       | 57  |
| 8. Анализ взаимосвязи HLA-фенотипа с уровнем иммунореактивности организма.....                             | 73  |
| 9. Анализ взаимосвязей параметров иммунного гомеостаза с состоянием системы ПОЛ-АОС.....                   | 83  |
| 10. Заключение.....  | 93  |
| 11. Использованная литература.....   | 105 |



## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время особую актуальность приобретает исследование особенностей иммуногенетического профиля различных этнических групп, определяемых расовой принадлежностью, историческими условиями развития и взаимоотношения популяций. Знание «нормального» распределения HLA-антигенов, свойственных отдельным популяциям, имеет важное значение как для выявления характерных для определенных регионов ассоциаций HLA и болезней, так и для понимания генетической основы их патогенеза. С другой стороны, представляет интерес использование данных HLA - фенотипа популяции наряду с историческими, лингвистическими и другими исследованиями в целях установления происхождения различных этнических групп [1, 2, 62, 67].

На сегодняшний день среди исследований по изучению распределения HLA-генов в узбекской популяции преобладающее их число проведено в регионах Ташкентской области и Ферганской долины [16, 17, 48, 65, 69].

По другим регионам четких и достоверных данных явно не достаточно. Очевидно, что проведение подобных исследований углубит современную характеристику HLA-генетического профиля узбекской популяции.

Как известно, антигены HLA двух классов, участвуя в процессах иммунного реагирования, не только обеспечивают иммунный гомеостаз организма, но и участвуют в более широких биологических процессах, связывая иммунную систему с другими системами организма (нервной, эндокринной и др.), и тем самым обеспечивают клеточное взаимодействие при любых физиологических процессах [60, 61, 66].

В этом плане весьма актуальными представляются исследования популяционных аспектов HLA-ассоциированного генетически детерминированного уровня иммунореактивности, поскольку они способствовали бы как уточнению современных представлений о

биологической роли ГКГС, так и разработке ряда региональных вопросов практического здравоохранения.

Нарушения метаболических процессов, связанных с ПОЛ, являются первоначальным признаком поражения клетки [7, 12], что позволяет считать параметры антиоксидантной защиты чувствительной индикаторной системой наличия неблагоприятных факторов влияния, связанных как с ухудшением экологической ситуации, климатическими факторами, факторами физической природы, так и сдвигами в гомеостазе организма.

В этом плане исследование наличия взаимосвязей между параметрами АОС и уровнем иммунореактивности организма, с одной стороны, могло бы указывать на одно из звеньев, объясняющих вовлеченность иммунной системы в целый ряд «неиммунных» патологических состояний, что представляет как теоретический, так и практический интерес, а с другой - полученные своеобразные характеристики могут быть эффективно использованы как в диагностических, так и в исследовательских целях.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|      |   |
|------|---|
| АГ   | - антиген                                   |
| ГКГ  | - главный комплекс гистосовместимости       |
| ИМ   | - индекс миграции                           |
| ИКК  | - иммунокомпетентные клетки                 |
| КонА | - конконавалина                             |
| КТ   | - каталаза                                  |
| ЛПК  | - лимфоциты периферической крови            |
| МДА  | - малоновый диальдегид                      |
| РТМЛ | - реакция торможения миграции лимфоцитов    |
| РОК  | - розеткообразующие клетки                  |
| СОД  | - супероксиддисмутаза                       |
| ФСМ  | - фактор, стимулирующий миграцию лейкоцитов |
| ФУМ  | - фактор, угнетающий миграцию лейкоцитов    |
| HLA  | - Human leukocyte antigen                   |
| CD   | - cell differentiation                      |
| Ig   | - immunoglobulin                            |



## ПОЛИМОРФИЗМ И ФУНКЦИИ ГЕНОВ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

В последние два десятилетия изучение полиморфизма системы HLA, свойственного конкретным популяциям, развивалось достаточно интенсивно. В настоящее время роль уникального генетического маркера – HLA-антигенов исключительно возрастает как в понимании вопросов индивидуального прогноза возникновения заболевания на доклинической стадии, так в изучении механизмов генетического контроля силы иммунного ответа, лежащих в основе механизмов предрасположенности к заболеваниям с нарушением иммунитета. В этом плане, представляет интерес углубленное изучение HLA-генетического профиля узбекской популяции, отличающейся своеобразием в силу происхождения путем смешения и ассимиляции различных этнических групп (среднеазиатский тип смешанной формы между европеоидной большой расой и азиатской ветвью монголоидной большой расы) [1, 2, 65, 68, 108].

Кроме «классических» HLA-A, -B и C-локусов и их серологически выявляемых антигенов, в класс I системы HLA включены еще 18 генов, 11 из которых являются псевдогенами, а 7 ассоциированы с продуктами транскрипции [17, 33, 63, 89, 98, 108, 117].

Основной иммунологической функцией антигенов HLA класса I является обеспечение эффекторной функции T-клеточного компонента иммунного ответа против собственных измененных и чужеродных белков. Помимо этого непалиморфная часть молекул «классических» HLA класса белков является мишенью для естественных клеток-киллеров, являющихся одним из основных звеньев противоопухолевого и противовирусного иммунитетов [90].

Продуктом генов класса I являются гликопротеиновые молекулы (мол. масса 44 кД), экспрессированные на мембране почти всех ядродержащих клеток и связанные с  $\beta_2$ -микроглобулином (12 кД, ген на хромосоме 15).



Тяжелая цепь состоит из 3 внеклеточных доменов ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ), трансмембранного региона и цитоплазматического участка.

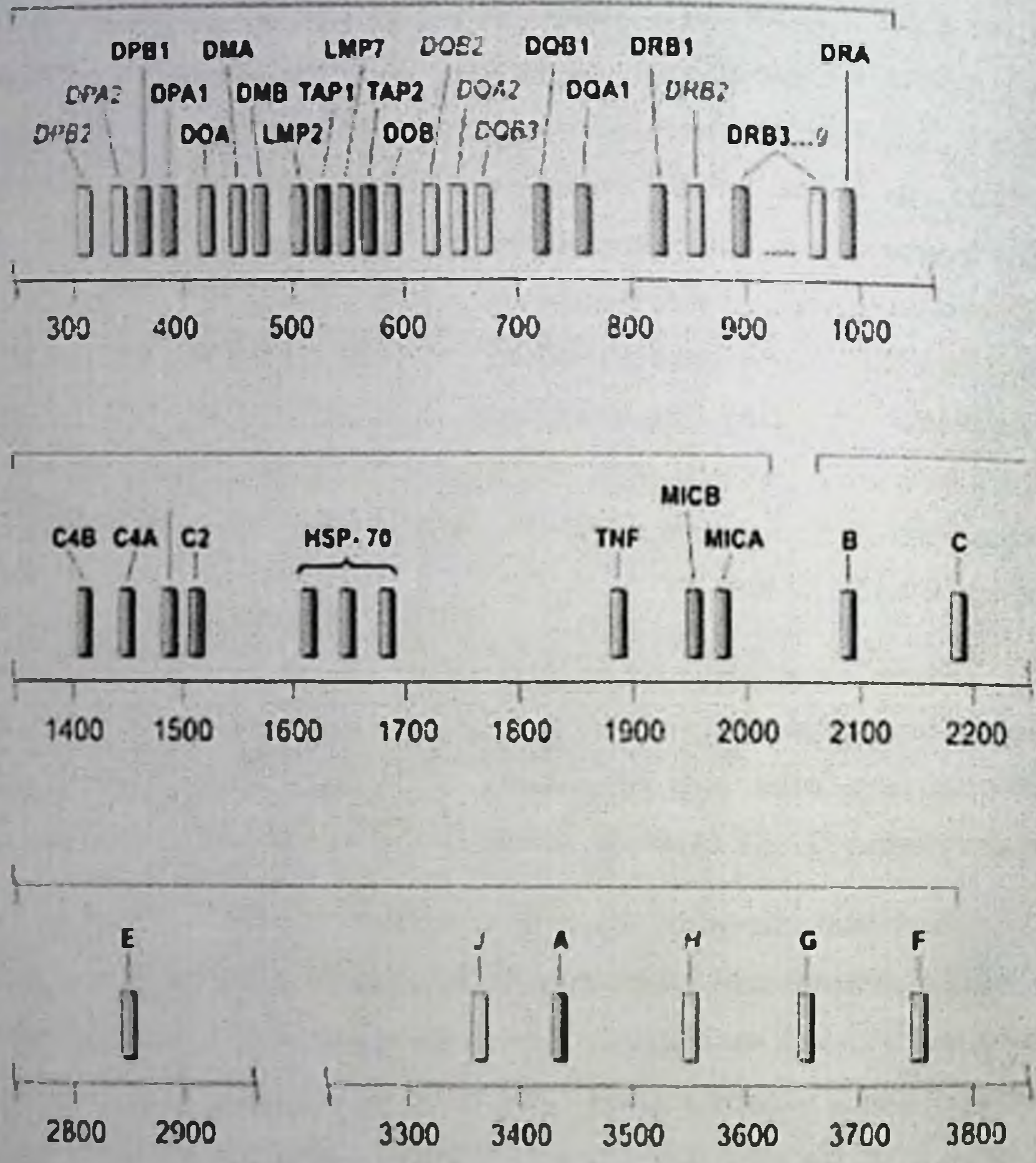


Рис.1.1 Схема строения системы HLA

Разнообразие (полиморфизм) молекул связано с  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ - домена [120, 122]. Регион класса II (D-регион) системы HLA состоит из 6 субрегионов: DR, DQ, DP, DM, DN. Гены первых 3 субрегионов кодируют HLA-молекулы,



антигенные специфичности которых характеризуются выраженным полиморфизмом [105, 114, 172].

Гены DR локуса включают один только низкополиморфный регион, кодирующий  $\alpha$ -цепь. До настоящего времени полиморфизм HLA DRA установлен в отношении наличия серина или валина в положении 217. Таким образом имеются 2 аллельных варианта DRA гена. Наиболее полиморфным из HLA-DR B генов является HLA- DRB1, насчитывающий к настоящему времени более 300 аллельных вариантов и именно ген DRB1 является одним из основных генов иммунного ответа человека.

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:  $\alpha$ -цепи (34 кД) и  $\beta_2$ -цепи (29 кД). Каждая цепь содержит по 2 внеклеточных домена, трансмембранный и цитоплазматический участки [149].

На схеме HLA-D региона (рис. 1.1) показаны гены, кодирующие полипептиды  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей (гены A и B соответственно) молекул II класса HLA. Например, ген DRA кодирует  $\alpha$  цепь молекулы DR, ген DRB1 -  $\beta$ -цепь.

Полиморфизм молекул HLA-DR связан с вариабельным внеклеточным  $\beta$ -доменом на N-терминальном конце  $\beta$ -цепи, полиморфизм же молекул HLA-DQ и DP с обеими цепями, с их вариабельными  $\alpha_1$  и  $\beta$ -доменами (рис. 1.2).

Недавно обнаружены новые локусы [38, 53, 96, 133] не входящие ни в класс I, ни в класс II, но расположенные среди генов класса III (рис. 1.1).

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 [132, 165].

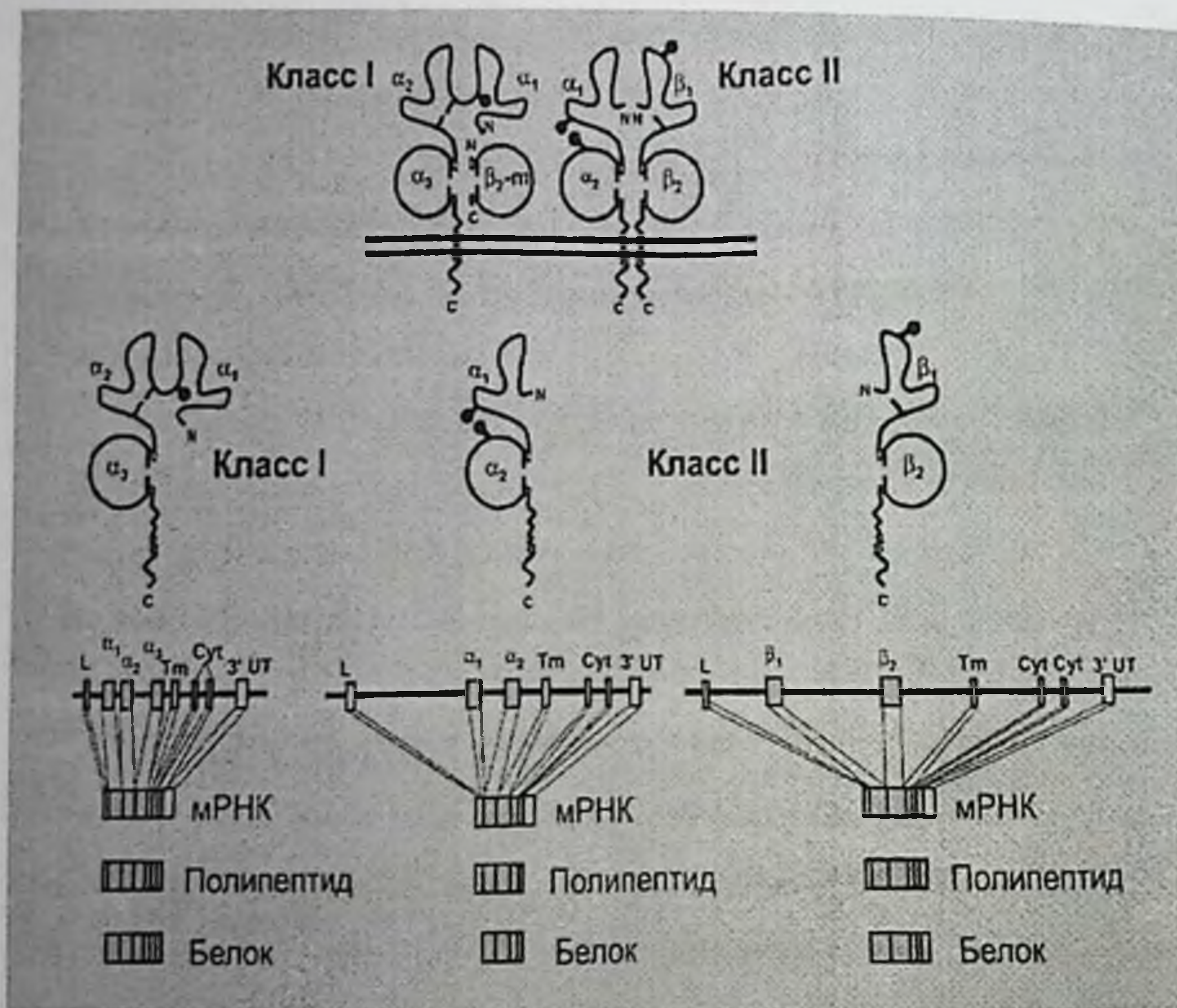


Рис.1.2. взаимосвязь белковой и генной организации молекул HLA классов I и II. Показана экзон/интронная организация  $\alpha$ -цепи HLA класса I,  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей класса II и полипептидные домены молекул HLA, которые они кодируют: L – лидерный пептид; Tm – трансмембранный регион; Cyt – внутриклеточный регион; 3'UT – 3'-нетранслируемый регион

Регион III класса содержит гены, непосредственно вовлеченные в иммунную функцию [133]. Он включает структурные гены для компонентов



комплемента: С2, С4А, С4В, В1 белков теплового шока (70 кД) HSP 70 (1,2 НОМ) и гены факторов некроза опухолей TNF А и TNF В, кодирующих молекулы кахектина (TNF-  $\alpha$ ) и лимфотоксина (TNF-  $\beta$ ). Кроме того, сюда входят гены 21-гидроксилазы, одного из вариантов цитохрома Р-450, СYP 21 (или 21 В) и СYP 21Р (или 21А). Последний является псевдогеном. В этом регионе обнаружены гены с неизвестной функцией RD (Repeat Dimer) и ВАТ (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 458 аллелей (выявленных при ДНК типировании) [87, 101, 114].

Высокий полиморфизм и необычайная компактность тесно сцепленных локусов, которые в то же время поддаются рекомбинантному анализу, делают систему HLA великолепным маркером в популяционно-генетических исследованиях и изучении генетической предрасположенности к заболеваниям [22, 48, 64, 74, 75, 76, 106].

Популяционные исследования во многих странах мира показали различия в распределении HLA-антигенов в разных популяциях. В таблице 1.1 представлены среднемировые данные [85, 88, 109, 115]. Для популяций европеоидной (или) кавказоидной расы характерна повышенная частота встречаемости HLA антигенов А1, А32, В8, В44, Сw5, DR1, DR13, эти же



антигены реже встречаются в других расах. Для популяции негроидов характерны HLA-антигены A23, A28, A30, B42, B53, B70, B72, Cw2, Cw6, DR11, DR14, для монголоидов A11, A24, A26, A31, A33, B5, B54, B40, B62, Cw1, Cw3, DR4, DR8, DR9, DR12.

Кроме того, внутри рас каждая этническая популяция имеет характерные для нее частоты встречаемости HLA-антигенов.

Особенности распределения HLA-антигенов используются в генетических исследованиях для изучения структуры, происхождения и эволюции различных популяций. Эти особенности, что крайне важно, учитываются при изучении связи HLA-антигенов с заболеваниями. В популяциях, различающихся по HLA-генетическому профилю, могут выявляться разные HLA-маркеры одной и той же болезни.

Помимо полиморфизма, очень важной характеристикой HLA-комплекса, обусловленной влиянием естественной селекции [83, 93], является гаметная ассоциация между определенными парами аллелей в различных локусах, которая выражается в более частой, чем ожидается при случайном сочетании, встречаемости в HLA-гаплотипе. Иллюстрацией этого феномена может служить высокая частота совместной встречаемости антигенов HLA A1, B8 в популяциях севера Европы [62].

Каждая популяция имеет характерные группы аллелей в неравновесном сцеплении и соответственно частоты гаплотипов. Для европеоидов наиболее характерны парные ассоциации:

A1-B8, B7-DR3 (Dw3), DR3-DQ2, A3-B7, B7-DR2, (Dw2), DR2-DQ1.

В распределении частот гаплотипов разные популяции имеют больше индивидуальности, чем в распределении отдельных аллелей локусов HLA [89, 100].

Гаметная ассоциация охватывает не только пару аллелей из соседних локусов, но и аллели других локусов, образуя супратип или расширенный гаплотип. Супратип включающий аллели локусов комплемента (III класса) называется комплотипом. Оказалось что несмотря на чрезвычайный полиморфизм системы HLA, около 70% кавказоидов обладают, по меньшей мере, одним из примерно 20 особых наборов HLA – аллелей супратипов [86]. Супратипы служат маркерами своеобразных сегментов хромосомы размером около 2000 кб, которые получили название родовых (ancestral) гаплотипов.

Таблица 1

Частоты HLA- антигенов в различных популяциях

| HLA | Частота    |          |            | HLA | Частота    |          |            |
|-----|------------|----------|------------|-----|------------|----------|------------|
|     | Кавказоиды | Негроиды | Монголоиды |     | Кавказоиды | Негроиды | Монголоиды |
| A1  | 26,4       | 2,0      | 15,5       | B50 | 2,2        | 0,6      | 1,2        |
| A2  | 49,4       | 48,3     | 31,9       | B51 | 12,0       | 15,0     | 3,8        |
| Ф3  | 24,7       | 3,0      | 13,0       | B52 | 4,0        | 14,1     | 1,2        |
| A9  | 22,0       | 53,1     | 24,0       | B53 | 1,0        | 0,6      | 13,0       |
| A10 | 11,5       | 15,4     | 18,8       | B54 | 0,2        | 13,0     | 0          |
| A11 | 12,2       | 22,0     | 3,8        | B55 | 3,2        | 4,2      | 0          |
| A19 | 27,1       | 26,6     | 41,8       | B56 | 2,2        | 3,0      | 0,6        |
| A23 | 2,8        | 0,2      | 15,4       | B57 | 5,7        | 1,4      | 5,7        |
| A24 | 19,5       | 52,9     | 9,4        | B58 | 0          | 2,4      | 0          |
| A25 | 4,7        | 0        | 0          | B59 | 0          | 1,2      | 0          |
| A26 | 6,3        | 13,9     | 8,8        | B60 | 7,5        | 12,6     | 4,5        |
| A28 | 9,2        | 4,2      | 18,8       | B61 | 4,2        | 22,0     | 3,0        |
| A29 | 5,7        | 0,8      | 9,6        | B62 | 11,8       | 18,3     | 5,1        |



|     |      |      |      |     |      |      |      |
|-----|------|------|------|-----|------|------|------|
| A30 | 6,9  | 4,5  | 20,8 | B63 | 1,4  | 0    | 3,8  |
| A31 | 5,7  | 10,1 | 3,2  | B64 | 2,2  | 0    | 2,6  |
| A32 | 7,6  | 0,8  | 4,5  | B65 | 5,1  | 0,4  | 3,2  |
| A33 | 2,8  | 11,6 | 7,6  | B67 | 0    | 0,2  | 0    |
| A34 | 0,2  | 0,6  | 9,9  | B70 | 0,8  | 1,8  | 15,2 |
| A36 | 0,2  | 0,2  | 6,3  | B71 | 0,2  | 0,8  | 1,6  |
| A43 | 0    | 0    | 2,6  | B72 | 0,6  | 1,0  | 13,7 |
| A66 | 0,4  | 1,0  | 0,6  | B73 | 0,2  | 0,4  | 0    |
| B5  | 15,7 | 27,9 | 4,9  | Cw1 | 6,5  | 29,9 | 2,0  |
| B7  | 21,7 | 9,2  | 22,7 | Cw2 | 8,0  | 2,0  | 22,4 |
| B8  | 18,3 | 0,4  | 10,7 | Cw3 | 23,6 | 47,1 | 15,9 |
| B12 | 23,8 | 11,8 | 19,0 | Cw4 | 21,9 | 10,3 | 26,0 |
| B13 | 5,7  | 7,5  | 3,2  | Cw5 | 13,3 | 1,2  | 5,9  |
| B14 | 7,3  | 0,4  | 5,7  | Cw6 | 16,5 | 7,5  | 24,1 |
| B15 | 13,1 | 18,3 | 8,8  | Cw7 | 42,7 | 22,7 | 42,4 |
| B16 | 8,8  | 2,2  | 3,2  | Cw8 | 7,3  | 0,6  | 6,9  |
| B17 | 5,7  | 3,8  | 5,7  | DR1 | 18,1 | 9,8  | 9,9  |
| B18 | 10,7 | 0,6  | 8,2  | DR2 | 29,1 | 27,9 | 27,9 |
| B21 | 5,7  | 1,2  | 5,7  | DR3 | 22,6 | 3,6  | 27,6 |
| B22 | 5,5  | 19,5 | 0,6  | DR4 | 23,8 | 38,8 | 14,6 |
| B27 | 6,7  | 3,2  | 3,8  | DR5 | 26,6 | 21,1 | 35,8 |
| B35 | 19,9 | 19,4 | 13,7 | DR6 | 21,1 | 18,5 | 26,9 |
| B37 | 3,2  | 1,2  | 2,6  | DR7 | 22,6 | 5,7  | 24,7 |
| B38 | 4,9  | 1,4  | 3,2  | DR8 | 5,9  | 14,1 | 1,6  |
| B39 | 4,0  | 0,8  | 0    | DR9 | 1,6  | 21,7 | 3,0  |

|     |      |      |      |      |      |      |      |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| B40 | 11,5 | 33,1 | 7,5  | DR10 | 1,6  | 1,0  | 4,5  |
| B41 | 1,8  | 0,2  | 4,5  | DR11 | 23,1 | 7,8  | 30,3 |
| B42 | 0,4  | 1,0  | 11,3 | DR12 | 4,0  | 13,9 | 6,7  |
| B44 | 23,1 | 11,6 | 14,8 | DR13 | 10,5 | 5,7  | 7,5  |
| B45 | 0,8  | 0,2  | 4,5  | DR14 | 11,3 | 13,1 | 20,3 |
| B46 | 0,2  | 7,1  | 0    | DQ1  | 54,2 | 51,3 | 64,1 |
| B47 | 0,4  | 0,8  | 0    | DQ2  | 32,9 | 9,8  | 40,9 |
| B48 | 0    | 3,2  | 0    | DQ3  | 41,2 | 54,7 | 43,1 |
| B49 | 3,6  | 0,6  | 4,5  |      |      |      |      |

Важным вкладом в понимании биологического значения МНС явилось обнаружение роли его молекул в осуществлении клеточного взаимодействия при иммунном ответе. Центральным звеном этого процесса является взаимодействие между молекулами HLA (экспрессированными на поверхности антигенпредставляющих клеток), представляющими для распознавания чужеродный антигенный пептид, и антигенраспознающим рецептором - TCR (T cell receptor) на поверхности Т-Лф. При этом одновременно с распознаванием чужеродного происходит и распознавание собственных HLA-антигенов [102, 103].

Распознавание своего осуществляется как по антигенам HLA класса II, так и класса I. TCR рецептор хелперных Т-Лф распознает чужеродный антиген лишь в комплексе с поверхностными - II класса макрофагов и В-лф, т.е. клеток, представляющих антиген. HLA-антигены I класса ограничивают взаимодействие между Т-киллерами и клетками мишенями; при этом цитотоксические Т-Лф распознают антиген, например, вирусной природы в комплексе с молекулой HLA I класса, представляющей его. Экзогенные антигены главным образом представляются молекулами II класса HLA, эндогенные молекулами I класса [99, 104, 118].



Молекулы I и II классов HLA представляют антиген в форме пептидов, образованных в результате переработки антигена. Различная способность HLA-молекул связывать и представлять антигенные пептиды, обусловленная варьирующими последовательностями аминокислотных остатков в антиген связывающем участке, ответственна за генетически контролируемое разнообразие иммунного ответа, связанное с функцией I $\alpha$  и I $\beta$  генов [97, 100].

Таким образом, HLA-молекулы I и II класса играют центральную роль в генерации специфического иммунного ответа. Их влияние определяется фундаментальным свойством Т-Лф распознавать антиген только в комплексе с HLA-молекулой. Специфичность ответа обеспечивается высокой избирательностью связывания антигенных пептидов молекулами HLA, а также их функцией по селекции зрелого Т-клеточного репертуара в период тимической дифференцировки.

Исследованиями последних лет показано, что молекулы HLA I и II классов в качестве рецепторов участвуют в регуляции процессов активации, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Установлено, что молекулы I и II классов выполняют функцию адгезивных вспомогательных и рецепторных молекул, передающих сигнал внутрь клеток, на которых они экспрессированы [80, 104].

Таким образом, комплекс HLA является сложной многоаллельной системой, продукты которой играют важнейшую роль в функционировании иммунной системы, а также обеспечивают неиммунологические феномены.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ МАССОВЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ОБСЛЕДОВАНИЙ

В настоящее время по-прежнему остается актуальным проведение иммунологических обследований с целью изучения особенностей реагирования иммунной системы у человека, так как иммунная система является своеобразным индикатором, отражающим воздействие экзо- и эндогенных факторов. Учитывая влияние климато-географических и экологических условий на здоровье населения были проведены интенсивные исследования по оценке иммунного статуса большинства регионов СНГ [43, 44] и Узбекистана [49].

Исследованиями сотрудников Института иммунологии МЗ РФ за период 80-90 годов изучены особенности иммунной системы населения большинства регионов СНГ, на основании которых была создана классификация основных восьми вариантов иммунного статуса практически здорового населения [42]:

1. Нормоиммунограмма-средние обобщенные значения, которые рассматриваются как временные, требующие дальнейшей доработки.
2. Иммунный статус с супрессией Т-клеточного иммунитета
3. Иммунный статус с супрессией В-клеток.
4. Супрессивный тип иммунного статуса со значением всех параметров ниже среднесоюзных.
5. Иммунный статус с супрессией гуморального звена иммунитета
6. Равномерно активированный тип иммунного статуса.
7. Смешанный тип иммунного статуса с супрессией клеточного и активацией некоторых показателей гуморального звена.
8. Активированный профиль гуморального звена иммунного статуса при нормальных или ~~несколько сниженных показателях~~



клеточного звена, который определен для жителей Ташкента и Ташкентской области.

При использовании единых лабораторных тестов иммунологическое обследование позволит создать нормативные показатели иммунного статуса для данного региона с учетом некоторых социально-экономических факторов (жители города и села, мужчины и женщины, влияние производственных факторов и т.д.).

Конец 20-го столетия ознаменовался значительным ухудшением экологической обстановки во многих регионах стран СНГ, а также наличием районов экологического бедствия Узбекистана, связанных с деятельностью человека [18, 28, 49]. Среди факторов окружающей среды, оказывающих постоянное воздействие на организм, следует выделить природные факторы инфекционного и неинфекционного происхождения, физические явления, химические факторы, промышленные аллергены, загрязнение окружающей среды и т.п. Воздействие указанных факторов в экстремальных ситуациях, вызывающих предельное напряжение адаптационных механизмов, а в ряде случаев и превосходящих адаптационные возможности человека, обуславливают развитие иммунодефицитных состояний и других форм иммунопатологии [21, 42]. При лабораторном исследовании у таких людей, как правило, обнаруживаются достоверные отклонения по одному или нескольким параметрам гомеостаза. Подобный факт свидетельствует о готовности организма к развитию болезни, то есть о состоянии предболезни. Находящиеся в состоянии преморбидной дезадаптации нуждаются в реабилитации для предотвращения развития манифестных патологических состояний.

Экологический и стрессовый процессинг прежде всего сказывается на состоянии иммунной системы [10, 43]. Поэтому нежелательные последствия выливаются на широкий спектр патологий:

- а) аллергические и аутоиммунные болезни, связанные с гипер- или гипофункционированием отдельных звеньев иммунной системы,
- б) лимфопролиферативные заболевания, возникающие в результате расстройств пролиферации и дифференцировки клеток,
- в) иммунодефицитные состояния, онкологические заболевания, а также СПИД, инфекционный мононуклеоз и др.

В застойные годы во многих хлопкосеющих регионах Узбекистана в связи с интенсивным и нерациональным использованием средств химической защиты растений сложилась экологически неблагоприятная ситуация, последствия которой наблюдаются и до сих пор. По данным авторов Р. М. Рузыбакиева и Т. У. Ариповой, у практически здоровых детей, проживающих в Джамбайском районе Самаркандской области в большинстве случаев развивалось иммунодефицитное состояние. Оно характеризовалось снижением содержания в крови общих лимфоцитов, Т- и В-клеток, фагоцитарной активности нейтрофилов, а также концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М и G.

По данным экспертов ВОЗ (1991-1997 гг.) в настоящее время практически не существует заболеваний, не связанных с дисфункцией иммунной системы, некоторые из них выделены в отдельные нозологические формы.

В упрощенном виде можно выделить три основные группы нарушений иммунной системы [43, 44]:

- количественная или функциональная недостаточность того или иного звена иммунитета, что ведет к развитию иммунодефицитного состояния;
- гиперактивный иммунный ответ, проявляющийся развитием аллергических заболеваний;



- заболевания, обусловленные аномальным функционированием иммунной системы.

С целью предотвращения развития манифестных патологических состояний (грипп, ОРВИ, вирусный гепатит и т.п.) в регионах ведутся организованные профилактические мероприятия, проведение мониторинга.

Экологический мониторинг дает возможность следить за состоянием и изменениями иммунного статуса в регионе с учетом климатогеографических, экологических, эпидемиологических (грипп, ОРВИ и т. д.) факторов риска за период обследования. Изучение влияния комплекса физических, химических и биологических факторов антропогенного происхождения на иммунитет должно основываться на четком знании нормативных показателей основных факторов иммунной системы в данном регионе.

К заболеваниям, обусловленным аномальным функционированием иммунной системы относят первичные и вторичные, или приобретенные, иммунодефициты, характеризующиеся полной или частичной недостаточностью различных компонентов иммунитета. Главным клиническим проявлением всех форм иммунодефицитов является повышение инфекционной заболеваемости [10, 21, 44, 45, 46].

Как врожденные, так и приобретенные иммунодефициты характеризуются развитием инфекционных процессов различной степени тяжести, вызываемых бактериями, грибами, простейшими и вирусами.

Ведущая роль в борьбе с этими микроорганизмами, а также с любыми чужеродными агентами антигенной природы принадлежит нескольким активным системам иммунитета: Т-лимфоцитам, НК-клеткам, фагоцитам, иммуноглобулинам и комплементу. Элиминация из организма чужеродных агентов, как экзогенно проникающих (микроорганизмы), так и эндогенно возникающих (опухолевые клетки) осуществляется общими усилиями всех этих клеток [51, 56, 62].

Вторичные иммунодефициты возникают под влиянием или воздействием на систему иммунитета неблагоприятных эндо- и экзогенных факторов, они встречаются гораздо чаще, чем первичные.

По локализации различают [37, 38]

- иммунодефициты лимфоидной системы, развитие которых связано с нарушением созревания Т- и В-лимфоцитов на любом этапе их развития и дифференцировки.

- иммунодефициты в системе мононуклеарных фагоцитов и гранулоцитов;

- иммунодефициты в системе комплемента, возникающие при нарушении синтеза различных компонентов комплемента.

Осуществляя в течение всей жизни постоянный контроль за поддержанием антигенного гомеостаза, иммунная система находится в строгом взаимодействии с другими функциональными системами (нервной, эндокринной и т.д.), участвующими в процессах адаптации организма к изменяющимся факторам внешней и внутренней среды [42, 71, 72].

Функциональные системы организма объединяются особой формой интеграции физиологических функций. Они осуществляются не просто выполнением отдельных нервных, эндокринных, иммунных механизмов в рефлекторных реакциях организма, а согласованным взаимодействием и взаимосвязью функционирования между собой для достижения потребных организму адаптивных результатов [52].

Лимфоидная ткань, где происходит развитие специфических иммунологических реакций, содержит основные клеточные популяции, участвующие в обеспечении генетического постоянства внутренней среды организма. В ходе формирования специфического иммунного ответа большую роль играют фагоцитирующие, антигенпрезентирующие и иммунокомпетентные лимфоциты, которые участвуют в клеточных



взаимодействиях. Участие факторов естественной резистентности (клеточные и гуморальные) в обеспечении иммунологической защиты организма незаменимо [53, 60, 61, 67, 80].

Специфическое реагирование является главным составляющим основу иммунного ответа, в его формировании особую роль играют межмолекулярные и межклеточные взаимодействия. К ним относятся распознавание и запоминание структуры антигена, что обеспечивается присутствием на поверхности лимфоцитов антигенраспознающих рецепторов [23, 59, 62, 67]. Чувствительность к инфекционным заболеваниям связана с присутствием на клетках специальных рецепторов для возбудителей этих инфекций.

Структура антигенраспознающего рецептора на Т- и В-лимфоцитах представляет собой белковую молекулу из полипептидных цепей, имеющих переменный участок, (V-домен), который образует антигенсвязывающий участок. По структуре рецепторы Т- и В-лимфоцитов имеют различия [56, 62, 80, 121]. На В-лимфоцитах они состоят из молекул иммуноглобулинов [53, 103]. Если  $\gamma\delta$ -рецепторы Т-клеток и иммуноглобулины распознают антигенный эпитоп, не связанный с другими молекулами, то  $\alpha\beta$ -Т-клеточный рецептор распознает антигенный эпитоп, встроенный в состав особых мембранных молекул продуктов главного комплекса гистосовместимости (МНС). Известно, что молекулы МНС I класса локализуются на любых клетках организма, а II класса – на особых антигенпредставляющих клетках (АПК), к которым относятся дендритные клетки, макрофаги, а также В-лимфоциты [63, 78].

Основную роль в иммунологических механизмах играют основные субпопуляции иммунокомпетентных клеток: Т-лимфоциты и их регуляторные субпопуляции Т-хелперы/индукторы (CD4+клетки) и Т-цитотоксические/супрессоры (CD8+клетки) [70, 95, 113]. Регуляторные Т-клетки фенотипа CD4 участвуют во взаимодействии с АПК, включая

В-лимфоциты и макрофаги, что приводит к усилению функциональной активности названных клеток при воздействии их с антигеном.

CD8 – Т-клетки являются цитотоксическими лимфоцитами (ЦТЛ) или Т-киллерами, распознают антигенный пептид, представляемый любыми клетками организма, несущими чужеродную генетическую информацию, поскольку на всех этих клетках присутствуют молекулы МНС класса I.

CD4 – Т-клетки вслед за пролиферацией дифференцируются, образуя две основные разновидности Т-хелперов: Th1 и Th2, отличающиеся набором секретируемых цитокинов [79, 119]. Th1 выполняют функции хелперов для реакций клеточного типа, в том числе реализуемых при участии макрофагов (гиперчувствительность замедленного типа - ГЗТ) и цитотоксических лимфоцитов. Дифференцировка Т-хелперов контролируется по преимуществу цитокинами: ИЛ-12 способствует развитию Th1, а ИЛ-4 - Th2 [86]. Ключевыми цитокинами, продуцируемыми Th1, являются ИЛ-2 и ИНФ- $\gamma$ . Первый служит фактором роста Т-клеток и обеспечивает дифференцировку цитотоксических лимфоцитов, второй активирует макрофаги и служит провоспалительным цитокином [82].

Th2 вырабатывают комплекс цитокинов, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6. ИЛ-4 служит фактором роста В-клеток, способствует выработке IgE (аллергических антител) и реализации других процессов при формировании аллергических реакций [110].

ИЛ-5 является фактором роста и дифференцировки эозинофилов и фактором роста В-клеток. Среди широкого спектра эффектов ИЛ-6 важной является поддержка развития и пролиферации В-клеток и их потомков плазматических клеток, образующих антитела. Таким образом, Th2 являются хелперами гуморального иммунитета и способствуют развитию аллергических реакций.



При диагностике и клиническом мониторинге иммунодефицитов очень важным является определение уровня основных классов сывороточных иммуноглобулинов А, М и G. Нарушения отдельных звеньев иммунитета, в первую очередь гуморального, могут развиваться задолго до клинических проявлений заболевания. Своевременное определение их служит основой донозологической диагностики иммунодефицитных состояний с целью построения соответствующей стратегии и тактики снижения заболеваемости в регионах с неблагоприятной экологической обстановкой [44]. Каждый класс иммуноглобулинов обладает своими структурными и биологическими свойствами.

Иммуноглобулиновая молекула имеет участок (V-область), который взаимодействует с антигеном, и участок (С-область), связанный с физиологической активностью. Подобные особенности определяют функциональный дуализм иммуноглобулинов.

IgG является особенно активным против грамотрицательных бактерий, токсинов и вирусов. IgG состоит из четырех подклассов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

IgA нейтрализует вирусы и бактериальные токсины, которые активизирует систему комплемента.

IgM с эволюционной точки зрения является старейшим, он образуется на ранних этапах иммунного ответа и совместно с комплементом лизирует бактерии и другие чужеродные клетки [112].

IgD также относится к минорным иммуноглобулинам.

Нарушение синтеза иммуноглобулинов ведет к повышению чувствительности организма к пиогенным микробам, в борьбе с которыми главная роль принадлежит нейтрофилам, действующим совместно с иммуноглобулинами и комплементом. Иммуноглобулины человека в норме



синтезируются более чем 10 клонами лимфоидных клеток, представляющих собой практически весь спектр антител против чужеродных агентов [67, 78].

Естественные киллеры (CD16+) относятся к системе естественной резистентности организма, так как распознавание и киллинг ими клеток-мишеней не требует специфического распознавания и предварительной сенсibilизации. Они играют важную роль в защите организма против опухолевого роста и вирусных инфекций. Поэтому определение активности ЕК при массовых обследованиях представляет собой несомненный интерес.

Нарушения клеточного иммунитета могут быть количественными и качественными, и как правило, они развиваются вследствие влияния на организм какого-либо повреждающего фактора или развития патологического процесса. Причиной нарушения клеточного иммунитета могут быть старение, недостаточность питания, заболевания, терапевтические воздействия.

С возрастом функциональная активность Т-лимфоцитов существенно снижается, что проявляется в слабом пролиферативном ответе на Т-митогены (ФГА и Кон А), также в способности продуцировать иммунорегуляторные цитокины, необходимые для развития клеточного и гуморального иммунного ответа. Следствием этого является ослабление с возрастом иммунологического надзора, осуществляемого Т-Лф, снижение функциональной активности Т-супрессорного звена клеточного иммунитета, Т-киллеров и, как результат, снижение цитокинсинтезирующей функции Т-клеток, существенное снижение активности естественных киллеров [36, 81]. В настоящее время становится очевидным, что длительное воздействие на организм неблагоприятных антропогенных факторов ведет к преждевременному старению с соответствующими изменениями иммунной системы. Важным следствием снижения клеточного иммунитета является повышение чувствительности организма к оппортунистическим инфекциям, вызываемым условно-патогенными микроорганизмами.



Неспособность элиминировать инфекционный агент в некоторых случаях связана не с развитием слабого иммунного ответа, а с развитием «неправильного» ответа.

Исследование влияния экологического окружения на состояние иммунитета подразумевает сравнение показателей контрольной группы и нормы. Как правило, для такого исследования подбирается здоровая группа из экологически благополучного региона. В то же время при изучении иммунного статуса на фоне различных патологических состояний для сравнения обычно отбирают здоровых доноров, проживающих в том же экологическом районе. Кроме того, в настоящее время введено понятие региональных норм и рекомендуется каждой лаборатории иметь собственные показатели нормы [71].

В последнее время во всем мире растет интерес к исследованию генетически детерминированных особенностей организации и функционального состояния иммунной системы, определяемых выраженностью и направленностью внутри и межсистемных связей и моделируемых влиянием факторов внешней среды и внутренних метаболических сдвигов. Хорошо известно, что особенностью иммунной системы является ее чрезвычайная динамичность.

Накопленный к настоящему времени опыт диктует необходимость учета индивидуальных, наследственно обусловленных особенностей состояния иммунной системы, а не ограничиваться определением статических иммунологических показателей в популяции.

В большом количестве научных исследований, проведенных в 80-90 годы было установлено, что показатели иммунной системы как на индивидуальном, так и на популяционном уровне характеризуются вариабельностью, тем не менее для многих регионов выведены

«Нормоиммунограммы», обобщающие иммунный статус, характеризующий практически здоровое взрослое население.

По мнению академика Р. В. Петрова и результатам исследований сотрудников Института иммунологии МЗ РФ относительная стабильность иммунологического фона при незначительных колебаниях средних значений параметров иммунного статуса свидетельствует о нормальных адаптационных процессах в изучаемой популяции. И, напротив, крайне низкие и крайне высокие значения иммунологических параметров свидетельствуют о неблагоприятных процессах в изучаемой популяции, появлении отрицательных эффектов, сдвиг иммунофизиологических процессов в сторону иммунопатологических. Поэтому организация динамического слежения за иммунным статусом населения (проведение мониторинга) является основой для исследования влияния антропогенных факторов на иммунную систему человека.

### **ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ПРОЦЕССОВ ПОЛ-АОС В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК**

Практически все процессы в организме, в том числе и патологические, в той или иной степени связаны с различными звеньями иммунного ответа. В свою очередь, адекватность иммунного ответа контролируется НЛА-генетическими механизмами, то есть обусловлена биологической индивидуальностью организма. В целом же, реализация защиты организма осуществляется через специфические и неспецифические факторы, которые взаимодействуют между собой. Одним из малоизученных, но все более привлекающих внимание исследователей аспектов в проблеме реализации функций клеток иммунной системы является значение реакций свободнорадикального окисления различных биомолекул, в результате которых образуются разнообразные продукты, обладающие цитотоксическим действием, развивается выраженный дисбаланс в системе



про/антиоксиданты, что характеризуется как «окислительный стресс» [4, 6, 7, 13].

В последние годы все чаще стали появляться работы, в которых подчеркивается важная роль нарушений регуляции процессов липидного обмена и свободнорадикального перекисного окисления липидов в развитии патологических состояний, сопровождающихся иммунной недостаточностью [6, 13, 40, 45, 50].

В современной биохимической литературе, в основном, рассматриваются негативные свойства АФК, связанные с перекисным окислением липидов, их повреждающим действием на нуклеиновые кислоты, инактивацией ферментов и другими нежелательными процессами [8, 12, 20]. Однако они совместно с ферментами антиокислительной системы (АОС) выполняют и ряд позитивных функций. Например, при их помощи осуществляется фагоцитоз, деление клеток, биосинтез некоторых гормонов, с ними связан обмен энергии и т.д. Внутриклеточный восстановительно-окислительный баланс является регуляторным фактором в процессах Т-клеточной активации, секреции лимфокинов макрофагами, а также клеточной гибели по апоптозному типу [19, 39].

Т-лимфоциты и особенно макрофаги являются чувствительными к изменению уровня активных форм кислорода. Гибель Т-клеток по апоптозному типу через окислительный стресс может быть вызвана фактором некроза опухоли (ФНО), лимфокином, секретиремым макрофагами и Т-клетками. Т-клетки, имеющие дефицит супероксиддисмутазы, являются более чувствительными к действию ФНО, ионизирующей радиации и гипертермии [40].

Установлено, что в организме АФК постоянно образуются активированными макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, эндотелиальными, гладкомышечными и другими клетками в ходе так

называемого «респираторного взрыва» [57]. Метаболический фон любой клетки зависит от характера информации, носителями которой являются первичные мессенджеры: гормоны, цитокины, нейротрансмиттеры. В передачу сигнала через клеточную мембрану включаются вторичные мессенджеры, в которой принимают активное участие АФК ( $O_2$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH$  и гидроперекиси липидов), осуществляя регулирующую роль в процессах роста клеток, апоптозе, клеточной адгезии, свертывания крови.

В основе целого ряда патологических состояний лежат изменения свойств клеточных мембран, вызываемые как факторами внешней среды, так и функциональными внутренними расстройствами. Механизмы возникновения и развития таких наиболее распространенных патологических состояний как злокачественный рост, гипертония, атеросклероз связаны с модификацией функций биологических мембран, с нарушением структурных свойств мембранных белков и липидов [4, 5, 35, 40, 45, 54, 57, 73].

Патология биологических мембран может быть связана с модификацией мембранных липидов и одним из них является развитие перекисного окисления липидов, нарушением функций мембранных белков, включая рецепторы [7, 45]. Перекисное окисление липидов может приводить к повреждению или модификации основных функций биологических мембран, среди которых решающее значение для иммунных реакций организма играют рецепторы клеточных мембран. В ходе липоперекисления образуются диальдегиды типа малонового, которые могут привести к полимеризации и агрегации биомолекул (белков и липидов в мембранах), накоплению липофусциноподобных соединений [12, 26, 33]. Перекисные радикалы осуществляют окисление аминокислотных остатков, мембранных белков, в том числе остатков, локализованных в активном центре ферментов, что приводит к утрате ферментативной активности.

ПОЛ в физиологических условиях может играть роль одного из инициирующих факторов в передаче сигнала, что сопровождается фазовыми



переходами бислоя мембран и изменении конформации белков, обеспечивающих физиологический ответ на изменившуюся ситуацию. Различные спирты, альдегиды, гидрокарбоны, будучи продуктами ПОЛ, могут вызывать нарушение синтеза белков, изменение сосудистой проницаемости и характера воспалительной реакции.

Известно, что ПОЛ увеличивает содержание воды в бислое, что обеспечивает переход липидов в жидкокристаллическое состояние. А, это в свою очередь, приводит к изменению конформации белков и, соответственно, к изменению проницаемости клеточных мембран, функции ионных каналов и насосов, рецепторов. Иными словами, одной из функций липидов мембран является обеспечение оптимальной конформации белков через межмолекулярное взаимодействие для проявления их функциональной активности: каталитической, транспортной, рецепторной, иммунологической.

При патологиях, связанных с пероксидацией биологических мембран уровень первичных продуктов ПОЛ в лимфоцитах не отличается от контроля, а вторичных даже в 5 раз ниже, чем в контроле. При этом в плазме крови эти показатели существенно превышают уровень контроля [32].

Эти данные указывают на то, что одним из интегральных показателей иммунореактивности может служить интенсивность процессов ПОЛ в сыворотке крови.

Общепризнан факт участия активных форм кислорода, образующихся в процессе метаболизма при старении организма. В некоторых работах отмечается изменение интегральных параметров антиоксидантной системы с возрастом, что может свидетельствовать о снижении устойчивости к окислению в онтогенезе. Установлены также половые различия в способности плазмы крови перехватывать свободные радикалы, генерируемые в модельной системе. Избыточная продукция АФК становится причиной повреждения белков, нуклеиновых кислот, запускает процессы

перекисного окисления, что в свою очередь, может приводить к повреждению клеток, развитию аутоиммунных состояний, аллергизации организма, поддержанию хронического воспаления.

Супероксид анион -  $O_2$  радикал, в особенности, генерируется фагоцитирующими клетками, участвуя в деструкции микробов на заключительной стадии фагоцитоза. Также может генерироваться лимфоцитами и фибробластами, выполняя роль своеобразного сигнала в межклеточных регуляторных отношениях.

Реакциям СРО с участием АФК подвергаются аминокислоты, белки, углеводы [8]. АФК реактивного генеза образуются в организме при воздействии ионизирующей радиации, ультрафиолетового облучения, гипероксии, ишемии, нервных и мышечных перегрузок, атмосферных поллютантов, сигаретного дыма и других факторов. Особенно опасны повреждения ДНК, возникающие в ходе радикальных процессов, такие повреждения нередко вызывают не устраняемую поломку генома, способную дать начало опухолевому росту. Агрессия СР по отношению к белкам приводит к изменению физикохимических свойств. Ферменты могут терять каталитически активные группы. Повреждения углеводов, индуцированные перекисями, искажают активность гликопротеинов, что в свою очередь приводит к серьезным последствиям, если эти искажения касаются рецепторов клеточной мембраны [45].

Отдельными авторами сообщается об одновременном дисбалансе в системе перекисного окисления липидов и нарушении функций ИКК, который был связан с периодом обострения заболевания, например, при бронхиальной астме. Авторы считают, что степень дисбаланса клеточного звена иммунитета тем больше, чем тяжелее патологический процесс, при котором интенсификация процессов ПОЛ посредством возрастания метаболизма арахидоновой кислоты, увеличения содержания лейкотриенов, тромбоксанов и других биологически активных веществ является важным



патогенетическим процессом развития заболевания. Другие авторы [6,35] сообщают о том, что в развитии и прогрессировании сахарного диабета наряду с иммунными нарушениями существенное значение принадлежит неконтролируемым реакциям свободнорадикального окисления различных биомолекул, в результате которых формируется выраженный дисбаланс в системе про-антиоксиданты, характеризующийся как окислительный стресс». При этом в работе Павлюченко отмечается прямая корреляционная зависимость между интенсивностью реакций СРО, воспаления и функционированием иммунной системы [41].

Таким образом, к настоящему времени накопились предпосылки расширения сферы исследований с целью изучения взаимосвязей функций иммунокомпетентных клеток и с активностью оксидантно-антиоксидантных систем.

## **ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ HLA-АНТИГЕНОВ СРЕДИ ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ**

Мы исследовали распределение HLA-антигенов, генов и гаплотипов в здоровой узбекской популяции Самаркандской области с использованием возможно более полного набора типизирующих реагентов.

Результаты исследований частот HLA-антигенов и генов в обследованной популяции из 86 практически здоровых лиц представлены в (табл. 3.1)

Как показал проведенный анализ, в локусе А с наибольшей частотой встречаются антигены А2 (31,4%), А9 (32,4%), А19 (38,4%). Антигены HLA-А10 выявлялись в фенотипе у 25,6% и А28 у 19,8% обследованных лиц. Нередко встречающимися оказались антигены HLA – А1 (15,1%), А3, А24 (17,4%), А11, А26 (12,8%), А30 (11,6%). Низкая частота встречаемости в фенотипе обследованных лиц характерна для антигенов HLA - А23, А29, А31, А33 (2,3%), А36 (1,2%).

Из сплитовых антигенов с наибольшей частотой встречается антиген А24 (17,4%), вносящий основной вклад в частоту антигена А9. Другой субтип специфичности А9-антиген А23 можно отнести к менее распространенным антигенам (2,3%) локуса А.

Среди антигенов локуса в наиболее распространенными в популяции оказались HLA-антигены В13 (26,7%), В5 (20,9%), часто обнаруживались HLA-антигены В7 (17,4%), В35 (11,6%), В27 (10,5%), реже встречались (от 6 до 12%) антигены В8, В12, В17, В22, В27, В35, В40. Наиболее низкая частота в популяции характерна для HLA-антигенов В16, В39, В53, В56, В75.

Довольно высокая частота бланка в локусе В (0,1624%) свидетельствует о наличии неидентифицированных антигенов в этих локусах, относящихся к редким антигенам, специфичным для монголоидов.

Таблица 3.1

Распределение HLA-антигенов в обследованной популяции

(n=86, DR, n=82)

| HLA-антиген | A%   | Г      | HLA-антиген | A%   | Г      | HLA-антиген | A%   | Г      |
|-------------|------|--------|-------------|------|--------|-------------|------|--------|
| A1          | 15,2 | 0,0787 | B15         | 4,7  | 0,0235 | DR1         | 28,1 | 0,1518 |
| A2          | 31,4 | 0,1717 | B16         | 1,2  | 0,0058 | DR2         | 22,0 | 0,1165 |
| A3          | 17,4 | 0,0914 | B17         | 9,3  | 0,0476 | DR3         | 18,3 | 0,0961 |
| A9          | 32,4 | 0,1660 | B18         | 4,7  | 0,0235 | DR4         | 13,4 | 0,0695 |
| A10         | 25,6 | 0,1373 | B21         | 4,7  | 0,0235 | DR5         | 18,3 | 0,0961 |
| A11         | 12,8 | 0,0661 | B22         | 9,3  | 0,0416 | DR6         | 9,8  | 0,0500 |
| A19         | 38,4 | 0,1224 | B27         | 10,5 | 0,0538 | DR7         | 37,8 | 0,2114 |
| A23         | 2,3  | 0,117  | B35         | 11,6 | 0,0599 | DR8         | 3,7  | 0,0185 |
| A24         | 17,4 | 0,0914 | B39         | 1,2  | 0,0058 | DR9         | 23,2 | 0,1235 |



|     |       |        |     |     |        |      |      |        |
|-----|-------|--------|-----|-----|--------|------|------|--------|
| A26 | 12,8  | 0,0661 | B40 | 8,2 | 0,0416 | DR10 | 4,9  | 0,0247 |
| A28 | 19,8  | 0,1043 | B41 | 3,5 | 0,0176 | DR11 | 15,9 | 0,0827 |
| A29 | 2,3   | 0,0117 | B42 | 4,7 | 0,0235 | DR12 | 2,4  | 0,0123 |
| A30 | 11,6  | 0,0599 | B44 | 3,5 | 0,0176 | DR13 | 9,8  | 0,0500 |
| A31 | 2,3   | 0,0117 | B46 | 3,5 | 0,0176 | DR15 | 20,7 | 0,1097 |
| A32 | 9,3   | 0,0476 | B48 | 1,2 | 0,0058 | DRb1 |      | 0,0420 |
| A33 | 2,3   | 0,0117 | B49 | 2,3 | 0,0117 |      |      |        |
| A68 | 4,7   | 0,0235 | B50 | 2,3 | 0,0117 |      |      |        |
| A69 | 7,00  | 0,0355 | B51 | 3,5 | 0,0176 |      |      |        |
| Ab1 | -     | 0,0560 | B52 | 2,3 | 0,0117 |      |      |        |
|     |       |        | B53 | 1,2 | 0,0058 |      |      |        |
| B5  | 20,93 | 0,1108 | B55 | 2,3 | 0,0117 |      |      |        |
| B7  | 17,44 | 0,0914 | B56 | 1,2 | 0,0058 |      |      |        |
| B8  | 9,30  | 0,0476 | B60 | 5,8 | 0,030  |      |      |        |
| B12 | 6,98  | 0,0355 | B75 | 1,2 | 0,0058 |      |      |        |
| B13 | 26,74 | 0,1441 | Bb1 |     | 0,203  |      |      |        |
| B14 | 3,49  | 0,0176 |     |     |        |      |      |        |

Примечание: Ab1 – A-blank – частота невыявленного, пустого аллеля; A – частота встречаемости антигена, %; Г – частота встречаемости гена.

В локусе DR самым распространенным оказался антиген HLA-DR7 (37,8%), часто встречались DR1(28,196), DR 2 (22,0%), DR9 (23,2%), DR15 (20,7%), с наименьшей частотой в локусе DR выявлялись антигены DR8, DR12 (2,4%).

Представленные в таблице 3.1 данные о распределении HLA-антигенов в узбекской популяции свидетельствуют о наличии как сходства, так и отличительных особенностей в сравнении с распределением HLA-антигенов,

|     | A1    | A2    | A3   | A9   | A10  | A11  | A19  | A24  | A26  | A28  | A30  | A32  | A68  | A69  | Ax   |
|-----|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1   | 2     | 3     | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | 15   | 16   |
| B5  | -1083 | 2177  | 2340 | 1654 | 1062 | 122  | 172  | 1629 | 521  | 1477 | 599  | 751  | -302 | -462 | 370  |
|     | 0     | 275   | 1328 | 0    | 0    | 487  | 0    | 617  | 0    | 322  | 0    | 223  | 0    |      | 109  |
| B7  | -872  | 1794  | 400  | 1990 | 2113 | 660  | 223  | 2497 | 1342 | 978  | 722  | -507 | 413  | 1611 | 413  |
|     | 0     | 224   | 0    | 611  | 858  | 56   | 4    | 1662 | 738  | 25   | 174  | 0    | 198  | 1287 | 198  |
| B8  | 1553  | -304  | -507 | 552  | 1326 | 951  | 177  | 169  | 1598 | 100  | -321 | 391  | -121 | -185 | -121 |
|     | 1179  | 0     | 0    | 0    | 627  | 636  | 3    | 0    | 1283 | 0    | 0    | 164  | 0    | 0    | 0    |
| B12 | 992   | 694   | 294  | 56   | 113  | -262 | 131  | -372 | -262 | 916  | -236 | 1077 | 528  | 489  | -89  |
|     | 712   | 85    | 0    | 0    | 0    | 0    | 9    | 0    | 0    | 546  | 0    | 908  | 444  | 363  | 0    |
| B13 | 781   | 5569  | 557  | 213  | 481  | 171  | 164  | 557  | -472 | 2597 | 3232 | -130 | 291  | 790  | 984  |
|     | 0     | 3034  | 0    | 0    | 0    | 766  | 2    | 0    | 0    | 1094 | 2368 | 0    | 0    | 278  | 645  |
| B14 | -153  | -374  | -181 | 379  | 401  | -123 | 176  | 471  | 506  | -290 | 1139 | -90  | -43  | -66  | -43  |
|     | 0     | 0     | 0    | 113  | 159  | 0    | 0    | 139  | 310  | 390  | 0    | 1034 | 0    | 0    | 0    |
| B15 | 440   | 937   | -243 | 274  | -386 | -171 | 872  | 413  | -171 | 1046 | 479  | -121 | -58  | -89  | -58  |
|     | 255   | 533   | 0    | 0    | 0    | 0    | 383  | 198  | 0    | 800  | 338  | 0    | 0    | 0    | 0    |
| B17 | 897   | -1055 | 169  | 1269 | 1326 | 300  | 253  | 841  | 300  | -588 | -321 | 1662 | -121 | -185 | -121 |
|     | 522   | 0     | 0    | 550  | 672  | 0    | 2    | 154  | 405  | 0    | 0    | 1435 | 0    | 0    | 0    |
| B18 | 1082  | 220   | -243 | 274  | 995  | -171 | -638 | -243 | 466  | 384  | -154 | -121 | 550  | -89  | -58  |
|     | 897   | 0     | 0    | 0    | 671  | 0    | 0    | 0    | 311  | 139  | 0    | 0    | 495  | 0    | 0    |
| B21 | 1082  | 937   | -243 | 274  | -386 | -171 | 827  | -243 | -171 | 384  | -154 | 504  | 550  | -89  | -58  |
|     | 897   | 533   | 0    | 0    | 0    | 0    | 383  | 0    | 0    | 139  | 0    | 392  | 495  | 0    | 0    |
| B22 | 945   | 569   | 1560 | 660  | 13   | -309 | 116  | -439 | 343  | 173  | 1011 | -218 | 516  | -160 | -    |
|     | 618   | 0     | 1180 | 33   | 0    | 0    | 5    | 0    | 68   | 0    | 762  | 0    | 418  | 0    | 105  |
| B27 | -459  | 309   | 782  | 440  | 1939 | 912  | 63   | 782  | 1564 | 712  | -364 | -286 | 492  | 1061 | 492  |
|     | 0     | 0     | 290  | 0    | 1200 | 557  | 0    | 290  | 1208 | 151  | 0    | 0    | 365  | 870  | 365  |



|         |      |      |      |      |      |          |          |      |      |      |       |      |      |      |      |
|---------|------|------|------|------|------|----------|----------|------|------|------|-------|------|------|------|------|
| B33     | 799  | -585 | -618 | 3209 | 1139 | 211      | 146<br>2 | 1398 | -455 | -52  | 252   | -321 | -154 | -236 | 479  |
|         | 327  | 0    | 0    | 2104 | 316  | 0        | 217      | 851  | 0    | 0    | 0     | 0    | 0    | 0    | 338  |
| B40     | 945  | 2023 | 232  | 660  | 13   | -309     | 398      | 898  | 343  | 173  | 1011  | -218 | -105 | 469  | -105 |
|         | 618  | 1309 | 0    | 33   | 0    | 0        | 0        | 519  | 68   | 0    | 762   | 0    | 0    | 321  | 0    |
| B41     | -153 | 1055 | 471  | -320 | 1083 | -127     | -473     | -181 | -127 | 452  | -114  | -90  | -43  | -66  | -43  |
|         | 0    | 753  | 310  | 0    | 811  | 0        | 0        | 0    | 0    | 268  | 0     | 0    | 0    | 0    | 0    |
| B42     | -206 | 937  | 413  | 971  | -389 | -171     | 872      | 1064 | -171 | 384  | -154  | -121 | -58  | 528  | -58  |
|         | 0    | 533  | 198  | 617  | 0    | 0        | 383      | 849  | 0    | 139  | 0     | 0    | 0    | 444  | 0    |
| B44     | 489  | 344  | -181 | -320 | 401  | -127     | 102<br>3 | -181 | -127 | 452  | -114  | 1147 | 562  | -66  | -43  |
|         | 350  | 42   | 0    | 0    | 159  | 0        | 657      | 0    | 0    | 268  | 0     | 1063 | 520  | 0    | 0    |
| B51     | -151 | 341  | 471  | 379  | 1083 | 506      | -473     | 471  | 506  | -209 | -114  | -90  | -41  | -66  | -41  |
|         | 0    | 42   | 310  | 113  | 841  | 390      | 0        | 310  | 390  | 0    | 0     | 0    | 0    | 0    | 0    |
| B60     | 391  | 817  | 354  | 871  | 211  | -216     | 718      | 1010 | 426  | -356 | 1076  | -152 | -73  | -112 | -73  |
|         | 159  | 311  | 84   | 426  | 0    | 0        | 105      | 741  | 231  | 0    | 900   | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Bx      | 2151 | 2836 | 3472 | 756  | 2649 | 236<br>5 | -584     | -373 | 1635 | 916  | -1219 | 1239 | -455 | 743  | 961  |
|         | 909  | 126  | 1980 | 0    | 482  | 132<br>1 | 0        | 0    | 591  | 0    | 0     | 487  | 0    | 181  | 590  |
| Bx<br>1 | 2249 | 1446 | 2052 | 1836 | 1280 | 171<br>9 | 471<br>6 | 557  | 995  | -454 | 1816  | -130 | -408 | 85   | 291  |
|         | 1115 | 0    | 735  | 0    | 0    | 766      | 122<br>5 | 0    | 42   | 0    | 952   | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Bx<br>2 | 1774 | 2177 | 2340 | 880  | 296  | -895     | 417<br>5 | 912  | 521  | 747  | 1980  | 61   | 1036 | 220  | 370  |
|         | 911  | 275  | 1328 | 0    | 0    | 0        | 187<br>5 | 0    | 0    | 0    | 1316  | 0    | 775  | 0    | 109  |
| Bx<br>3 | 533  | 237  | 1105 | 1239 | 2111 | 661      | 669      | 1105 | 660  | 1569 | 40    | 109  | 413  | 294  | -243 |
|         | 0    | 0    | 270  | 0    | 858  | 56       | 0        | 270  | 56   | 736  | 0     | 0    | 198  | 0    | 0    |
| Bx<br>4 | 71   | 35   | -721 | 2401 | 2471 | 166      | 438<br>2 | 660  | 832  | -836 | 211   | 1598 | -171 | -262 | -171 |
|         | 0    | 0    | 0    | 1403 | 1562 | 0        | 300<br>8 | 16   | 394  | 0    | 0     | 1283 | 0    | 0    | 0    |
| Bx<br>5 | 533  | 3319 | 1804 | 1239 | 672  | -921     | 223<br>4 | 1105 | 660  | 978  | -648  | 1507 | 413  | 961  | 413  |
|         | 0    | 1749 | 969  | 0    | 0    | 0        | 337      | 270  | 56   | 25   | 0     | 1072 | 198  | 630  | 198  |

|       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| DR 6  | 236  | -304 | -507 | 1980 | 2025 | 300  | 1007 | 2168 | 1598 | 100  | 978  | 1507 | 504  | -185 | -121 |
|       | 0    | 0    | 0    | 1261 | 1371 | 0    | 18   | 1733 | 1283 | 0    | 692  | 1072 | 392  | 0    | 0    |
| DR 7  | 2605 | 6248 | -122 | 2463 | 1962 | 570  | 3665 | 1504 | -221 | 3592 | 731  | 1043 | 886  | 1340 | 142  |
|       | 1030 | 2808 | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1504 | 0    | 89   | 414  | 629  | 0    |
| DR 8  | -153 | 344  | -181 | 379  | 1083 | 506  | -473 | 471  | 1135 | 452  | -114 | -90  | -43  | -66  | -43  |
|       | 0    | 42   | 0    | 113  | 841  | 390  | 0    | 310  | 1019 | 268  | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| DR 9  | 1015 | 2043 | 1568 | 1336 | 952  | 1876 | 691  | -623 | -239 | 2133 | 1256 | 720  | -322 | 1553 | 355  |
|       | 91   | 28   | 496  | 0    | 0    | 1100 | 0    | 0    | 0    | 910  | 552  | 161  | 0    | 1136 | 78   |
| DR 10 | -706 | 220  | -243 | 274  | 307  | 1100 | 872  | -243 | 466  | -282 | 479  | 504  | +58  | -89  | -58  |
|       | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 911  | 383  | 0    | 311  | 0    | 318  | 392  | 0    | 0    | 0    |
| DR 11 | 613  | 2799 | 1226 | 719  | 842  | -611 | 2553 | 531  | 748  | 1121 | -519 | 1551 | 410  | 992  | -306 |
|       | 24   | 1448 | 507  | 0    | 0    | 0    | 920  | 0    | 228  | 303  | 0    | 1179 | 255  | 712  | 0    |
| DR 12 | 236  | -304 | -507 | 1980 | 2025 | 300  | 1007 | 2168 | 1598 | 100  | 978  | 391  | 504  | -185 | -121 |
|       | 0    | 0    | 0    | 1261 | 1371 | 0    | 18   | 1733 | 1283 | 0    | 692  | 161  | 392  | 0    | 0    |
| DR 13 | 1822 | 2308 | 1689 | 1003 | 410  | -836 | 3323 | 978  | 568  | 876  | 1392 | 1001 | 1040 | 344  | 381  |
|       | 1002 | 518  | 736  | 0    | 0    | 0    | 1359 | 29   | 0    | 0    | 704  | 0    | 801  | 0    | 139  |
| DR 14 | -801 | 1922 | 2547 | 2097 | 738  | 23   | 788  | 1859 | 705  | 340  | 84   | -168 | -255 | -344 | 427  |
|       | 0    | 462  | 1770 | 814  | 0    | 0    | 0    | 1083 | 142  | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 227  |

присущим мировым популяциям европеоидов и монголоидов (табл. 1.1. в литературном обзоре).

Так, в обследованной популяции целый ряд антигенов встречаются с частотами, сходными со средними частотами у европеоидных популяций HLA - A9, A11, A19, A23, A24, A28, A33, B7, B22, B50, B53, B55, DR1, DR3, DR13.



Однако, чаще чем у европеоидов встречаются HLA-антигены: A10, A30, B42 и реже A1, A2, B8, B15, B39, B40, что более характерно для монголоидов.

Промежуточное положение между средними частотами у монголоидов и европеоидов занимают частоты HLA-антигенов: A3, A19, A24, A30, A36, B41, B42, B52, B55, B60, DR8.

Таким образом, по характеру распределения HLA-антигенов узбекская популяция имеет общие черты как с европеоидами, так и с монголоидами, а также обладает своеобразными особенностями распределения HLA-антигенов. Наиболее характерными отличиями, как от популяций европеоидов, так и монголоидов являются сниженные частоты встречаемости HLA-антигенов B12, DR6 и напротив повышенные частоты антигенов B13, DR9. В таблице 3.2 представлены результаты вычисления частот HLA-гаплотипов и величин неравновесного сцепления (D) для аллелей, составляющих гаплотип. Среди узбеков с наибольшей частотой встречаются гаплотипы: A2-B13, A30-B13, A30-B14, A9-B35, A32-B44, A32-B46, A19-DR4, A24-DR6, A26-DR8, A24-DR13, B22-DR2, B14-DR4, B27-DR8.

Таблица 3.2

**Частоты HLA-гаплотипов и величины неравновесного сцепления в обследованной популяции**

|   | B   | B   | B   | B  | B  | B  | B  | B   | B   | B   | B   | B   | B   | B   | B    | B  | B  | B   | B   | B   | B   | Bx |
|---|-----|-----|-----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|-----|-----|----|
|   | 5   | 7   | 8   | 12 | 13 | 14 | 15 | 17  | 18  | 21  | 22  | 27  | 35  | 40  | 41   | 42 | 44 | 46  | 51  | 60  |     |    |
| I | 2   | 3   | 4   | 5  | 6  | 7  | 8  | 9   | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  | 15  | 16   | 17 | 18 | 19  | 20  | 21  | 22  |    |
| D | 173 | 130 |     |    | 27 |    | 98 | 129 | 167 |     |     | 139 | 119 | 109 | 69   |    |    |     |     |     | 161 |    |
| R | 8   | 8   | 587 | 85 | 4  | -  | 4  | 8   | 1   | 984 | 4   | 9   | 9   | 0   | -303 | 29 | -  | 390 | 390 | 888 | 0   |    |
| I | 142 | 0   | 0   | 0  | 67 | 30 | 64 | 611 | 133 | 645 | 796 | 425 | 235 | 91  | 0    | 1  | 3  | 137 | 137 | 463 | 0   |    |
|   |     |     |     |    | 1  | 3  | 5  |     | 2   |     |     |     |     |     |      | 0  | 0  |     |     |     | 0   |    |

|             |                 |                      |                      |                      |                              |                        |                        |                      |                   |                   |                      |                   |                       |                              |                   |                    |                         |                  |                |                 |                      |
|-------------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|------------------|----------------|-----------------|----------------------|
| D<br>R<br>2 | 212<br>9<br>901 | 234<br>0<br>132<br>R | 64<br>0<br>0         | 220<br>0<br>0        | 17<br>3<br>8<br>14<br>2      | -<br>22<br>4<br>0      | 37<br>0<br>10<br>9     | 64<br>0<br>0         | -302<br>0<br>0    | 370<br>109<br>2   | 214<br>3<br>171<br>2 | 676<br>80<br>0    | -<br>100<br>0         | 14<br>3<br>0                 | -224<br>0<br>0    | 37<br>0<br>10<br>9 | 44<br>2<br>24<br>7      | -224<br>0<br>0   | -224<br>0<br>0 | 296<br>0<br>0   | 785<br>0<br>0        |
| D<br>R<br>3 | 188<br>0        | 110<br>5<br>270      | 150<br>7<br>107<br>2 | 294<br>0<br>0        | -<br>96<br>8<br>0            | 47<br>1<br>31<br>0     | -<br>24<br>3<br>0      | 216<br>8<br>173<br>3 | 413<br>198<br>198 | 413<br>198<br>198 | -413<br>0<br>0       | 782<br>290<br>174 | 722<br>174<br>51<br>9 | 89<br>8<br>51<br>9           | -<br>24<br>3<br>0 | -<br>18<br>1<br>0  | 471<br>310<br>310       | -181<br>0<br>0   | 354<br>84<br>0 | 116<br>8<br>0   |                      |
| D<br>R<br>4 | 521<br>0        | 134<br>2<br>738      | 300<br>0<br>0        | 385<br>150<br>0      | -<br>47<br>2<br>0            | 5<br>5<br>10<br>3<br>9 | -<br>17<br>1<br>0      | 300<br>0<br>0        | 466<br>311<br>0   | -171<br>0<br>0    | 343<br>68<br>0       | 256<br>100<br>476 | 873<br>476<br>0       | -<br>30<br>9<br>0            | 506<br>390<br>0   | 17<br>1<br>0       | -<br>12<br>7<br>0       | 506<br>390<br>0  | -127<br>0<br>0 | -216<br>0<br>0  | -598<br>0<br>0       |
| D<br>R<br>5 | 188<br>0        | 180<br>4<br>969      | 169<br>0<br>0        | 161<br>1<br>128<br>7 | 20<br>5<br>2<br>73<br>5      | -<br>18<br>1<br>0<br>0 | -<br>24<br>3<br>0<br>0 | 169<br>0<br>0        | 413<br>198<br>0   | -243<br>0<br>0    | 898<br>519<br>0      | 145<br>3<br>962   | 648<br>0<br>0         | 23<br>2<br>0                 | -181<br>0<br>0    | 41<br>3<br>19<br>8 | 11<br>1<br>8<br>95<br>7 | -181<br>0<br>310 | 471<br>0<br>0  | -307<br>0<br>0  | 267<br>8<br>123<br>6 |
| D<br>R<br>6 | 64<br>0         | 169<br>0<br>801      | 102<br>8<br>0        | 185<br>0<br>0        | 58<br>7<br>0                 | -90<br>0<br>0          | 50<br>4<br>39<br>2     | 251<br>0<br>0        | 504<br>392<br>0   | -121<br>0<br>0    | -218<br>0<br>0       | 100<br>3<br>747   | 331<br>45<br>0        | 21<br>8<br>0                 | -90<br>0<br>0     | 12<br>1<br>0       | -<br>90<br>0            | -90<br>0<br>0    | -90<br>0<br>0  | -152<br>0<br>0  | 123<br>9<br>487      |
| D<br>R<br>7 | 242<br>0<br>0   | 150<br>4<br>0        | 104<br>3<br>89       | 134<br>0<br>629      | 59<br>5<br>8<br>30<br>8<br>1 | 29<br>2<br>0<br>0      | 14<br>2<br>0<br>0      | 180<br>2<br>847      | 142<br>0<br>414   | 886<br>0<br>0     | 434<br>0<br>0        | 115<br>0<br>0     | -51<br>0<br>0         | 19<br>4<br>5<br>11<br>1<br>2 | 102<br>9<br>677   | 88<br>6<br>41<br>4 | 10<br>2<br>9<br>67<br>7 | 292<br>0<br>0    | 292<br>0<br>0  | 148<br>3<br>892 | 400<br>8<br>848      |
| D<br>R<br>8 | 442<br>247      | 471<br>310           | 531<br>447           | -66<br>0             | 39<br>0<br>13<br>7           | -32<br>0<br>0          | -43<br>0<br>0          | -90<br>0<br>0        | -43<br>0<br>0     | -43<br>0<br>0     | -78<br>0<br>0        | 3<br>104<br>9     | 114<br>0<br>0         | 78<br>0<br>0                 | -32<br>0<br>0     | 43<br>0<br>0       | -<br>32<br>0            | -32<br>0<br>0    | -32<br>0<br>0  | -55<br>0<br>0   | 337<br>0<br>0        |
| D<br>R<br>9 | 573<br>0        | 623<br>0             | 27<br>0              | 876<br>459           | 16<br>2<br>8<br>0            | 43<br>2<br>22<br>6     | 35<br>5<br>78          | 720<br>161           | -<br>322<br>0     | 355<br>78         | 111<br>0             | -<br>765<br>0     | -<br>148<br>0         | 14<br>8<br>1<br>99<br>3      | 432<br>226        | 35<br>5<br>78      | 43<br>2<br>22<br>6      | 432<br>226       | 432<br>226     | 952<br>606      | 452<br>3<br>267<br>1 |



|              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| D<br>R<br>10 | 169 | -   | -   | -89 | 29  | -43 | -58 | 121 | -58 | 550 | -   | -   | 479 | -   | -   | -  | -   | 562 | 562 | -73 | -   |
|              | 7   | 243 | 121 | 0   | 1   | 0   | 0   | 0   | 0   | 495 | 105 | 137 | 338 | 10  | -43 | 58 | 43  | 562 | 562 | -73 | -   |
|              | 143 | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0  | 0   | 520 | 520 | 0   | 455 |
| D<br>R<br>11 | 122 | 236 | 163 | 15  | -   | -   | 236 | 440 | -   | 949 | 849 | -   | 28  | -   | 41  | 11 | -   | 489 | -   | 215 | -   |
|              | 358 | 6   | 8   | 9   | 15  | 20  | 6   | 0   | 216 | 618 | 425 | 549 | 9   | 153 | 0   | 6  | 153 | 489 | -   | 215 | -   |
|              | 0   | 507 | 131 | 38  | 1   | 6   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 25  | 98 | 0   | 350 | 261 | 1   | 909 |
| D<br>R<br>13 | 169 | 102 | -   | 58  | -90 | 50  | -   | 504 | 121 | -   | 100 | -   | -   | -   | -   | -  | -   | -90 | -90 | -   | 123 |
|              | 64  | 8   | 185 | 7   | 0   | 4   | 251 | 392 | 0   | 218 | 3   | 331 | 21  | -90 | 12  | 90 | -90 | -90 | -90 | 152 | 9   |
|              | 0   | 80  | 0   | 0   | 0   | 39  | 0   | 0   | 0   | 0   | 747 | 45  | 0   | 0   | 0   | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 487 |

Самые высокие величины неравновесного сцепления (гаметной ассоциации) (табл. 3.3) определяются для HLA-гаплотипов A2-B13, A19-DR4, A30-B13, A9-B35. Гаплотипы, характеризующиеся достоверным положительным неравновесным сцеплением, имеют наибольшее значение для анализа генетической структуры, являясь более индивидуальной характеристикой HLA генетического профиля популяции, чем частоты HLA-антигенов. Данные показатели хорошо отражают HLA-генетические особенности узбекской популяции.

Таблица 7

Частоты HLA-гаплотипов со статистически значимой и положительной величиной D, в общей популяции

| HLA-гаплотип | D     | H    |
|--------------|-------|------|
| A2-B13       | 3304* | 5509 |
| A9-B35       | 2304* | 3209 |
| A19-DR4      | 3008* | 4382 |
| A24-DR6      | 1733* | 2168 |
| A26-DR13     | 1733* | 2168 |

|         |       |      |
|---------|-------|------|
| A26-DR8 | 1019* | 1135 |
| A30-B13 | 2368* | 3332 |
| A30-B14 | 1034* | 1139 |
| A32-B17 | 1435* | 1662 |
| A32-B44 | 1063* | 1147 |
| A32-B46 | 1063* | 1147 |
| B5-DR10 | 1436* | 1697 |
| B14-DR4 | 1039* | 1135 |
| B22-DR2 | 1712* | 2173 |
| B27-DR8 | 1049* | 1143 |

Примечание: D-величина неравновесного сцепления гаплотипа ( $\chi^2 \times 100000$ ); H – частота гаплотипа ( $\chi^2 \times 100000$ ); \*- $P < 0,05$

Результаты проведенных исследований согласуются с антропологическими и этногенетическими сведениями о происхождении узбеков, указывающими на смешение различных этнических групп, относящихся к монголоидам и европеоидам, при формировании популяции. Особенности HLA-генетического профиля узбекской популяции, отчетливо проявляющиеся при анализе частот HLA-антигенов, гаплотипов и величин неравновесного сцепления, позволяют ожидать характерное для данной этнической группы своеобразие ассоциаций HLA-антигенов с болезнями, возможность выявления отличных от других популяций HLA-маркеров заболеваний, а также своеобразие ассоциаций HLA-антигенов с параметрами иммунного статуса здоровых лиц.

Представляло интерес провести сравнительный анализ особенностей HLA-генетического профиля среди городских и сельских жителей обследованной популяции. В таблице 3.4 приведены результаты



распределения частоты встречаемости HLA-антигенов в городском населении.

Таблица 3.4

Частота встречаемости HLA-антигенов в городском населении, у лиц узбекской национальности (n=36)

| АГ  | n  | АГ%  | Г%     | АГ  | n | АГ%  | Г%     | АГ   | n | АГ%  | Г%     |
|-----|----|------|--------|-----|---|------|--------|------|---|------|--------|
| A1  | 6  | 16,7 | 0,0874 | B21 | - | -    | -      | DR11 | 5 | 13,9 | 0,0720 |
| A2  | 8  | 22,2 | 0,1179 | B22 | 4 | 11,1 | 0,0570 | DR12 | 2 | 5,6  | 0,0284 |
| A3  | 6  | 16,7 | 0,0874 | B27 | 3 | 8,3  | 0,0424 | DR13 | 4 | 11,1 | 0,0570 |
| A9  | 12 | 33,3 | 0,1833 | B35 | 3 | 8,3  | 0,0424 | DR14 | - | -    | -      |
| A10 | 13 | 36,1 | 0,2006 | B39 | 1 | 2,8  | 0,0141 | DR15 | 9 | 25,0 | 0,1340 |
| A11 | 5  | 13,5 | 0,0700 | B40 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A19 | 16 | 44,4 | 0,2500 | B41 | 2 | 5,6  | 0,0284 |      |   |      |        |
| A23 | -  | -    | -      | B42 | 2 | 5,6  | 0,0284 |      |   |      |        |
| A24 | 4  | 11,1 | 0,0570 | B44 | 3 | 8,3  | 0,0424 |      |   |      |        |
| A25 | -  | -    | -      | B46 | 3 | 8,3  | 0,0424 |      |   |      |        |
| A26 | 4  | 11,1 | 0,057  | B48 | 1 | 2,8  | 0,0141 |      |   |      |        |
| A28 | 8  | 22,2 | 0,1179 | B49 | 2 | 5,6  | 0,0284 |      |   |      |        |
| A29 | -  | -    | -      | B50 | 1 | 2,8  | 0,0141 |      |   |      |        |
| A30 | 5  | 13,5 | 0,0700 | B51 | 1 | 2,8  | 0,141  |      |   |      |        |
| A31 | -  | -    | -      | B55 | 1 | 2,8  | 0,0141 |      |   |      |        |
| A32 | 5  | 13,5 | 0,0700 | B56 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A33 | 1  | 2,8  | 0,0112 | B60 | 2 | 5,6  | 0,0284 |      |   |      |        |
| A36 | 1  | 2,8  | 0,0112 | B75 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A68 | 2  | 4,0  | 0,0203 | B60 | 2 | 5,6  | 0,0284 |      |   |      |        |



|     |   |      |        |      |    |      |        |  |  |  |  |
|-----|---|------|--------|------|----|------|--------|--|--|--|--|
| A69 | - | -    | -      | B75  | -  | -    | -      |  |  |  |  |
|     |   |      |        |      |    |      |        |  |  |  |  |
| B5  | 4 | 11,1 | 0,0570 | DR1  | 8  | 22,2 | 0,1180 |  |  |  |  |
| B7  | 4 | 11,1 | 0,0570 | DR2  | 8  | 22,2 | 0,1180 |  |  |  |  |
| B8  | 4 | 11,1 | 0,0570 | DR3  | 7  | 19,4 | 0,1022 |  |  |  |  |
| B12 | 2 | 5,6  | 0,0284 | DR4  | 9  | 25,0 | 0,1340 |  |  |  |  |
| B13 | 9 | 25,0 | 0,1340 | DR5  | 7  | 19,4 | 0,1022 |  |  |  |  |
| B14 | 2 | 5,6  | 0,0284 | DR6  | 4  | 11,1 | 0,0570 |  |  |  |  |
| B15 | 1 | 2,8  | 0,0141 | DR7  | 14 | 38,9 | 0,2183 |  |  |  |  |
| B16 | - | -    | -      | DR8  | 1  | 2,8  | 0,0141 |  |  |  |  |
| B17 | 3 | 8,3  | 0,0424 | DR9  | 11 | 30,6 | 0,1670 |  |  |  |  |
| B18 | 1 | 2,8  | 0,0141 | DR10 | 1  | 2,8  | 0,0141 |  |  |  |  |

Примечание: АГ - антиген, АГ% - частота встречаемости антигена, n - число обследованных лиц

По результатам исследования видно, что в локусе А самым распространенным оказался антиген А9 (33,3%), А10 (36,1%), А19 (44,4%). HLA-антиген А2, А28 встречался у 22,2% обследованных лиц. Менее распространенным оказались А1, А3 (16,7%), А11, А30 (13,5%), А24, А26 (11,1%) и мало встречались (менее 3%) HLA-антигены А33, А36, А68.

В локусе в с наибольшей частотой встречались HLA-антигены В13 (25,0%), также часто выявлялись HLA-антигены В5, В7, В8, В22 (11,1%). С умеренной частотой встречались антигены (от 6 до 9%) В12, В14, В41, 42, В49, В51, В60 (5,6%), В17, В27, В35, В44, В46 (8,3%). Мало распространенными оказались (менее 3%) В18, В39, В48, В50, В55 (2,8%)



Таблица 9

Частота встречаемости HLA-антигенов среди лиц узбекской национальности, проживающих в сельском населении (n=50, DR, n=46)

| АГ  | n  | АГ%  | Г%     | АГ  | N | АГ%  | Г%     | АГ   | n | АГ%  | Г%     |
|-----|----|------|--------|-----|---|------|--------|------|---|------|--------|
| A1  | 7  | 14,0 | 0,0727 | B18 | 3 | 6,0  | 0,0305 | DR9  | 8 | 17,4 | 0,0912 |
| A2  | 19 | 38,0 | 0,2126 | B21 | - | -    | -      | DR10 | 3 | 6,5  | 0,0331 |
| A3  | 9  | 18,0 | 0,0945 | B22 | 3 | 6,0  | 0,0305 | DR11 | 8 | 17,4 | 0,0912 |
| A9  | 13 | 26,0 | 0,1398 | B27 | 6 | 12,0 | 0,0619 | DR12 | - | -    | -      |
| A10 | 9  | 18,0 | 0,0945 | B35 | 7 | 14,0 | 0,0730 | DR13 | 4 | 8,7  | 0,0445 |
| A11 | 6  | 12,0 | 0,0620 | B39 | - | -    | -      | DR14 | 4 | 8,7  | 0,0445 |
| A19 | 17 | 34,0 | 0,1876 | B40 | - | -    | -      | DR15 | 8 | 17,4 | 0,0912 |
| A23 | 2  | 4,0  | 0,0203 | B41 | 1 | 2,0  | 0,0101 |      |   |      |        |
| A24 | 11 | 22,0 | 0,1117 | B42 | 2 | 4,0  | 0,0203 |      |   |      |        |
| A25 | -  | -    | -      | B44 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A26 | 7  | 14,0 | 0,0727 | B46 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A28 | 9  | 18,0 | 0,0945 | B48 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A29 | 2  | 4,0  | 0,0203 | B49 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A30 | 5  | 10,0 | 0,0514 | B50 | 1 | 2,0  | 0,0101 |      |   |      |        |
| A31 | 2  | 4,0  | 0,0203 | B51 | 1 | 2,0  | 0,0101 |      |   |      |        |
| A32 | 3  | 6,0  | 0,0305 | B52 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A33 | 1  | 2,0  | 0,0101 | B53 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A36 | -  | -    | -      | B55 | 1 | 2,0  | 0,0101 |      |   |      |        |
| A68 | 2  | 4,0  | 0,0203 | B56 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A69 | 6  | 12,0 | 0,0620 | B60 | 3 | 6,0  | 0,0305 |      |   |      |        |
|     |    |      |        | B75 | 1 | 2,0  | 0,0101 |      |   |      |        |

|     |    |      |        |     |    |      |        |  |  |  |
|-----|----|------|--------|-----|----|------|--------|--|--|--|
| B5  | 14 | 28,0 | 0,1520 |     |    |      |        |  |  |  |
| B7  | 11 | 22,0 | 0,1170 | DR1 | 15 | 32,6 | 0,1791 |  |  |  |
| B8  | 4  | 8,0  | 0,0408 | DR2 | 10 | 21,7 | 0,1152 |  |  |  |
| B12 | 2  | 4,0  | 0,0203 | DR3 | 8  | 17,4 | 0,0912 |  |  |  |
| B13 | 14 | 28,0 | 0,1515 | DR4 | 2  | 4,3  | 0,0218 |  |  |  |
| B14 | 1  | 2,0  | 0,0101 | DR5 | 8  | 17,4 | 0,0912 |  |  |  |
| B15 | 3  | 6,0  | 0,0305 | DR6 | 4  | 8,7  | 0,0445 |  |  |  |
| B16 | -  | -    | -      | DR7 | 17 | 37,0 | 0,2063 |  |  |  |
| B17 | 5  | 10,0 | 0,0514 | DR8 | 2  | 4,3  | 0,0218 |  |  |  |

Примечание: АГ- антиген, АГ%-частота встречаемости антигена, п-чис ло обследованных лиц

По локусу DR с наибольшей частотой встречались антигены DR7 (38,9%), DR9 (30,6%). Антигены DR4 выявлялись у 25,0%, DR1 и DR2 у 22,0% лиц обследованной популяции. С умеренной частотой встречались антигены DR3, DR5 (19,4%), DR11 (13,9%), DR13 (11,1%). Реже встречались (от 3 до 6 %) антигены DR12, DR10, DR 8.

Из табл. 9 видно, что среди сельского населения с наибольшей частотой по локусу А встречались HLA-антигены А2 (38,0%), А19 (34,0%). Часто встречались А9 (26,0%), А24 (22,0%) и с умеренной частотой выявлялись антигены А3, А10 (18,0%), А1, А26 (14,0%), А11, А69 (12,0%). А32 выявлялся у 6% и антигены А23, А29, А69 у 4% обследуемых лиц.

По локусу В самым распространенными оказались В5, В13 (28,0%). Часто встречался антиген В7 (22,0%). С умеренной частотой встречались HLA антигены В35 (14,0%), В27 (12,0%) и В17 (10%) у обследованных лиц. HLA антиген В8 выявлялся у 8% и антигены В15, В18, В22, В60 у 6% сельского населения. Мало распространенными оказались (от 2 до 4%) HLA антигены В12, В14, В41, В50, В51, В55.



По локусу DR с наибольшей частотой встречались HLA-антигены DR7 (37,0%), DR1 (32,6%). Часто выявлялись антигены DR2 (21,7%), DR3, DR5, DR9, DR11, DR13, DR15 (17,4%). Менее распространенными оказались антигены (от 4 до 9%) DR4, DR8, DR6, DR10, DR14.

Таким образом, исследование HLA-фенотипа обследованных лиц выявило некоторые особенности HLA-генетического профиля городского и сельского населения. Таблица 10 иллюстрирует результаты статистически достоверно выявленных различий в соотношениях частот встречаемости HLA антигенов у жителей города и села. По полученным данным видно, что для HLA-фенотипа лиц узбекской национальности среди городского населения характерна повышенная выявляемость HLA-антигенов A9 ( $P < 0,05$ ), A19 ( $P < 0,05$ ) и DR4 ( $P < 0,005$ ).

Таблица 3.6

Различия в распределении HLA-антигенов между городским и сельским населением обследуемой популяции

| HLA-антиген | Общая популяция<br>n=86 |        | Городское население N=36 |        | Сельское население<br>n=50 |        |
|-------------|-------------------------|--------|--------------------------|--------|----------------------------|--------|
|             | A%                      | Г%     | A%                       | Г%     | A%                         | Г%     |
| A9          | 32,4                    | 0,1660 | 33,3                     | 0,1833 | 26,0*                      | 0,1398 |
| A19         | 32,6                    | 0,1661 | 44,4                     | 0,2500 | 34,0*                      | 0,1876 |
| DR4         | 13,41                   | 0,0695 | 25,0                     | 0,1340 | 4,0***                     | 0,0510 |

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными группы городского региона (\* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ); A%- частота встречаемости антигена; Г%- частота встречаемости гена

Мы провели также оценку распределения HLA-антигенов в зависимости от пола обследованных лиц. При общем сходстве HLA-иммуногенетического профиля в сравниваемых группах обращала на себя внимание несколько сниженная частота встречаемости HLA антигенов A32,

B14, B49, DR4 среди лиц женского пола. Эти данные приведены в таблице 3.7.

Таблица 3.7

**Различия в распределении HLA-антигенов между лицами женского и мужского пола обследуемой популяции**

| HLA-антиген | Общая популяция (n=86) |        | Женщины n=61 (DR, n=57) |        | Мужчины n=25 (DR, n=25) |        |
|-------------|------------------------|--------|-------------------------|--------|-------------------------|--------|
|             | A%                     | Г%     | A%                      | Г%     | A%                      | Г%     |
| A32         | 9,30                   | 0,0476 | 5,0*                    | 0,0254 | 19,2                    | 0,1012 |
| B14         | 3,49                   | 0,0176 | 1,6**                   | 0,0081 | 7,6                     | 0,0388 |
| B49         | 2,33                   | 0,0117 | 0**                     | 0      | 7,6                     | 0,0388 |
| DR4         | 13,41                  | 0,0695 | 7,7**                   | 0,0393 | 28,0                    | 0,1515 |

Примечание: \* достоверно по сравнению с данными группы лиц мужского пола (\* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ); A%-частота встречаемости антигена; Г%-частота встречаемости гена

Учитывая полученные данные о своеобразии HLA-генетического профиля сельских и городских жителей, а также некоторые особенности распределения HLA-антигенов в связи с полом обследованных лиц, мы сочли целесообразным установить частоты HLA-антигенов для конкретных групп населения, которые могут использоваться в качестве характерных для них параметров при проведении научных и клинических исследований. Далее в таблицах 3.8-3.11 представлены данные, отражающие специфику распределения HLA-антигенов в обследованных группах.



Таблица 3.8

Распределение HLA-антигенов в обследованной популяции среди лиц женского пола, проживающих в городском регионе (n=20)

| АГ  | n | АГ%  | Г%     | А   | n | АГ%  | Г%     | А    | n | АГ%  | Г%     |
|-----|---|------|--------|-----|---|------|--------|------|---|------|--------|
| A1  | 4 | 20,0 | 0,1056 | B27 | 1 | 5,0  | 0,0253 | DR12 | 1 | 5,0  | 0,0253 |
| A2  | 2 | 10,0 | 0,0514 | B35 | 3 | 15,0 | 0,0780 | DR13 | 1 | 5,0  | 0,0253 |
| A3  | 2 | 10,0 | 0,0514 | B39 | 1 | 5,0  | 0,0253 | DR15 | 2 | 10,0 | 0,0514 |
| A9  | 8 | 40,0 | 0,2255 | B40 | 2 | 10,0 | 0,0514 | DRb1 |   |      |        |
| A10 | 5 | 25,0 | 0,1340 | B41 | 1 | 5,0  | 0,0253 |      |   |      |        |
| A11 | 4 | 20,0 | 0,1056 | B42 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A19 | 8 | 40,0 | 0,2255 | B44 | 2 | 10,0 | 0,0514 |      |   |      |        |
| A23 | - | -    | -      | B46 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A24 | 5 | 25,0 | 0,1340 | B48 | 1 | 5,0  | 0,0253 |      |   |      |        |
| A26 | 2 | 10,0 | 0,0514 | B49 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A28 | 1 | 5,0  | 0,0253 | B50 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A29 | - | -    | -      | B51 | 1 | 5,0  | 0,0253 |      |   |      |        |
| A30 | 3 | 15,0 | 0,0780 | B52 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A32 | 2 | 10,0 | 0,0514 | B53 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A33 | - | -    | -      | B55 | 1 | 5,0  | 0,0253 |      |   |      |        |
| A68 | - | -    | -      | B56 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A69 | - | -    | -      | B60 | 2 | 12,5 | 0,0646 |      |   |      |        |
| Ab1 |   |      |        | B75 | 1 | 6,3  | 0,0318 |      |   |      |        |
|     |   |      |        | Bb1 |   |      |        |      |   |      |        |
| B5  | 2 | 10,0 | 0,0514 |     |   |      |        |      |   |      |        |
| B7  | 2 | 10,0 | 0,0514 | DR1 | 4 | 20,0 | 0,1056 |      |   |      |        |

|     |   |      |        |      |   |      |        |  |  |  |  |
|-----|---|------|--------|------|---|------|--------|--|--|--|--|
| B8  | 1 | 5,0  | 0,0253 | DR2  | 2 | 10,0 | 0,0514 |  |  |  |  |
| B12 | 2 | 10,0 | 0,0514 | DR3  | 3 | 15,0 | 0,0780 |  |  |  |  |
| B13 | 5 | 25,0 | 0,1340 | DR4  | 3 | 15,0 | 0,0780 |  |  |  |  |
| B14 | 1 | 5,0  | 0,0253 | DR5  | 6 | 30,0 | 0,1634 |  |  |  |  |
| B15 | 1 | 5,0  | 0,0253 | DR6  | 1 | 5,0  | 0,0253 |  |  |  |  |
| B16 | 1 | 5,0  | 0,0253 | DR7  | 7 | 35,0 | 0,1938 |  |  |  |  |
| B17 | 3 | 15,0 | 0,0780 | DR8  | - | -    | -      |  |  |  |  |
| B18 | 1 | 6,3  | 0,0318 | DR9  | 8 | 40,0 | 0,2255 |  |  |  |  |
| B21 | - | -    | -      | DR10 | - | -    | -      |  |  |  |  |
| B22 | 2 | 10,0 | 0,0514 | DR11 | 5 | 25,0 | 0,1340 |  |  |  |  |

Примечание: АГ- антиген, АГ% - частота встречаемости антигена, Г% частота встречаемости гена, п- число обследованных лиц

Как видно из таблицы 3.8, у жителей города по локусу А с высокой частотой встречался А9 (40,00%). HLA-антигены А10, А24 выявлялись у 25 %, А1 у 20,8% обследованных лиц данной группы. А30 принадлежал 15% и А2, А3, А26, А32- 10 % обследованных лиц данной группы.

По локусу в больше выявлялся по отношению к другим антигенам данного локуса антиген В13 (25,0%), В17, В35 выявлялись у 15,0% и В60 у 12,5% обследованных лиц данной группы. Из всех обследованных антигенов только 10,0% лиц принадлежали HLA-антигенам В5, В7, В12, В22, В40, В44. Менее часто встречались HLA-антигены В8, В14, В15, В16, В18, В27, В39, В41, В48, В51, В55, В75 (5,0-6,25%).

По локусу DR с самым высоко выявляемым оказался антиген DR9 (40,0%). HLA-антигены DR7 (35,0%), обследованных лиц данной группы. Частота встречаемости HLA-антигена DR11 была равна 25,0% и DR1 20,0%. HLA-антигены DR3, DR4 выявлялись у 15,0% и DR2 и DR15 у 10,0%



обследованных лиц данной группы. Менее процент частоты встречаемости принадлежал HLA-антигенам DR6, DR12, DR13 (5,0%).

Анализ распределения HLA-антигенов по локусу А в группе лиц мужского пола, проживающих в городском регионе показал (табл. 3.9), что в данном локусе преобладали антигены А19 (50,0%), А2, А10 (37,5%). Также с высокой частотой выявлялись HLA-антигены А9, А3 (25,0%). Антигены А1, А28 выявлялись в 18,75%, А11, А26, А30 у 14,1%. Менее выявлялись HLA антигены А24, А33 (6.3%).

Таблица 3.9

**Распределение HLA- антигенов в обследованной популяции среди мужчин, проживающих в городском регионе (n=16)**

| A   | n | AГ%  | Г%     | A   | n | AГ%  | Г%     | A    | n | AГ%  | Г%     |
|-----|---|------|--------|-----|---|------|--------|------|---|------|--------|
| A1  | 3 | 18,8 | 0,0986 | B39 | - | -    | -      | DR15 | 5 | 31,3 | 0,1709 |
| A2  | 6 | 37,5 | 0,2094 | B40 | - | -    | -      | DRb1 |   |      |        |
| A3  | 4 | 25,0 | 0,1340 | B41 | 1 | 6,3  | 0,0318 |      |   |      |        |
| A9  | 4 | 25,0 | 0,1340 | B42 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A10 | 6 | 37,5 | 0,2094 | B44 | 1 | 6,3  | 0,0318 |      |   |      |        |
| A11 | 2 | 14,1 | 0,0730 | B46 | 3 | 18,8 | 0,0986 |      |   |      |        |
| A19 | 8 | 50,0 | 0,2929 | B48 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A23 | - | -    | -      | B49 | 2 | 14,1 | 0,0730 |      |   |      |        |
| A24 | 1 | 6,3  | 0,0318 | B50 | 1 | 6,3  | 0,0318 |      |   |      |        |
| A26 | 2 | 14,1 | 0,0730 | B51 | 1 | 6,3  | 0,0318 |      |   |      |        |
| A28 | 3 | 18,8 | 0,0986 | B52 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A30 | 2 | 14,1 | 0,0730 | B53 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A32 | - | -    | -      | B55 | 1 | 6,3  | 0,0318 |      |   |      |        |

|     |   |      |        |      |   |      |        |  |  |  |  |
|-----|---|------|--------|------|---|------|--------|--|--|--|--|
| A33 | 1 | 6,3  | 0,0318 | B56  | - | -    | -      |  |  |  |  |
| A68 | 2 | 14,1 | 0,0730 | B60  | - | -    | -      |  |  |  |  |
| A69 | - | -    | -      | B75  | - | -    | -      |  |  |  |  |
| Abl |   |      |        | Bbl  |   |      |        |  |  |  |  |
|     |   |      |        |      |   |      |        |  |  |  |  |
| B5  | 5 | 31,3 | 0,1709 | DR1  | 4 | 25,0 | 0,1340 |  |  |  |  |
| B7  | 2 | 14,1 | 0,0730 | DR2  | 4 | 25,0 | 0,1340 |  |  |  |  |
| B8  | 3 | 18,8 | 0,0986 | DR3  | 4 | 25,0 | 0,1340 |  |  |  |  |
| B12 | 3 | 18,8 | 0,0986 | DR4  | 6 | 37,5 | 0,2094 |  |  |  |  |
| B13 | 4 | 25,0 | 0,2094 | DR5  | 2 | -    | -      |  |  |  |  |
| B14 | 1 | 6,3  | 0,0318 | DR6  | 3 | 18,8 | 0,0986 |  |  |  |  |
| B15 | 1 | 6,3  | 0,0318 | DR7  | 7 | 43,8 | 0,2500 |  |  |  |  |
| B16 | - | -    | -      | DR8  | 1 | 6,3  | 0,0318 |  |  |  |  |
| B17 | - | -    | -      | DR9  | 3 | 18,8 | 0,0986 |  |  |  |  |
| B18 | - | -    | -      | DR10 | 1 | 6,3  | 0,0318 |  |  |  |  |
| B21 | 2 | 14,1 | 0,0730 | DR11 | - | -    | -      |  |  |  |  |
| B22 | 2 | 14,1 | 0,0730 | DR12 | 1 | 6,3  | 0,0318 |  |  |  |  |
| B27 | 2 | 14,1 | 0,0730 | DR13 | 3 | 18,8 | 0,0986 |  |  |  |  |
| B35 | - | -    | -      |      |   |      |        |  |  |  |  |

Примечание: АГ- антиген, АГ% - частота встречаемости антигена, Г%- частота встречаемости гена, п- число обследованных лиц

По локусу В с высокой частотой встречались антигены В5 (31,3%), также В13 (25,0%). Процент встречаемости HLA-антигенов В8, В12, В46 бь равен 18,8%. Самые низкие частоты встречаемости антигенов были характерны для HLA-антигенов В14, В15, В41, В44, В50, В51, В55 (6,3%).



По локусу DR можно сказать, что высоко выявляемые антигены были характерны для HLA-антигена DR7 (43,8%), DR4 (37,5%), DR15 (31,3%). Частота встречаемости антигенов DR1, DR2, DR3 была равна 25,0%. DR6, DR9, DR13 встречались у 18,8% обследованных лиц DR 8, DR10, DR12 у 6,3% обследованных лиц.

Анализ распределения HLA антигенов в группе женщины села показал (табл.14), что по локусу A самый высокий процент частоты встречаемости приходится на антигены A2, A19 (34,1%). Также с высокой частотой выявлялись HLA-антигены A9 (26,82%), A10 (24,4%). HLA-антигены A1, A3 встречались с частотой (14,6%), A24 (13,3%), и A11, A69 (12,2%). Менее встречались антигены A30 (9,7%), антигены A23, A29, A68, A32, A33, A36 (от 2,5 до 4,9%).

Таблица 3.10

Распределение HLA- антигенов в обследованной популяции, в группах лиц женского населения проживающих в сельском регионе (n=41, DR, n=38)

| A   | n  | AГ%  | Г%     | A   | n | AГ%  | Г%     | A    | n | AГ%  | Г%     |
|-----|----|------|--------|-----|---|------|--------|------|---|------|--------|
| A1  | 6  | 14,6 | 0,0761 | B22 | 4 | 9,8  | 0,0487 | DR11 | 6 | 15,8 | 0,0823 |
| A2  | 14 | 34,1 | 0,1885 | B27 | 4 | 9,8  | 0,0487 | DR12 | - | -    | -      |
| A3  | 6  | 14,6 | 0,0761 | B35 | 6 | 14,6 | 0,0630 | DR13 | 4 | 10,5 | 0,0541 |
| A9  | 11 | 28,6 | 0,1446 | B39 | - | -    | -      | DR15 | 8 | 21,1 | 0,1115 |
| A10 | 10 | 24,4 | 0,1305 | B40 | 4 | 9,8  | 0,0487 | DRb1 |   |      |        |
| A11 | 5  | 12,2 | 0,0630 | B41 | 1 | 2,4  | 0,0123 |      |   |      |        |
| A19 | 14 | 34,1 | 0,1885 | B42 | 3 | 7,3  | 0,0373 |      |   |      |        |
| A23 | 2  | 4,9  | 0,0247 | B44 | - | -    | -      |      |   |      |        |
| A24 | 8  | 13,3 | 0,0697 | B46 | - | -    | -      |      |   |      |        |

|     |    |      |        |      |    |      |        |  |  |  |  |
|-----|----|------|--------|------|----|------|--------|--|--|--|--|
| A26 | 7  | 17,1 | 0,0894 | B48  | -  | -    | -      |  |  |  |  |
| A28 | 12 | 28,8 | 0,1633 | B49  | -  | -    | -      |  |  |  |  |
| A29 | 2  | 4,9  | 0,0247 | B50  | 1  | 2,4  | 0,0123 |  |  |  |  |
| A30 | 4  | 9,5  | 0,0487 | B51  | 1  | 2,4  | 0,0123 |  |  |  |  |
| A32 | 2  | 4,9  | 0,0247 | B52  | 1  | 2,4  | 0,0123 |  |  |  |  |
| A33 | 1  | 2,4  | 0,0123 | B53  | -  | -    | -      |  |  |  |  |
| A36 | 1  | 2,4  | 0,0123 | B55  | -  | -    | -      |  |  |  |  |
| A68 | 2  | 4,9  | 0,0247 | B56  | 1  | 2,4  | 0,0123 |  |  |  |  |
| A69 | 5  | 12,2 | 0,0630 | B60  | 2  | 4,9  | 0,0247 |  |  |  |  |
| Ab1 |    |      |        | B75  | -  | -    | -      |  |  |  |  |
|     |    |      |        |      |    |      |        |  |  |  |  |
| B5  | 10 | 24,4 | 0,1305 | DR1  | 14 | 36,8 | 0,2053 |  |  |  |  |
| B7  | 9  | 22,0 | 0,1166 | DR2  | 8  | 21,1 | 0,1115 |  |  |  |  |
| B8  | 4  | 9,8  | 0,0487 | DR3  | 6  | 15,8 | 0,0823 |  |  |  |  |
| B12 | 1  | 2,4  | 0,0123 | DR4  | 1  | 2,4  | 0,0123 |  |  |  |  |
| B13 | 11 | 26,8 | 0,1446 | DR5  | 6  | 15,8 | 0,0823 |  |  |  |  |
| B14 | -  | -    | -      | DR6  | 4  | 10,5 | 0,0541 |  |  |  |  |
| B15 | 1  | 2,4  | 0,0123 | DR7  | 13 | 34,2 | 0,1889 |  |  |  |  |
| B16 | -  | -    | -      | DR8  | 2  | 3,5  | 0,0177 |  |  |  |  |
| B17 | 4  | 9,8  | 0,0487 | DR9  | 6  | 15,8 | 0,0823 |  |  |  |  |
| B18 | 3  | 7,3  | 0,0373 | DR10 | 3  | 7,9  | 0,0403 |  |  |  |  |
| B21 | 1  | 2,4  | 0,0123 | Bb1  |    |      |        |  |  |  |  |

Примечание: АГ- антиген, АГ% - частота встречаемости антигена, Г% частота встречаемости гена, n-число обследованных лиц



По локусу В часто встречались HLA-антигены В13 (26,8%), В5 (24,4%), В7 (22,0%). В35 встречался у 14,6% обследованных лиц данной группы. Процент встречаемости HLA-антигенов В8, В17, В22, В27, В40 равнялся к 9,8%. Также антигены В18, В42 встречались 7,3%. От 2,5-5% встречались антигены В12, В15, В21, В41, В50, В51, В52, В56, В60.

Таблица 3.11

Распределение HLA-антигенов в группе лиц мужского пола, проживающих в сельском регионе (n=9, DR, n=8)

| A   | N | AG%  | Г%     | A   | n | AG%  | Г%     | A    | N | AG%  | Г%     |
|-----|---|------|--------|-----|---|------|--------|------|---|------|--------|
| A1  | - | -    | -      | B5  | 1 | 11,1 | 0,0572 | DR1  | 1 | 12,5 | 0,0646 |
| A2  | 5 | 55,5 | 0,3313 | B7  | 2 | 22,2 | 0,1181 | DR2  | 4 | 50,0 | 0,2929 |
| A3  | 3 | 33,1 | 0,1835 | B8  | - | -    | -      | DR3  | 1 | 12,5 | 0,0646 |
| A9  | 2 | 22,2 | 0,1181 | B12 | - | -    | -      | DR4  | 1 | 12,5 | 0,0646 |
| A10 | 1 | 11,1 | 0,0572 | B13 | 3 | 33,3 | 0,1835 | DR5  | 1 | 12,5 | 0,0646 |
| A11 | - | -    | -      | B14 | 1 | 11,1 | 0,0572 | DR6  | - | -    | -      |
| A19 | 3 | 33,3 | 0,1835 | B15 | 1 | 11,1 | 0,0572 | DR7  | 4 | 50,0 | 0,2929 |
| A23 | - | -    | -      | B16 | - | -    | -      | DR8  | - | -    | -      |
| A24 | 1 | 11,1 | 0,0572 | B17 | 1 | 11,1 | 0,0572 | DR9  | 2 | 25,0 | 0,1340 |
| A26 | - | -    | -      | B18 | - | -    | -      | DR10 | - | -    | -      |
| A28 | 2 | 22,2 | 0,1181 | B21 | - | -    | -      | DR11 | 2 | 25,0 | 0,1340 |
| A29 | - | -    | -      | B22 | 2 | 22,2 | 0,1181 | DR12 | - | -    | -      |
| A30 | 1 | 11,1 | 0,0572 | B27 | 2 | 22,2 | 0,1181 | DR13 | - | -    | -      |
| A32 | 3 | 33,3 | 0,1835 | B35 | 1 | 11,1 | 0,0572 | DR15 | 2 | 25,0 | 0,1340 |
| A33 | - | -    | -      | B39 | - | -    | -      | DRb1 |   |      |        |
| A68 | - | -    | -      | B40 | 1 | 11,1 | 0,0572 |      |   |      |        |

|     |   |      |        |     |   |      |        |  |  |  |  |
|-----|---|------|--------|-----|---|------|--------|--|--|--|--|
| A69 | 1 | 11,1 | 0,0572 | B41 | - | -    | -      |  |  |  |  |
| Abl |   |      |        | B42 | 1 | 11,1 | 0,0572 |  |  |  |  |
|     |   |      |        | B44 | - | -    | -      |  |  |  |  |
|     |   |      |        | B46 |   |      |        |  |  |  |  |
|     |   |      |        | B48 | - | -    | -      |  |  |  |  |
|     |   |      |        | B49 | - | -    | -      |  |  |  |  |
|     |   |      |        | B50 | - | -    | -      |  |  |  |  |
|     |   |      |        | B51 | - | -    | -      |  |  |  |  |
|     |   |      |        | B52 | - | -    | -      |  |  |  |  |
|     |   |      |        | B53 | - | -    | -      |  |  |  |  |
|     |   |      |        | B55 | 1 | 11,1 | 0,0572 |  |  |  |  |
|     |   |      |        | B56 | - | -    | -      |  |  |  |  |
|     |   |      |        | B60 | 1 | 11,1 | 0,0572 |  |  |  |  |
|     |   |      |        | B75 | - | -    | -      |  |  |  |  |
|     |   |      |        | Bbl |   |      |        |  |  |  |  |

Примечание: AГ- антиген, AГ%-частота встречаемости антигена, Г% частота встречаемости гена, n - число обследованных лиц

По локусу DR характерным оказался DR1, который встречался у 36,84% обследованных лиц данной группы. HLA- DR7 встречался также у 34,2% лиц. Частота встречаемости антигенов DR2, DR15 равнялась 21,1%, антигенов DR3, DR5, DR9, DR11 15,8%. С умеренной частотой встречались HLA антигены DR6, DR13 (10,5%), DR10 (7,9%) и значительно реже HLA - антигены DR4, DR8 (2,5-3,5%)

Анализ исследований в группе лиц мужского пола, проживающих в сельском регионе показал (табл.15), что в локусе A самым высокочастотным антигеном HLA явился A2 (55,5%). С наибольшей частотой встречался HLA



антигены А3, А19, А32 (33,3%), А9, А28 (22,2%). Антигены А10, А24, А30, А69 встречались с частотой 11,1%.

По локусу в высоко выявляемыми антигенами оказались В13 (33,3%). В22, В27 (22,2%). В 11,1% случаев встретились HLA- антигены В5, В14, В15, В17, В35, В40, В42, В55, В60

По локусу DR наиболее часто выявляемыми антигенами были HLA DR2 и DR7 (50,0%). DR9, DR11, DR15 выявлялись в 25,0% случаев, частота встречаемости антигенов DR1, DR3, DR4, DR5, DR9 составила 12,5%

Результаты проведенных сопоставлений HLA-генетического профиля в зависимости от пола городских и сельских жителей представлены в гисграммате Me 3.1 граммах на рис. 3 и 4. Можно видеть, что наиболее существенные отличия по сравнению с общей популяцией имеются среди жителей города по частоте встречаемости антигенов А11, А24, DR9, DR11, среди сельских женщин по HLA DR1. Среди лиц мужского пола в группе горожан преобладали HLA Фенотипы А10, А19, В12, DR4, DR15, живущих на селе мужчин- А2, А3, А32, DR2 и DR7, среди последних реже встречались фенотипы HLA-DR1.

Таким образом, проведенные исследования распределения HLA-антигенов среди лиц узбекской национальности, проживающих в Самаркандской области, позволили получить характеристики HLA-генетического профиля данной популяции по антигенам класса А, В и DR и определить некоторые его особенности в связи с половой принадлежностью и регионом проживания.

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ САМАРКАНДСКОГО РЕГИОНА

### Иммунный статус в группах городского и сельского населения узбекской популяции Самаркандского региона

Оценку иммунного статуса общей группы и групп городского и сельского населения проводили в сравнительном аспекте с уровнем аналогичных показателей, характерных для населения Ташкента и Ташкентской области (норма по данным Института иммунологии АН РУЗ, 1998-2001 гг.) и представленных в таблице 4.1. Учитывая, что иммунная защита реализуется тремя эффекторными звеньями - естественными факторами защиты, клеточным и гуморальным, характеристика иммунного статуса обследованной популяции дана согласно этим условным разделением.

Клеточное звено представлено относительным и абсолютным количеством обьий, Т-лимфоцитов (CD3), и их регуляторными субпопуляциями CD4 (Т-хелперами/индукторами), CD8 (Т-цитотоксическими/супрессорами) и их соотношением, т.е. иммунорегуляторным индексом. Хотя параметры этих показателей отличаются высокой вариабельностью, большинство из них на ходятся в диапазоне нормы Ташкента, отличия выражаются в пределах 10% и являются недостоверными. Можно отметить лишь пониженный уровень циркулирующих в периферической крови Т-лимфоцитов у обследованных жителей сельского района ( $52,7 \pm 0,50\%$  по сравнению  $57,7 \pm 0,99\%$  у населения Ташкента,  $P < 0,05$ )

Таблица 4.1

### Сравнительная характеристика иммунного статуса обследованной узбекской популяции Самаркандской области ( $M \pm m$ )

| Показатели ИС | Общая популяция | Городское население | Сельское население | Нормативы по Ташкенту |
|---------------|-----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|
|---------------|-----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|



|          | (n=86)    | (n=36)    | (n=50)     |           |
|----------|-----------|-----------|------------|-----------|
| Лимф., % | 32,6±0,70 | 29,4±0,80 | 34,9±0,80  | 33,2±0,80 |
| абс.     | 1928±61   | 1835±55   | 2015±45    | 2090±80   |
| CD3, %   | 54,1±0,40 | 55,9±0,50 | 52,7±0,50* | 57,7±0,99 |
| абс.     | 1039±16   | 1019±26   | 1054±20    | 1212±64   |
| CD4, %   | 33,7±0,20 | 34,9±0,30 | 32,8±0,30  | 36,0±1,10 |
| CD8, %   | 19,2±0,21 | 19,6±0,30 | 18,9±0,02  | 19,0±0,70 |
| CD4/CD8  | 1,76±0,02 | 1,79±0,02 | 1,74±0,05  | 1,79±0,05 |

Гуморальное звено

|           |           |           |           |           |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| CD19, %   | 16,4±0,40 | 16,0±0,60 | 16,8±0,40 | 15,2±0,90 |
| абс.      | 324±8     | 303±13    | 340±10*   | 287±17    |
| IgA, мг % | 131±3     | 133±5     | 130±3     | 154±6     |
| IgM, мг % | 124±3     | 130±4     | 120±4     | 119±7     |
| IgG, мг % | 930±20    | 936±32    | 926±26    | 1072±46   |

Естественные факторы защиты

|            |           |           |           |           |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| CD16, %    | 9,6±0,30  | 9,8±0,40  | 9,3±0,40  | 10,0±0,50 |
| ФАН, %     | 53,6±0,70 | 53,5±0,90 | 53,6±0,60 | 57,2±1,80 |
| СМЛ ПК, сд | 52,6±1,14 | 51,6±1,30 | 9,3±0,40  | 10,0±0,50 |

Функциональная активность

|                         |                    |                    |                    |                   |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Сп.цит,<br>ИМ<br>ИУМ, % | 1,03±0,02-3%       | 0,99±0,02+1%       | 1,06±0,03-6%       | 0,96±0,04+4%      |
| ФУМ-Л,<br>ИМ УМ%        | 0,74±0,01*+26<br>% | 0,73±0,01*+27<br>% | 0,74±0,01*+26<br>% | 0,58±0,05+42<br>% |
| ФСМ-Л,<br>ИМ            | 1,17±0,04*-<br>17% | 1,19±0,01*-<br>19% | 1,15±0,01*-<br>15% | 1,25±0,03-<br>25% |

|             |      |      |      |      |
|-------------|------|------|------|------|
| ИУМ,%       |      |      |      |      |
| ФУМ/ФС<br>М | 1,53 | 1,42 | 1,73 | 1,68 |

Примечание: \* - достоверно по сравнению с нормативными данными г. Ташкента ( $P < 0,05$ )

Средние показатели гуморального звена, по сравнению с нормой, характеризуются тенденцией к некоторому увеличению абсолютного количества В-лимфоцитов, при этом достоверные отличия при сравнении с населением Ташкента регистрируются лишь в группе сельских жителей ( $287 \pm 17$  кл/мкл и  $340 \pm 10$  кл/мкл. соответственно,  $P < 0,05$ ) и незначительным снижением концентрации сывороточных IgA и IgG. Снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов при высоком количестве В-лимфоцитов, возможно, связано с понижением активности Th-2, поскольку Т-хелперы-2 ответственны за активацию гуморального иммунитета с образованием антител.

Естественные факторы защиты, представленные относительным содержанием натуральных (естественных) киллеров-CD16+ клетками, фагоцитарной (ФАН) и спонтанной миграционной активностью нейтрофильных лейкоцитов (СМЛ ПК), также оказались незначительно сниженными, по сравнению с нормой, оставаясь в диапазоне ее отклонений.

Активация системы иммунитета нами определялась с помощью реакции торможения миграции лейкоцитов РТМЛ, в которой методом биологического тестирования исследовались спонтанные в сыворотке и индуцированные митогеном КонА (оптимальная и субоптимальная дозы) цитокины, влияющие на миграцию лейкоцитов и макрофагов - факторы угнетающие миграцию лейкоцитов -ФУМ-Л и его альтернативной активности - стимулирующего миграцию - ФСМ-Л.



Как известно, нарушение баланса сывороточных цитокинов сФУМ и сФСМ является одним из признаков, свидетельствующих об изменении иммунного гомеостаза. Если динамическое равновесие иммунной системы достигается активностью при  $ИМ = 1,0 \pm 0,15$ , то ИУМ больше или меньше 15% свидетельствует о нарушении баланса изучаемых сывороточных цитокинов, влияющих *in vivo* на состояние клеточного иммунитета с блокадой или стимуляцией [29].

Известна и огромная роль медиаторов - цитокинов. Процессы межклеточного взаимодействия в иммунном ответе являются основой иммунитета и осуществляются путем непосредственного контакта и опосредовано с помощью медиаторов.

Один из них, фактор угнетающий миграцию лейкоцитов (ФУМ-Л), продуцируемый Т-лимфоцитами в первые 1-4 часа активации Т-клеточными митогенами или специфическими антигенами, определяется путем биологического тестирования в РТМЛ.

Как видно из таблицы 4.1. хотя активность спонтанных цитокинов в общей группе популяции Самаркандского региона находилась в пределах нормы, однако КонА-индуцированная продукция была изменена. Так, исследование уровня КонА-индуцированной продукции ФУМ-Л и ФСМ-Л выявило снижение реакции Т-лимфоцитов на активацию Т-клеточным митогеном КонА в оптимальной и субоптимальной дозах ( $P < 0,05$ ). КонА-индуцированная продукция ФУМ-Л составила 26% при  $ИМ = 0,74 \pm 0,01$  против 42% при  $ИМ = 0,58 \pm 0,05$  и ФСМ - 17% при  $ИМ = 1,17 \pm 0,04$  против 25% при  $ИМ = 1,25 \pm 0,03$ . На основании этих данных становится очевидным, что функциональная активность Т-клеточного иммунитета в популяции данного региона значительно снижена. Однако соотношение активности хелперного и супрессорного звеньев, по-видимому не нарушается, о чем свидетельствует вычисление функционального ИРИ, равного отношению КонА-индуцированной продукции ФУМ-Л и ФСМ-Л.

Таким образом, несмотря на большую вариабельность параметров иммунного статуса узбекской популяции Самаркандского региона различия между ними в большинстве случаев были не достоверными, так как находились в диапазоне среднерегиональных нормативов по Ташкенту. Это отражено на иммунограммах общей группы, а также городского и сельского населения (рис. 4.1).

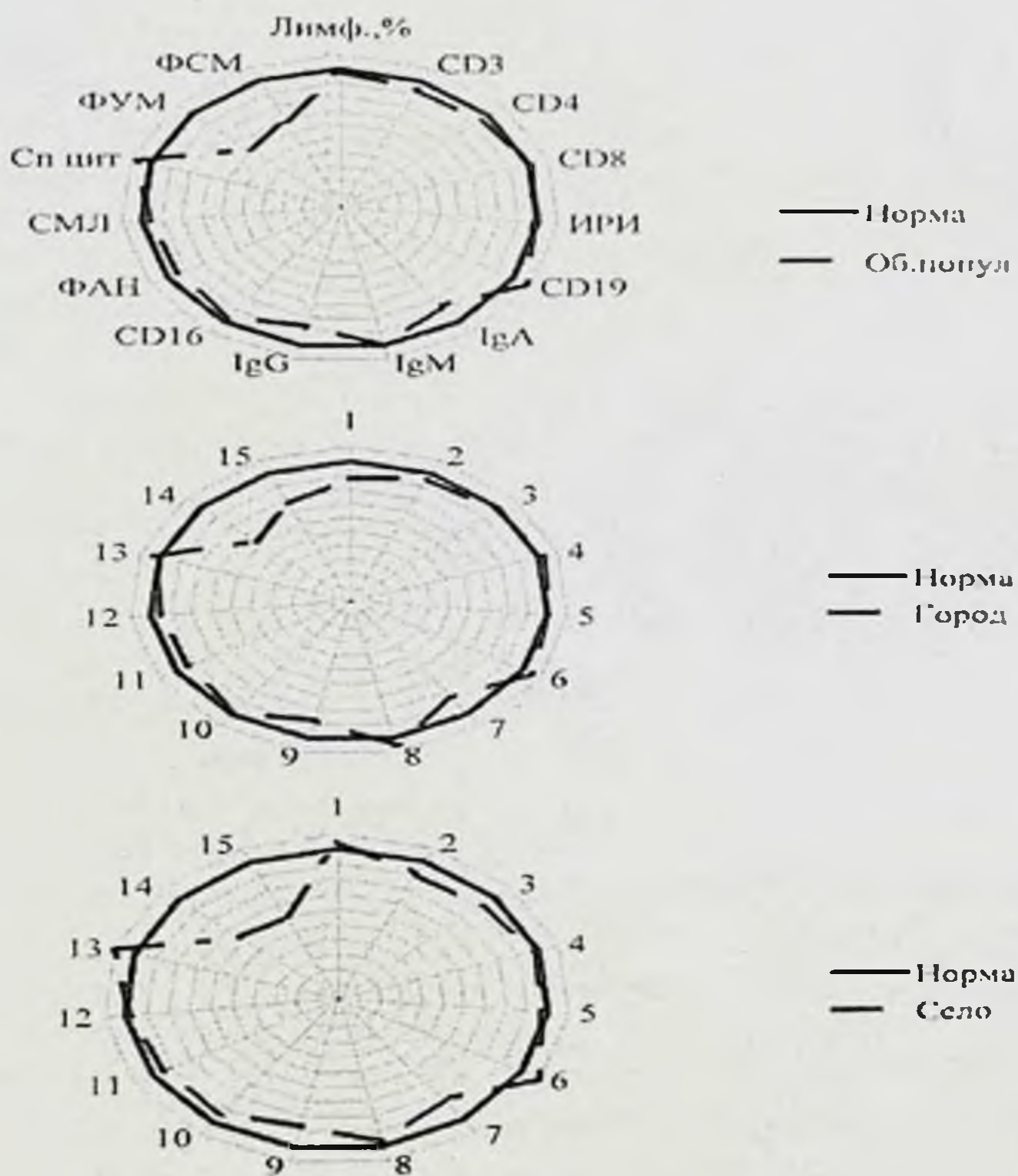


Рис. 4.1. Особенности иммунного статуса узбекской популяции Самаркандского региона общей группы (А), городского (Б) и сельского (В) населения от уровня нормы Ташкентского региона

Рис. 4.1. Особенности иммунного статуса узбекской популяции Самаркандского региона общей группы (А), городского (Б) и сельского (В) населения от уровня нормы Ташкентского региона



Относительная стабильность иммунологического фона при незначительных колебаниях средних значений параметров иммунного статуса на уровне среднерегиональной или среднепопуляционной нормы, сохранение количественного распределения отдельных форм иммунопатологии, отсутствие выраженных сдвигов в качественной характеристике, свидетельствуют о нормальных иммунофизиологических и адаптационных процессах в изучаемом регионе и популяции в постоянно меняющемся экологическом окружении. И, напротив, крайне низкие и крайне высокие значения иммунологических параметров свидетельствуют, по мнению Р. В. Петрова и др. (1992), о неблагоприятных процессах в изучаемом регионе или популяции, появлении отрицательных эффектов, уменьшении числа людей с наибольшими адаптационными возможностями, сдвиг иммунофизиологических процессов в сторону иммунопатологических. Поэтому организация динамического слежения за иммунным статусом населения является основой для исследования влияния антропогенных факторов на иммунную систему человека.

В таблице 4.2 нами предлагаются нормативы иммунного статуса здорового населения Самаркандского региона, которые включают средние параметры иммунного статуса и диапазон их колебания в пределах  $M \pm 1,5$ .

Анализ средних показателей иммунного статуса не всегда правомочен при изучении популяционных и региональных изменений у практически здоровых лиц. Исследование частоты отклонений от диапазона нормы помогает выявить скрытые особенности состояния иммунитета для популяции и определить различия при влиянии антропогенных факторов. В группах городского и сельского населения на основании частотного анализа были выявлены незначительные различия, однако они свидетельствуют о своеобразном влиянии факторов проживания на параметры иммунного статуса (рис. 4.2).

Таблица 4.2

**Средние показатели иммунного статуса популяции узбеков по Самаркандскому региону (нормативы)**

| Показатели ИС          | $M \pm m$ (n=86) | $1,5\sigma$ | $M \pm 1,5\sigma$ |
|------------------------|------------------|-------------|-------------------|
| <b>Клеточное звено</b> |                  |             |                   |
| Лимф.,%                | $32,6 \pm 0,70$  | 9,76        | 22,8 – 42,6       |
| абс.                   | $1928 \pm 61$    | 530         | 1398 – 2458       |
| CD3, %                 | $54,1 \pm 0,40$  | 5,58        | 48,5 – 59,7       |
| абс.                   | $1039 \pm 16$    | 222         | 817 – 1261        |
| CD4, %                 | $33,7 \pm 0,20$  | 2,79        | 16,4 – 22,0       |
| CD8, %                 | $19,2 \pm 0,21$  | 2,79        | 16,4 – 22,0       |
| CD4/CD8                | $1,76 \pm 0,02$  | 0,279       | 1,51 – 2,07       |

**Гуморальное звено**

|          |                 |      |             |
|----------|-----------------|------|-------------|
| CD19, %  | $16,4 \pm 0,40$ | 5,58 | 10,8 – 22,0 |
| абс.     | $324 \pm 8$     | 113  | 211 – 437   |
| IgA, мг% | $131 \pm 3$     | 39   | 92 – 170    |
| IgM, мг% | $124 \pm 3$     | 35   | 89 – 159    |
| IgG, мг% | $930 \pm 20$    | 279  | 651 – 1209  |

**Естественные факторы защиты**

|           |                 |       |             |
|-----------|-----------------|-------|-------------|
| CD16, %   | $9,6 \pm 0,30$  | 4,18  | 5,4 – 13,8  |
| ФАН, %    | $53,6 \pm 0,70$ | 9,76  | 43,8 – 63,4 |
| СМЛПК, ед | $52,6 \pm 1,14$ | 16,34 | 37,4 – 68,0 |

**Функциональная активность**

|            |                 |       |             |
|------------|-----------------|-------|-------------|
| Сп.цит, ИМ | $1,03 \pm 0,02$ | 0,179 | 0,85 – 1,21 |
|------------|-----------------|-------|-------------|



|           |           |       |             |
|-----------|-----------|-------|-------------|
| ФУМ-Л, ИМ | 0,74±0,01 | 0,135 | 0,61 – 0,87 |
| ФСМ-Л, ИМ | 1,17±0,04 | 0,135 | 1,04 – 1,30 |

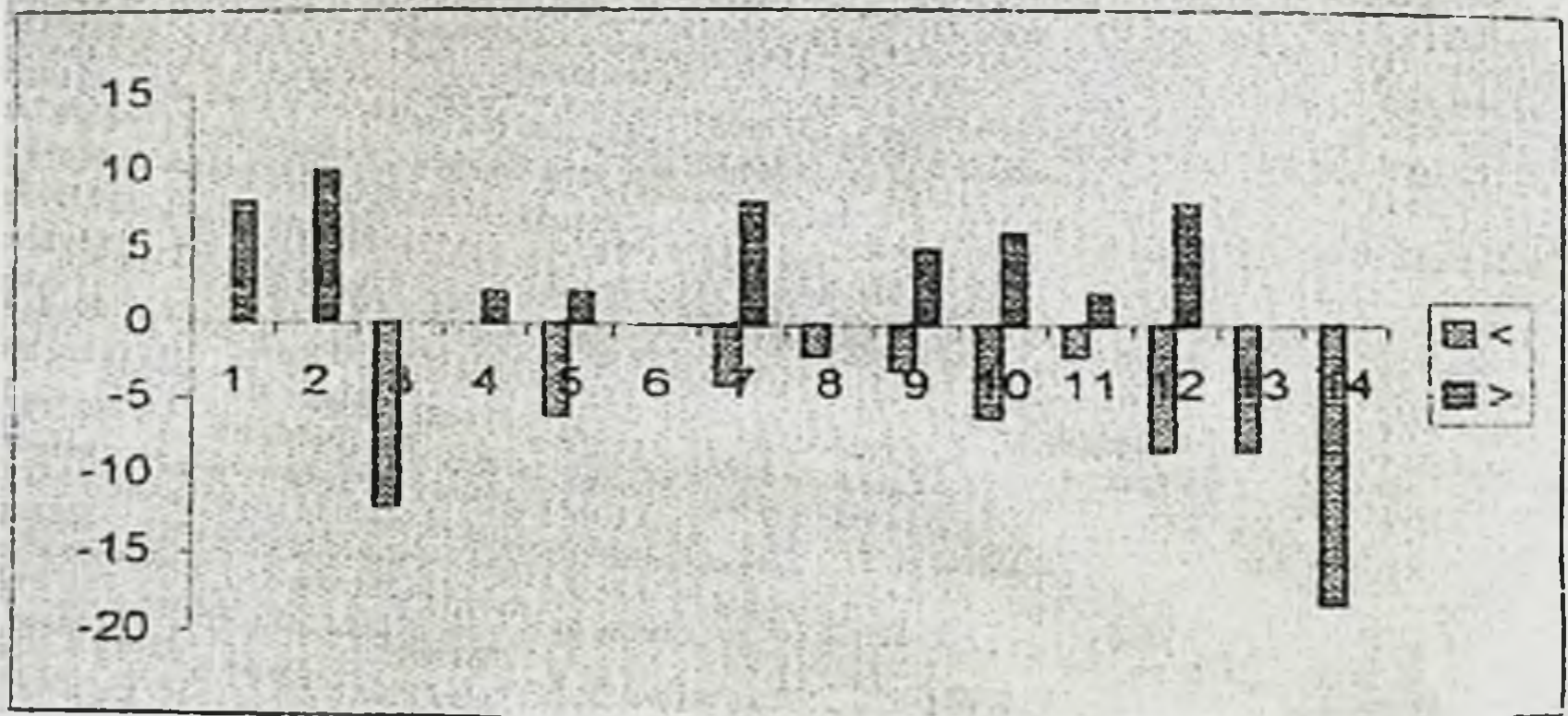
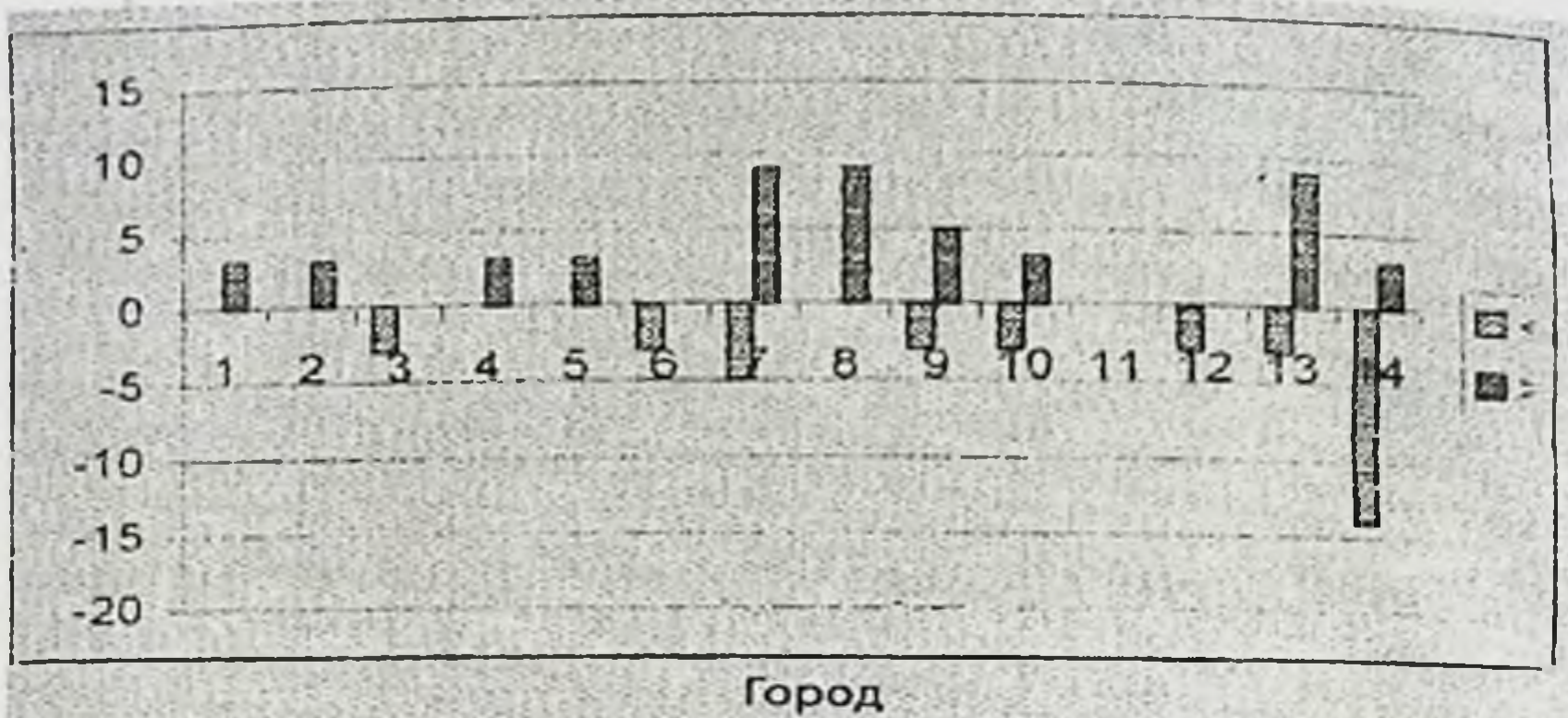


Рис. 4.2. Частота выхода за диапазон нормы показателей иммунного статуса в узбекской популяции Самаркандского региона, % (CD3, CD4, CD8, ИРИ, CD19, IgG, IgA, IgM, CD16, ФАН, СМП, ФУМ, ФСМ)



## Особенности иммунного статуса узбекской популяции Самаркандского региона, связанные с полом и возрастом

Эти различия касались не только КонА-индуцированной продукции ФУМ-Л и ФСМ-Л, но и активности спонтанных цитокинов сыворотки крови (СФУМ и СФСМ), отражающих изменение иммунного гомеостаза.

Учитывая актуальность проблемы здоровья населения, связанной с возрастом и полом, при проведении исследования нами проведен анализ возрастных и половых характеристик иммунного статуса обследуемого населения, которые раскрывают особенности внутрирегионального состояния иммунной системы населения Самаркандского региона.

Результаты исследования иммунного статуса, связанные с полом, представлены в таблице 4.3. Выявленные различия в параметрах иммунного статуса мужчин ( $n=25$ ) и женщин ( $n=61$ ) были достоверны по двум параметрам и касались относительного содержания общих лимфоцитов ( $33,4 \pm 0,80\%$  - у женщин против  $30,7 \pm 1,10\%$  - у мужчин), а также КонА индуцированной продукции ФУМ-Л (20% при  $ИМ=0,80 \pm 0,01$  против 40% при  $ИМ=0,60 \pm 0,02$  у мужчин). Разница между остальными 18 параметрами была недостоверной. Полученные средние данные были в пределах диапазона нормы, что свидетельствует о стабильности иммунологического фона при незначительных колебаниях средних значений параметров иммунного статуса. Вместе с тем повышение в два раза КонА-индуцированной продукции ФУМ-Л в группе мужчин показывает значительное повышение активности хелперного звена Т-клеточного иммунитета при нормальной продукции ФСМ-Л, по сравнению с группой женщин.

Таким образом, проведенный анализ в группах практически здоровых мужчин и женщин показал, что половые различия касались только функциональной активности Т-клеточного иммунитета, определенной по КонА-индуцированной продукции ФУМ-Л ( $P < 0,05$ ). Остальные параметры



иммунного статуса находились также в диапазоне нормы и отличия их оказались не достоверными ( $P>0,05$ ).

Возрастные особенности иммунного статуса были проанализированы у женщин трех возрастных групп: 1 группа - от 17 до 25 лет ( $n=14$ ), 2 группа - от 25 до 35 лет ( $n=9$ ) и 3 группа - старше 35 лет ( $n=38$ ).

Таблица 4.3

**Иммунный статус женщины и мужчины популяции узбеков Самаркандского региона**

| Показатели ИС | Общая популяция ( $n=86$ ) | Женщины ( $n=61$ ) | Мужчины ( $n=25$ ) |
|---------------|----------------------------|--------------------|--------------------|
| Лимф.,%       | $32,6\pm 0,70$             | $33,4\pm 0,80$     | $30,7\pm 1,10$     |
| абс.          | $1928\pm 61$               | $1981\pm 92$       | $1841\pm 66$       |
| CD3,%         | $54,1\pm 0,40$             | $54,3\pm 0,70$     | $54,0\pm 0,60$     |
| абс.          | $1039\pm 16$               | $1056\pm 18$       | $1001\pm 31$       |
| CD4,%         | $33,7\pm 0,20$             | $33,5\pm 0,30$     | $34,2\pm 0,40$     |
| CD8,%         | $19,2\pm 0,20$             | $19,1\pm 0,20$     | $19,5\pm 0,30$     |
| CD4/CD8       | $1,76\pm 0,02$             | $1,79\pm 0,02$     | $1,74\pm 0,02$     |

**Гуморальное звено**

|           |                |                |                |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| CD19,%    | $16,4\pm 0,40$ | $16,6\pm 0,40$ | $16,9\pm 0,50$ |
| абс.      | $324\pm 8$     | $330\pm 10$    | $313\pm 16$    |
| IgA, мг % | $131\pm 3$     | $132\pm 4$     | $130\pm 4$     |
| IgM, мг % | $124\pm 3$     | $124\pm 2$     | $124\pm 4$     |
| IgG, мг % | $930\pm 20$    | $938\pm 24$    | $911\pm 37$    |

**Естественные факторы защиты**

|        |               |               |               |
|--------|---------------|---------------|---------------|
| CD16,% | $9,6\pm 0,30$ | $9,4\pm 0,30$ | $9,8\pm 0,60$ |
|--------|---------------|---------------|---------------|

|          |           |           |           |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| ФАН,%    | 53,6±0,70 | 53,3±0,80 | 54,3±1,80 |
| СМЛПК.ед | 52,6±1,14 | 51,5±1,30 | 53,6±1,80 |

**Функциональная активность**

|                  |    |               |                |                |
|------------------|----|---------------|----------------|----------------|
| Сп.цит,<br>ИУМ,% | ИМ | 1,03±0,02-3%  | 1,10±0,02-10%  | 0,90±0,03+10%  |
| ФУМ-Л,<br>ИУМ,%  | ИМ | 0,74±0,01+26% | 0,80±0,01*+20% | 0,60±0,02*+40% |
| ФСМ-Л,<br>ИУМ,%  | ИМ | 1,17±0,04-17% | 1,20±0,02-20%  | 1,20±0,02-20%  |
| ФУМ/ФСМ          |    | 1,53          | 1,00           | 2,00           |

Примечание: \*- достоверно по сравнению с данными общей популяции (P<0,05)

В первой возрастной группе были выявлены незначительное увеличение абсолютного количества общих, Т- и В-лимфоцитов, относительного содержания натуральных киллеров, а также некоторое снижение фагоцитарной активности нейтрофилов (табл. 4.4).

**Таблица 4.4**

**Возрастные особенности иммунного статуса женщины в популяции узбеков Самаркандского региона**

| Показатели ИС | 1 группа <25 лет<br>(n=14) | 2 группа 25-35 лет<br>(n=9) | 3 группа >35 лет<br>(n=38) |
|---------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Лимф.,%       | 31,0±1,50                  | 35,1±1,90                   | 33,0±1,00                  |
| абс.          | 2058±141                   | 1992±168                    | 1979±50                    |
| CD3,%         | 52,9±1,50                  | 55,6±0,70                   | 53,5±0,70                  |
| абс.          | 1075±56                    | 1042±54                     | 1052±20                    |
| CD4,%         | 32,7±0,80                  | 34,4±0,50                   | 33,5±0,40                  |



|         |           |           |           |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| CD8,%   | 18,8±0,50 | 19,9±0,80 | 19,0±0,30 |
| CD4/CD8 | 1,70±0,03 | 1,70±0,06 | 1,80±0,02 |

#### Гуморальное звено

|           |           |           |           |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| CD19,%    | 18,8±0,90 | 16,4±1,20 | 16,3±0,50 |
| абс.      | 371±23    | 309±29    | 326±11    |
| IgA, мг % | 124±11    | 125±5     | 135±5     |
| IgM, мг % | 117±11    | 128±5     | 167±39    |
| IgG, мг % | 937±74    | 837±27    | 963±32    |

#### Естественные факторы защиты

|          |           |           |           |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| CD16,%   | 9,8±0,70  | 8,6±0,30  | 9,3±0,40  |
| ФАН,%    | 45,9±2,60 | 53,8±1,90 | 53,1±0,90 |
| СМЛПК,ед | 53,6±3,00 | 51,9±3,60 | 50,4±1,70 |

#### Функциональная активность

|                  |                     |               |               |
|------------------|---------------------|---------------|---------------|
| Сп.цит,<br>ИУМ,% | ИМ<br>1,00±0,04-0   | 1,10±0,05-10% | 1,10±0,03-10% |
| ФУМ-Л,<br>ИУМ,%  | ИМ<br>0,80±0,04+20% | 0,70±0,02+30% | 0,80±0,01+20% |
| ФСМ-Л,<br>ИУМ,%  | ИМ<br>1,30±0,06-30% | 1,10±0,02-10% | 1,20±0,01-20% |
| ФУМ/ФСМ          | 0,67                | 3,00          | 1,00          |

Однако для I группы характерным оказалось достоверное (при  $P < 0,05$ ) увеличение КонА-индуцированной продукции ФСМ-Л на субоптимальную дозу митогена. Это характеризует высокую активность супрессорного звена Т-клеточного иммунитета. Для второй возрастной группы, напротив, определено снижение количества Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, блесоком показателе ФАН, по сравнению с Первой группой, снижение КонА-

индуцированной продукции ФСМ-Л и возрастание ФУМ-Л, что свидетельствует о высокой функциональной активности хелперного звена Т-клеточного иммунитета. Об этом свидетельствует и величина функционального ИРИ, равного соответственно 0,67 и 3,00 в первой и во второй группах.

Третья группа женщин старше 35 лет занимала как бы промежуточное положение и их уровни параметров иммунного статуса не отличались от общей группы, т.е. нормативов данной популяции. Соотношение ФУМ/ФСМ, по сравнению с нормой, оказалось сниженным и равнялось 1,00.

Возрастные особенности состояния иммунной системы в группах обследованных мужчин касались небольших расхождений их уровней и были недостоверны. По-видимому, это связано с небольшим количеством наблюдений и может быть учтено в дальнейших исследованиях половых различий в данной популяции.

### **Особенности иммунного статуса узбекской популяции**

#### **Самаркандского региона, связанные с условиями окружающей среды**

Изучение влияния антропогенных факторов на иммунную систему, связанных с местом проживания и профессией, представляет особый интерес, так как позволяет прогнозировать возможные патологические состояния. Поэтому следующей задачей нашего исследования явился анализ изменения иммунного статуса общей Самаркандской популяции в зависимости от условий окружающей среды (места обитания и труда). На основании поставленной задачи были выделены следующие группы:

1. Городской район, жители которого находились под воздействием городских антропогенных факторов в благополучной незагрязненной среде обитания (n=36).
2. Сельский район, жители Джамбайского хлопкосеющего района, подвергающихся действиям пестицидов в летний сезон в период обработки хлопчатника (n=15).



3. Сельский район, жители Джамбайского района, работающие на производственной фабрике. Эту группу составили работницы швейного цеха (n=35).

Согласно полученным данным (табл. 4,5) по сравнению с городскими жителями (1 группа) у сельских жителей хлопкосеющего района (2 группа) определяется достоверное повышение процентного содержания общих лимфоцитов, тогда как у работниц шелкоткацкой фабрики (3 группа) данный параметр занимает промежуточное место. В изменении остальных показателей клеточного иммунитета не выявлено достоверной разницы между группами. небольшое повышение относительного содержания Т-лимфоцитов приводит к почти одинаковому их абсолютному количеству в группах.

Таблица 4.5

**Особенности иммунного статуса популяции узбеков Самаркандского региона, связанные с условиями окружающей среды**

**Клеточное звено**

| Показатели ИС | Город Самарканд (n=36) | Хлопкосеющий район (n=15) | Фабрика (n=35) |
|---------------|------------------------|---------------------------|----------------|
| Лимф.,%       | 29,6±0,70              | 36,91±1,50                | 33,9±0,90*     |
| абс.          | 1926±61                | 2023±75                   | 2013±57        |
| CD3,%         | 54,1±0,40              | 52,5±0,90                 | 52,7±0,60      |
| абс.          | 1039±16                | 1058±39                   | 1052±24        |
| CD4,%         | 33,7±0,20              | 32,9±0,50                 | 32,8±0,40      |
| CD8,%         | 19,2±0,21              | 18,1±0,40                 | 19,3±0,30      |
| CD4/CD8       | 1,76±0,02              | 1,80±0,04                 | 1,70±0,02*     |

### Гуморальное звено

|           |           |           |           |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| CD19,%    | 16,4±0,40 | 17,1±0,67 | 16,6±0,50 |
| абс.      | 324±8     | 336±18    | 337±12    |
| IgA, мг % | 131±3     | 127±10    | 128±4     |
| IgM, мг % | 124±3     | 113±7     | 123±4     |
| IgG, мг % | 930±20    | 905±39    | 936±34    |

### Естественные факторы защиты

|          |           |            |           |
|----------|-----------|------------|-----------|
| CD16,%   | 9,6±0,30  | 8,7±0,80   | 9,5±0,50  |
| ФАН,%    | 53,6±0,70 | 54,7±2,10  | 53,1±0,90 |
| СМЛПК,ед | 52,6±1,14 | 62,2±2,01* | 49,4±1,72 |

### Функциональная активность

|                  |    |                   |                   |                   |
|------------------|----|-------------------|-------------------|-------------------|
| Сп.цит,<br>ИУМ,% | ИМ | 1,03±0,02<br>-3%  | 1,10±0,04<br>-10% | 1,10±0,03<br>-10% |
| ФУМ-Л,<br>ИУМ,%  | ИМ | 0,74±0,01<br>+26% | 0,70±0,04<br>+30% | 0,70±0,01<br>+30% |
| ФСМ-Л,<br>ИУМ,%  | ИМ | 1,17±0,04<br>-17% | 1,10±0,02<br>-10% | 1,20±0,01<br>-20% |
| ФУМ/ФСМ          |    | 1,53              | 3,00              | 1,50              |

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными городского населения (P<0,05)

Чтобы детально разобраться в особенностях иммунного статуса практически здоровых представителей узбекской популяции Самаркандского региона, нами проанализированы соотношения следующих параметров по индексам (табл. 4.6): Т-л / В-л и ИРИ-для клеточного звена, IgG/IgM – для гуморального звена, CD16/ФАН - для естественного иммунитета и ФУМ/ФСМ - активации Т-клеточного иммунитета.



Вычисление средних индексов (сумма всех индексов в группе, деленная на 5) показало их незначительное колебание в пределах от 4,06 до 4,15. Самый низкий был характерен для группы мужчин в возрасте от 17 до 25 лет, а самый высокий для колхозников хлопкосеющего района.

Таблица 4.6

Соотношение основных показателей иммунного статуса в группах основной популяции узбеков Самаркандского региона

| Группы    | T-л/В-л | ИРИ   | IgG/IgM | CD16/ФАН | ФУМ/ФСМ |
|-----------|---------|-------|---------|----------|---------|
| Общая     | 3,30*   | 1,76  | 7,50    | 6,32     | 1,53    |
| Город     | 3,49*   | 1,79* | 7,25    | 6,33     | 1,42    |
| Село      | 3,14    | 1,74  | 7,72    | 6,29     | 1,73*   |
| Женщины   | 3,27*   | 1,79* | 7,56*   | 6,37*    | 1,53    |
| <25 лет   | 2,81    | 1,70  | 8,00*   | 5,57     | 1,70*   |
| 25-35 лет | 3,39*   | 1,70  | 6,54    | 6,24     | 1,70*   |
| >35 лет   | 3,28*   | 1,80* | 5,77    | 6,24     | 1,80*   |
| Мужчины   | 3,19    | 1,74  | 7,41    | 6,41*    | 2,00*   |
| <25 лет   | 3,12    | 1,80* | 7,08    | 6,49*    | 1,00    |
| >35 лет   | 3,24    | 1,80* | 8,11*   | 6,50*    | 1,50    |
| Колхоз    | 3,07    | 1,80* | 8,00*   | 6,34*    | 3,00*   |
| Фабрика   | 3,17    | 1,70  | 7,60*   | 6,26     | 1,50    |

Примечание: \* -наиболее высокие индексы

Можно предположить, что низкий средний индекс в группе молодых мужчин свидетельствует о более спокойном состоянии иммунитета, тогда как в группе колхозников-наличие возбужденного состояния в результате воздействия малых доз пестицидов. Чтобы разобраться в этом, необходимо

проведение мониторинга по длительному наблюдению за популяцией в различные сезоны года.

Вместе с тем по полученным данным видно как снижение индекса одних параметров сопровождается повышением других с выравниванием среднего индекса. Это еще раз подтверждает концепцию «мобилей иммунной системы», когда снижение одних параметров компенсируется увеличением других.

### **АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ HLA-ФЕНОТИПА С УРОВНЕМ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА**

Несмотря на значительные успехи фундаментальных исследований, свидетельствующих о наличии HLA- сцепленных Ig и Is-генов, которые определяют силу иммунного ответа на конкретные антигены, в проблеме генетического контроля иммунореактивности человека еще очень много неясного. Имеющиеся данные, особенно, с учетом иммуногенетической гетерогенности, свойственной различным популяциям, достаточно противоречивы. В связи с поставленной перед настоящим исследованием задачей определить наличие генетически детерминированных, ассоциированных с HLA- комплексом, особенностей иммунореактивности в изучаемой популяции мы проанализировали взаимосвязь HLA-антигенов с показателями иммунного статуса обследованных практически здоровых лиц. Для этого были определены средние значения исследованных параметров иммунного статуса в подгруппах лиц, различающихся по наличию (антиген-позитивные) либо отсутствию (антиген-негативные) каждого из выявленных HLA-антигенов.

Как показали проведенные исследования, статистически значимые ассоциации HLA-антигенов с уровнем иммунореактивности организма среди лиц обследованной популяции были выявлены в четырех случаях и касались таких параметров иммунного статуса как содержание Т-лимфоцитов и пула



естественных клеток-киллеров, а также уровня сывороточных иммуноглобулинов классов G и M.

В таблице 5.1 представлены результаты сравнительного анализа содержания Т-лимфоцитов в группах обследованных лиц, различающихся по HLA-фенотипу.

Таблица 5.1

**HLA-фенотип и абсолютные показатели содержания циркулирующих CD3 (\*10 мкл) среди здоровой популяции**

| HLA-фенотип | n  | Исследованные параметры | HLA-фенотип | N  | Исследованные параметры |
|-------------|----|-------------------------|-------------|----|-------------------------|
| HLAA1+      | 13 | 980,8±30,7              | HLAB17+     | 8  | 1056,1±55,8             |
| HLAA1-      | 73 | 1094,6±41,2             | HLAB17-     | 78 | 1018,4±44,2             |
| HLAA2+      | 27 | 1071,5±23,7             | HLAB22+     | 7  | 1023,4±36,8             |
| HLAA2-      | 59 | 1003,3±20,0             | HLAB22-     | 79 | 929,6±40,1              |
| HLAA3+      | 15 | 1047,9±40,6             | HLAB27+     | 9  | 1032,6±42,8             |
| HLAA3-      | 71 | 1027,5±141,5            | HLAB27-     | 77 | 1042,2±56,4             |
| HLAA9+      | 24 | 1002,2±31,3             | HLAB35+     | 10 | 1069,2±54,5             |
| HLAA9-      | 62 | 1072,1±24,8             | HLAB35-     | 76 | 1005,3±28,2             |
| HLAA10+     | 22 | 1022,9±52,8             | HLAB40+     | 7  | 1012,4±43,2             |
| HLAA10-     | 64 | 1052,0±17,9             | HLAB40-     | 79 | 1062,4±38,4             |
| HLAA11+     | 11 | 1090,3±45,4             | HLADR1+     | 23 | 1104±34,4               |
| HLAA11-     | 75 | 984,0±29,1              | HLADR1-     | 63 | 970,3±48,5              |
| HLAA19+     | 32 | 1069,5±49,2             | HLADR2+     | 18 | 1007,8±31,0             |
| HLAA19-     | 54 | 1005,4±36,4             | HLADR2-     | 68 | 1067,4±37,0             |
| HLAA24+     | 15 | 1046,0±37,9             | HLADR3+     | 15 | 1044,6±64,2             |

|         |    |             |          |    |               |
|---------|----|-------------|----------|----|---------------|
| HLAA24- | 71 | 1028,0±58,4 | HLADR3-  | 71 | 1030,6±39,6   |
| HLAA26+ | 11 | 1034,6±28,4 | HLADR4+  | 11 | 960,5±35,0*** |
| HLAA26- | 75 | 1040,9±33,1 | HLADR4-  | 75 | 1118,2±16,6   |
| HLAA28+ | 17 | 1087,4±34,6 | HLADR5+  | 15 | 1150±43,1***  |
| HLAA28- | 69 | 987,2±64,2  | HLADR5-  | 71 | 924,0±26,6    |
| HLAA30+ | 10 | 1042,3±63,4 | HLADR6+  | 8  | 1061,2±24,4   |
| HLAA30- | 76 | 1032,4±24,5 | HLADR6-  | 78 | 1013,2±59,1   |
| HLAA32+ | 8  | 1046,0±92,2 | HLADR7+  | 31 | 1031,4±32,8   |
| HLAA32- | 78 | 1028,5±33,4 | HLADR7-  | 55 | 1043,4±26,8   |
| HLAA69+ | 6  | 1014,7±59,2 | HLADR9+  | 19 | 986,7±28,5    |
| HLAA69- | 80 | 1060,8±30,8 | HLADR9-  | 67 | 1088,4±42,8   |
| HLAB5+  | 18 | 994,5±44,2  | HLADR11+ | 13 | 1032,8±33,2   |
| HLAB5-  | 68 | 1080,3±36,6 | HLADR11- | 73 | 1042,4±46,4   |
| HLAB7+  | 15 | 993,7±64,8  | HLADR13+ | 8  | 1026,6±94,6   |
| HLAB7-  | 71 | 1081,4±42,3 | HLADR13- | 78 | 1048,0±55,3   |
| HLAB8+  | 8  | 1004,0±37,2 | HLADR15+ | 17 | 1014,5±46,7   |
| HLAB8-  | 78 | 1070,4±42,4 | HLADR15- | 69 | 1060,4±33,8   |
| HLAB12+ | 6  | 1023,0±37,3 |          |    |               |
| HLAB12- | 80 | 1051,4±42,3 |          |    |               |
| HLAB13+ | 23 | 1075,0±37,3 |          |    |               |
| HLAB13- | 63 | 999,2±58,3  |          |    |               |

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными лиц, не имеющих в фенотипе данного антигена (\* - P<0,05; \*\* - P<0,01; \*\*\* P<0,001)



Как видно по данным, представленным в таблице 5.1. HLA-DR4 позитивные индивиды имели достоверно сниженные показатели абсолютного содержания Т-лимфоцитов ( $960,5 \pm 35,0 \cdot 10^6$  мкл) по сравнению с HLA-DR4 негативными лицами ( $1118,2 \pm 16,6 \cdot 10^6$  мкл,  $P < 0,001$ ). Индивиды в фенотипе которых присутствовал антиген HLA-DR5 напротив, имели более высокий уровень этого показателя ( $1150,1 \pm 43,1 \cdot 10^6$  мкл) по сравнению с оппозитной группой обследованных лиц без антигена HLA-DR5 в фенотипе ( $924,0 \pm 26,6 \cdot 10^6$  мкл,  $P < 0,001$ ).

Таким образом, по данным нашего анализа, в исследованной популяции лиц узбекской национальности количественные показатели пула циркулирующих в крови Т-лимфоцитов имеют связь с HLA - маркерами, характеризующими повышенный (DR5) либо пониженный (DR4) уровень указанного параметра иммунного статуса (рис. 5.1).

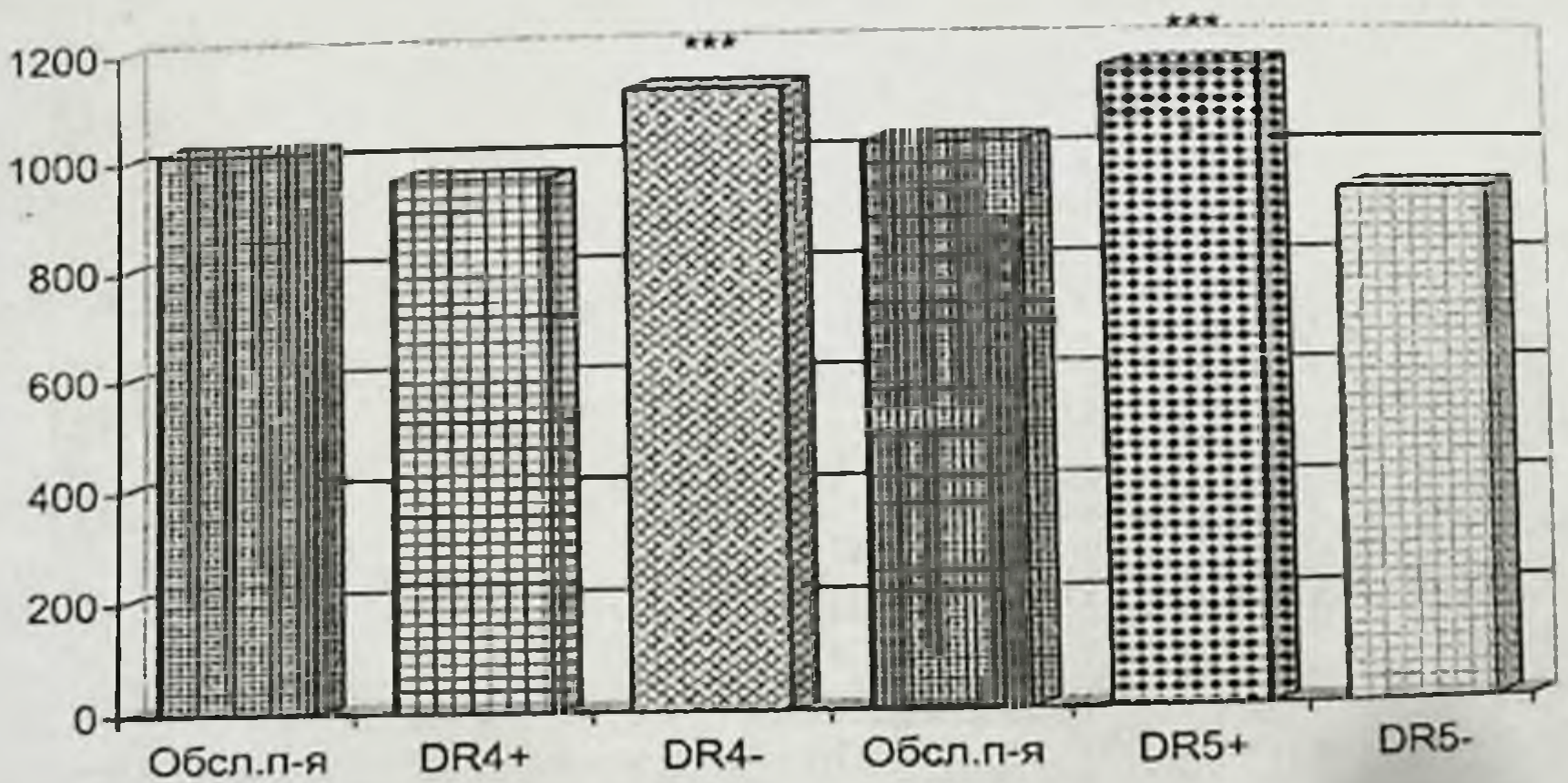


Рис. 5.1. Содержание Т-лимфоцитов в зависимости от HLA-фенотипа

При анализе показателей содержания клеток, осуществляющих функции естественных киллеров, в связи с HLA фенотипом обследованных лиц обнаружено наличие межгрупповых различий среднего значения указанного показателя у лиц, различающихся наличием в фенотипе антигена HLA-A30. Как свидетельствуют представленные в таблице 5.2 данные

уровень ЕКК у HLA-A30 позитивных индивидов был существенно снижен по сравнению с показателями оппозиционной группы, составив  $8,2 \pm 0,34\%$  по сравнению с  $11,0 \pm 0,5\%$  в группе HLA-A30 негативных лиц ( $p < 0,02$ ).

Таблица 5.2

**HLA-фенотип и показатели естественных киллеров (CD16, %) в обследованной популяции (n=86)**

| HLA-фенотип | n  | Исследованные параметры | HLA-фенотип | n  | Исследованные параметры |
|-------------|----|-------------------------|-------------|----|-------------------------|
| HLAA1+      | 13 | $9,2 \pm 0,61$          | HLAB17+     | 8  | $8,2 \pm 0,42$          |
| HLAA1-      | 73 | $10,0 \pm 0,82$         | HLAB17-     | 78 | $10,4 \pm 0,54$         |
| HLAA2+      | 27 | $9,9 \pm 0,63$          | HLAB22+     | 7  | $8,6 \pm 0,44$          |
| HLAA2-      | 59 | $9,3 \pm 0,72$          | HLAB22-     | 79 | $10,6 \pm 0,62$         |
| HLAA3+      | 15 | $10,3 \pm 0,90$         | HLAB27+     | 9  | $9,7 \pm 0,90$          |
| HLAA3-      | 71 | $8,9 \pm 0,74$          | HLAB27-     | 77 | $9,5 \pm 0,31$          |
| HLAA9+      | 24 | $10,2 \pm 0,86$         | HLAB35+     | 10 | $8,2 \pm 0,54$          |
| HLAA9-      | 62 | $9,0 \pm 0,91$          | HLAB35-     | 76 | $10,4 \pm 0,32$         |
| HLAA10+     | 22 | $9,3 \pm 0,63$          | HLAB40+     | 7  | $9,6 \pm 0,33$          |
| HLAA10-     | 64 | $9,9 \pm 0,56$          | HLAB40-     | 79 | $9,6 \pm 0,54$          |
| HLAA11+     | 11 | $9,3 \pm 0,62$          | HLADR1+     | 23 | $9,7 \pm 0,81$          |
| HLAA11-     | 75 | $9,9 \pm 0,81$          | HLADR1-     | 63 | $9,5 \pm 0,6$           |
| HLAA19+     | 32 | $10,1 \pm 0,90$         | HLADR2+     | 18 | $9,8 \pm 0,83$          |
| HLAA19-     | 54 | $9,1 \pm 0,74$          | HLADR2-     | 68 | $9,4 \pm 0,72$          |
| HLAA24+     | 15 | $9,6 \pm 0,52$          | HLADR3+     | 15 | $10,0 \pm 0,50$         |
| HLAA24-     | 71 | $9,6 \pm 0,73$          | HLADR3-     | 71 | $9,2 \pm 0,64$          |
| HLAA26+     | 11 | $9,8 \pm 0,82$          | HLADR4+     | 11 | $9,4 \pm 0,53$          |



|         |    |             |          |    |           |
|---------|----|-------------|----------|----|-----------|
| HLAA26- | 75 | 9,4±0,76    | HLADR4-  | 75 | 9,8±0,68  |
| HLAA28+ | 17 | 10,0±1,20   | HLADR5+  | 15 | 9,1±0,43  |
| HLAA28- | 69 | 9,6±0,84    | HLADR5-  | 71 | 10,1±0,63 |
| HLAA30+ | 10 | 8,2±0,34*** | HLADR6+  | 8  | 10,0±0,72 |
| HLAA30- | 76 | 11,0±0,51   | HLADR6-  | 78 | 9,2±0,81  |
| HLAA32+ | 8  | 9,1±0,73    | HLADR7+  | 31 | 9,8±0,80  |
| HLAA32- | 78 | 10,1±0,68   | HLADR7-  | 55 | 9,4±0,72  |
| HLAA69+ | 6  | 9,4±0,50    | HLADR9+  | 19 | 10,0±0,80 |
| HLAA69- | 80 | 9,8±0,64    | HLADR9-  | 67 | 9,2±0,64  |
| HLAB5+  | 18 | 10,4±0,81   | HLADR11+ | 13 | 9,6±0,9   |
| HLAB5-  | 68 | 8,8±0,72    | HLADR11- | 73 | 9,6±0,63  |
| HLAB7+  | 15 | 9,8±0,65    | HLADR13+ | 8  | 9,8±0,64  |
| HLAB7-  | 71 | 9,4±0,84    | HLADR13- | 78 | 9,4±0,73  |
| HLAB8+  | 8  | 8,9±0,53    | HLADR15+ | 17 | 9,5±0,62  |
| HLAB8-  | 78 | 10,3±0,84   | HLADR15- | 69 | 9,7±0,80  |
| HLAB12+ | 6  | 9,3±0,63    |          |    |           |
| HLAB12- | 80 | 9,9±0,74    |          |    |           |
| HLAB13+ | 23 | 9,4±0,61    |          |    |           |
| HLAB13- | 63 | 9,8±0,78    |          |    |           |

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными лиц, не имеющих в Фенотипе данного антигена (\*\*\*) -  $P < 0,001$ )

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии связи антигена HLA – A30 с количественным содержанием пула ЕКК в периферической крови.

Таблица 5.3

HLA-фенотип и содержание иммуноглобулина М (мг/%) в  
обследованной популяции

| HLA-фенотип | n  | Исследованные параметры | HLA-фенотип | n  | Исследованные параметры |
|-------------|----|-------------------------|-------------|----|-------------------------|
| HLAA1+      | 13 | 121,4±4,2               | HLAB17+     | 8  | 128,6±6,2               |
| HLAA1-      | 73 | 129,3±6,4               | HLAB17-     | 78 | 122,2±8,8               |
| HLAA2+      | 27 | 122,0±4,5               | HLAB22+     | 7  | 119,3±5,6               |
| HLAA2-      | 59 | 128,4±5,6               | HLAB22-     | 79 | 130,8±9,1               |
| HLAA3+      | 15 | 129,1±5,1               | HLAB27+     | 9  | 108,0±6,4               |
| HLAA3-      | 71 | 121,0±6,4               | HLAB27-     | 77 | 114,0±7,6               |
| HLAA9+      | 24 | 122, ±5,8               | HLAB35+     | 10 | 107,0±10,8***           |
| HLAA9-      | 62 | 128,6±6,4               | HLAB35-     | 76 | 143,9±7,3               |
| HLAA10+     | 22 | 119,1±6,9               | HLAB40+     | 7  | 126,9±7,2               |
| HLAA10-     | 64 | 131,0±7,1               | HLAB40-     | 79 | 123,6±12,4              |
| HLAA11+     | 11 | 131,2±9,1               | HLADR1+     | 23 | 126,7±4,9               |
| HLAA11-     | 75 | 119,2±6,2               | HLADR1-     | 63 | 124,6±6,8               |
| HLAA19+     | 32 | 123,1±6,2               | HLADR2+     | 18 | 120,2±6,3               |
| HLAA19-     | 54 | 127,6±7,3               | HLADR2-     | 68 | 130,7±5,8               |
| HLAA24+     | 15 | 119,9±5,2               | HLADR3+     | 15 | 136,8±9,6               |
| HLAA24-     | 71 | 131,2±7,6               | HLADR3-     | 71 | 135,4±5,1               |
| HLAA26+     | 11 | 127,9±9,2               | HLADR4+     | 11 | 129,3±7,8               |
| HLAA26-     | 75 | 123,8±5,3               | HLADR4-     | 75 | 121,1±11,4              |
| HLAA28+     | 17 | 128,1±7,8               | HLADR5+     | 15 | 126,1±5,8               |
| HLAA28-     | 69 | 122,2±5,2               | HLADR5-     | 71 | 124,2±9,6               |



|         |    |           |          |    |           |
|---------|----|-----------|----------|----|-----------|
| HLAA30+ | 10 | 128,6±6,4 | HLADR6+  | 8  | 129,4±7,4 |
| HLAA30- | 76 | 122,7±7,2 | HLADR6-  | 78 | 121,0±6,3 |
| HLAA32+ | 8  | 122,3±7,0 | HLADR7+  | 31 | 122,0±4,6 |
| HLAA32- | 78 | 128,5±5,5 | HLADR7-  | 55 | 128,4±6,7 |
| HLAA69+ | 6  | 130,0±7,9 | HLADR9+  | 19 | 120,2±7,4 |
| HLAA69- | 80 | 121,1±6,2 | HLADR9-  | 67 | 130,6±9,6 |
| HLAB5+  | 18 | 130,3±6,6 | HLADR11+ | 13 | 120,2±6,4 |
| HLAB5-  | 68 | 120,3±5,4 | HLADR11- | 73 | 130,4±9,3 |
| HLAB7+  | 15 | 121,2±7,4 | HLADR13+ | 8  | 126,8±5,4 |
| HLAB7-  | 71 | 129,7±6,2 | HLADR13- | 78 | 124,1±9,8 |
| HLAB8+  | 8  | 126,3±4,7 | HLADR15+ | 17 | 130,0±6,2 |
| HLAB8-  | 78 | 124,4±8,2 | HLADR15- | 69 | 120,0±8,4 |
| HLAB12+ | 6  | 121,1±6,1 |          |    |           |
| HLAB12- | 80 | 129,6±7,0 |          |    |           |
| HLAB13+ | 23 | 126,2±5,3 |          |    |           |
| HLAB13- | 63 | 124,0±7,2 |          |    |           |

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными лиц, не имеющих в фенотипе данного антигена (\*\*\*) -  $P < 0,001$

В целом, проведя анализ взаимосвязи HLA-антигенов с особенностями клеточного звена иммунитета в исследуемой популяции людей узбекской национальности, можно заключить, что различный уровень содержания циркулирующих иммунокомпетентных клеток ассоциирован с фенотипами включающими антигены DR4, DR5 (CD3), а также A30 (CD16).

Представляло интерес провести подобный анализ по состоянию гуморального звена иммунитета в зависимости от экспрессии в фенотипе

различных HLA-специфичностей. Представленные в таблице 5.3 данные содержания сывороточного иммуноглобулина класса М в подгруппах лиц, различающихся наличием HLA-антигенов, позволяют отметить, что у здоровых людей фенотипом HLA-B35+ отмечается сниженная продукция IgM. Средний уровень IgM в сыворотке HLA-B35 позитивных лиц составил  $107,0 \pm 10,8$  мг/% по сравнению с  $143,9 \pm 7,3$  в оппозитной группе обследованных людей ( $P < 0,001$ ).

При анализе особенностей продукции сывороточных иммуноглобулинов класса G в зависимости от HLA-фенотипа (табл. 5.4) зарегистрированы достоверные межгрупповые различия средних значений этого показателя в зависимости от присутствия в фенотипе антигенов HLA-A30 и HLA-B35. Так, высокий уровень IgG зарегистрирован в группах HLA-A30-позитивных лиц ( $1045,3 \pm 21,6$  мг% по сравнению с  $817,6 \pm 35,9$  мг% в оппозитной группе,  $P < 0,001$ ) и, напротив, пониженный - для HLA-B35 позитивных лиц ( $858,0 \pm 43,6$  мг% по сравнению с  $1004,5 \pm 21,9$  мг%,  $P < 0,01$ ).

Таким образом, характеризуя взаимосвязь HLA-антигенов с гуморальным звеном иммунного статуса, следует отметить ассоциацию антигена HLA-B35 со сниженным уровнем продукции сывороточных Ig классов М и G, при этом, повышенное содержание IgG ассоциировалось с наличием антигена HLA-A30 в фенотипе обследованных лиц.

В целом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что в обследованной популяции жителей могут быть выделены группы лиц с определенным HLA- фенотипом, которые имеют достоверно отличающиеся от уровня средних значений показатели иммунного статуса, выявляемые в тестах оценки иммунного статуса I уровня.



Таблица 5.4

**HLA-фенотип и содержания иммуноглобулина G (мг%) в обследованной популяции**

| HLA-фенотип | п  | Исследованные параметры | HLA-фенотип | п  | Исследованные параметры |
|-------------|----|-------------------------|-------------|----|-------------------------|
| HLAA1+      | 13 | 941,4±38,4              | HLAB17+     | 8  | 960,7±56,8              |
| HLAA1-      | 73 | 921,7±48,5              | HLAB17-     | 78 | 1071,4±102,4            |
| HLAA2+      | 27 | 926,7±28,9              | HLAB22+     | 7  | 890,4±58,3              |
| HLAA2-      | 59 | 936,8±54,5              | HLAB22-     | 79 | 972,4±74,3              |
| HLAA3+      | 15 | 886,6±52,3              | HLAB27+     | 9  | 963,6±46,3              |
| HLAA3-      | 71 | 1019,7±88,6             | HLAB27-     | 77 | 899,0±80,4              |
| HLAA9+      | 24 | 943,3±36,3              | HLAB35+     | 10 | 858,0±43,6**            |
| HLAA9-      | 62 | 919,2±74,8              | HLAB35-     | 76 | 1004,5±21,9             |
| HLAA10+     | 22 | 873,6±53,1              | HLAB40+     | 7  | 884,3±44,8              |
| HLAA10-     | 64 | 936,5±82,4              | HLAB40-     | 79 | 978,6±68,3              |
| HLAA11+     | 11 | 933,6±44,2              | HLADR1+     | 23 | 964,1±56,8              |
| HLAA11-     | 75 | 929,6±61,1              | HLADR1-     | 63 | 898,1±72,3              |
| HLAA19+     | 32 | 918,3±46,1              | HLADR2+     | 18 | 943,8±47,0              |
| HLAA19-     | 54 | 944,0±54,7              | HLADR2-     | 68 | 919,5±64,3              |
| HLAA24+     | 15 | 915,8±59,8              | HLADR3+     | 15 | 909,2±24,6              |
| HLAA24-     | 71 | 947,6±81,3              | HLADR3-     | 71 | 951,2±68,4              |
| HLAA26+     | 11 | 942,4±32,4              | HLADR4+     | 11 | 973,2±48,4              |
| HLAA26-     | 75 | 920,4±70,3              | HLADR4-     | 75 | 889,7±76,3              |
| HLAA28+     | 17 | 947,6±43,0              | HLADR5+     | 15 | 884,2±68,2              |
| HLAA28-     | 69 | 915,0±78,2              | HLADR5-     | 71 | 978,2±46,3              |

|         |    |                |          |    |             |
|---------|----|----------------|----------|----|-------------|
| HLAA30+ | 10 | 1045,3±21,6*** | HLADR6+  | 8  | 934,4±44,8  |
| HLAA30- | 76 | 817,6±35,9     | HLADR6-  | 78 | 928,0±64,3  |
| HLAA32+ | 8  | 940,8±69,1     | HLADR7+  | 31 | 946,4±53,2  |
| HLAA32- | 78 | 922,5±52,4     | HLADR7-  | 55 | 916,4±78,4  |
| HLAA69+ | 6  | 913,7±15,3     | HLADR9+  | 19 | 918,6±33,4  |
| HLAA69- | 80 | 949,4±86,3     | HLADR9-  | 67 | 944,7±60,1  |
| HLAB5+  | 18 | 941,4±46,8     | HLADR11+ | 13 | 903,2±64,5  |
| HLAB5-  | 68 | 921,1±92,4     | HLADR11- | 73 | 959,0±86,7  |
| HLAB7+  | 15 | 927,9±64,8     | HLADR13+ | 8  | 900,5±112,3 |
| HLAB7-  | 71 | 935,4±56,8     | HLADR13- | 78 | 962,8±64,8  |
| HLAB8+  | 8  | 953,4±54,1     | HLADR15+ | 17 | 960,4±44,7  |
| HLAB8-  | 78 | 909,2±66,3     | HLADR15- | 69 | 902,8±70,4  |
| HLAB12+ | 6  | 920,6±45,3     |          |    |             |
| HLAB12- | 80 | 961,7±65,1     |          |    |             |
| HLAB13+ | 23 | 930,4±74,2     |          |    |             |
| HLAB13- | 63 | 948,0±44,1     |          |    |             |

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными лиц, не имеющих в фенотипе данного антигена (\*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ )

Полученные данные свидетельствуют в пользу существования НЛА опосредованных механизмов, определяющих иммунореактивность организм в исследованной популяции людей.

### АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ПАРАМЕТРОВ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА С СОСТОЯНИЕМ СИСТЕМЫ ПОЛ-АОС

В настоящее время вопрос о характере и направленности изменений активности ферментов антирадикальной защиты при патологических проявлениях иммунорсактивности организма остается недостаточно



изученным. Как было указано в главе I литературного обзора, развитие «окислительного стресса» при различных патологических состояниях, проявляющихся дисфункцией иммунной системы, может быть связано с недостаточной емкостью АОС организма. Учитывая важную роль мембранной патологии в процессах иммуногенеза представляло интерес определить наличие параллелей между состоянием иммунной системы и показателями интенсивности ПОЛ и активности ферментов системы АРС. Возможное существование параллелизма между изучаемыми процессами позволило бы улучшить «метаболическую» диагностику на ранних, преморбидных этапах формирования патологического процесса и использовать выявленные взаимосвязи в качестве вспомогательных критериев диагностики снижения иммунореактивности организма.

В настоящей главе представлены результаты проведенного анализа параметров содержания одного из продуктов ПОЛ-МДА и активности ферментов АОС - КТ и СОД в сыворотке крови у практически здоровых жителей исследуемого региона в связи с состоянием Т, В - систем иммунитета и неспецифических факторов защиты. Как известно, по современным представлениям, супероксиддисмутаза (СОД) формирует первую, а каталаза (КАТ) - вторую линию антирадикальной защиты среди основных ферментов АОС животных тканей. В ходе проведенных исследований были получены следующие характеристики активности ПОЛ и функционирования ферментного звена АОС в обследованной популяции.

Содержание МДА в группе практически здоровых лиц составляло, в среднем,  $2,1 \pm 0,01$  нмоль/мл, а активность КТ и СОД находилась на уровне  $16,3 \pm 0,3$  мкат/л и  $1,3 \pm 0,04$  усл.Ед/мл соответственно. Проведенный сравнительный анализ состояния системы Пол-АОС в зависимости от принадлежности жителей к сельскому либо городскому региону, половому и возрастному составу позволил сделать вывод об отсутствии статистически значимых различий в сопоставляемых группах (рис. 6.1).

Однако, полученные данные свидетельствуют, что среди сельского населения, отличающегося по признаку трудопроизводства (хлопкоробы и работники легкой промышленности), имеются особенности в уровне активности фермента АОС-СОД (рис. 6.2). Так, указанный показатель в группе хлопкоробов оказался сниженным до  $1,1 \pm 0,05$  усл ед/мл, достоверно отличаясь от уровня характерного для работников фабрики ( $1,5 \pm 0,01$  усл.ед/мл,  $p < 0,05$ ). Указанная группа лиц, занимающихся хлопководством, как было уже показано в главе 4 «Результатов исследований» имела также и особенности в состоянии параметров иммунного статуса, что проявлялось достоверно выраженным увеличением значений функционального ИРИ.

Подобный параллелизм между активностью СОД и показателем ИРИ, по – видимому, можно интерпретировать как проявление эффективной иммунорегуляции и гибкого контроля функций иммунокомпетентных клеток на фоне метаболических расстройств, вызванных существенными сдвигами в системе антирадикальной защиты.

Для уточнения возможности использования значений параметров ПОЛ-АОС в качестве характеризующих некоторые промежуточные звенья в единой, всеобъемлющей системе функционирования иммунитета мы использовали следующие два подхода. С одной стороны, с целью выявить статистически значимые корреляционные зависимости между интенсивностью реакций ПОЛ-АОС и функционированием иммунной системы мы провели анализ взаимосвязи между всеми 15-ю исследованными показателями иммунного статуса в обследованной группе лиц с параметрами содержания МДА и активность КТ и СОД с другой стороны, нами была предпринята попытка оценить особенности процессов ПОЛ-АОС в группах лиц с различным НЛА-фенотипом.



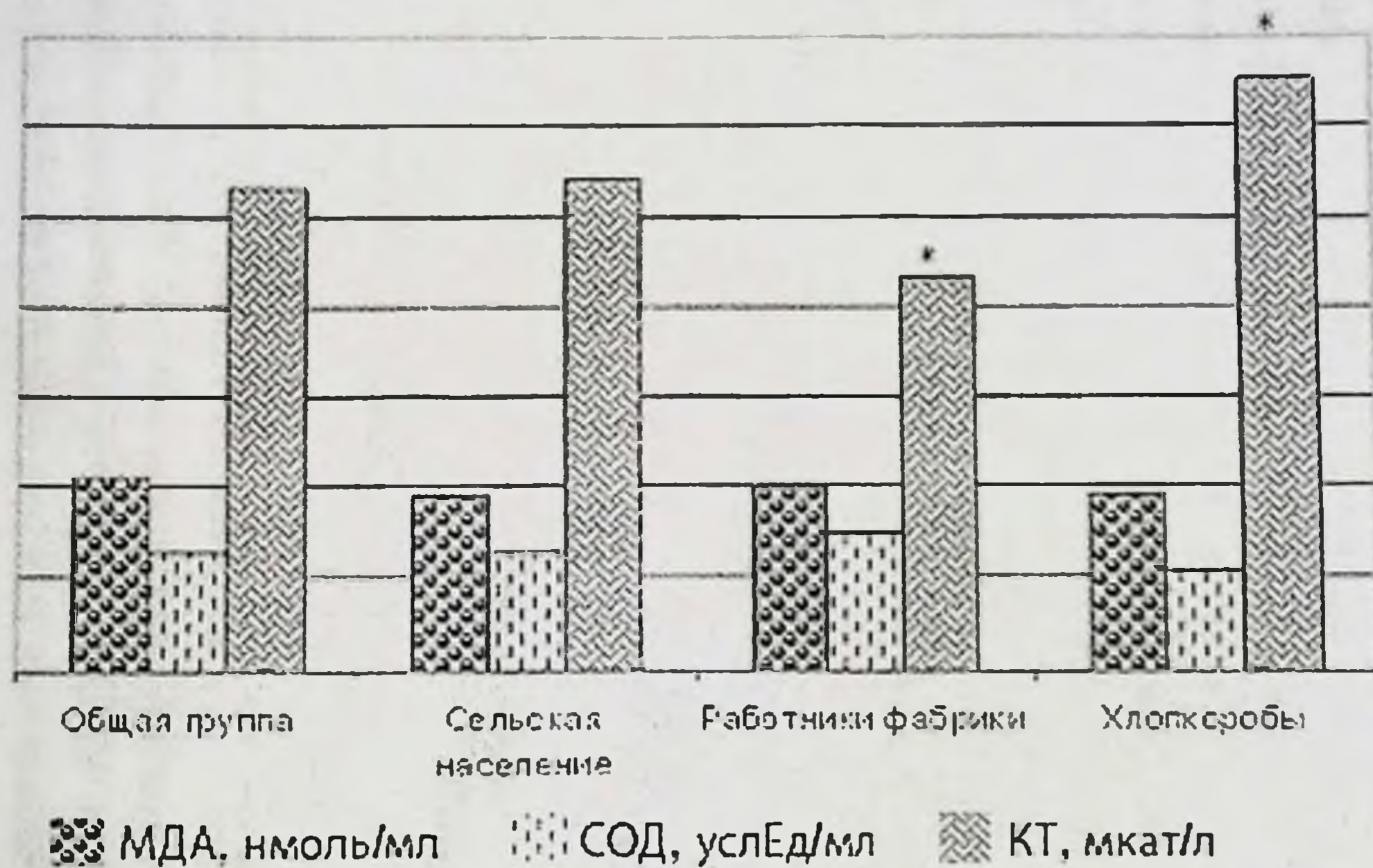


Рис. 6.2. Показатели системы ПОЛ-АОС у лиц сельского населения в зависимости от характера и условий труда

Примечание: \*  $P < 0,05$  в сравнении с работниками фабрики.

Проведенный корреляционный анализ показателей иммунного статуса в связи с параметрами ПОЛ-АОС у практически здоровых лиц в общей группе, в основном, не выявил статистически значимых зависимостей в данном случае. Исключением явилось наличие обратной корреляционной связи между содержанием сывороточного Ig класса М со значениями показателя МДА в общей выборке ( $r=-0,33$ ,  $P<0,01$ ).

Гораздо больше данных о существовании параллелей между особенностями иммунного статуса обследованных лиц с активностью показателей системы ПОЛ-АОС получено при детальном исследовании группы лиц, выделенных по половой, возрастной принадлежности, характеру труда. В этом плане среди всех других проанализированных групп выделилась отличающаяся регистрацией статистически значимых корреляционных связей указанных параметров группа лиц мужского пола в возрасте до 25 лет.

Так, по представленным в таблице 6.1 данным можно видеть, что содержание МДА в данной группе лиц имеет прямую корреляционную зависимость с уровнем сывороточных IgG ( $r=0,38$ ,  $P<0,05$ ) и обратную корреляцию - с относительным показателем циркулирующих в крови Т-лимфоцитов ( $r=0,52$ ,  $P<0,05$ ) и параметрами спонтанной миграции лейкоцитов периферической крови ( $r=-0,40$ ,  $P<0,01$ ).

Анализ активности СОД также демонстрирует наличие прямой связи с такими показателями иммунитета как относительное содержание циркулирующих в крови субпопуляции клеток CD16 и спонтанной миграции лейкоцитов периферической крови в группе лиц мужского пола в возрасте до 25 лет ( $r=0,61$ ,  $P<0,05$ .  $r=0,34$ ,  $P<0,05$  соответственно).



Таблица 6.1

Параметры системы ПОЛ-АОС Во взаимосвязи с показателями иммунного статуса у лиц мужского пола в возрасте от 17 до 25 лет

| Параметры ПОЛ-АОС | M±m      | Параметры иммунного статуса  | Коэффициент корреляция |
|-------------------|----------|------------------------------|------------------------|
| МДА нмоль/л       | 2,2±0,2  | IgG (M1%)<br>911,0±36,6      | 0,38 (*)               |
|                   |          | T лимфоциты (%)<br>56,1±0,74 | -0,52 (*)              |
|                   |          | СМЛ ПК (ед)<br>50,0±2,9      | -0,40 (**)             |
| СОД усл.ед/мл     | 1,4±0,1  | CD16 (%)<br>9,2±0,6          | 0,61 (*)               |
|                   |          | СМЛ ПК (ед)<br>50,0±2,9      | 0,34 (*)               |
| КТ мкат/л         | 16,2±0,5 | Сыв цитокины<br>0,9±0,05     | -0,45 (**)             |
|                   |          | ФУМ 1,2±0,02                 | -0,41 (*)              |
|                   |          | CD4/CD8 (%)<br>1,8±0,1       | 0,72 (**)              |

Примечание: \* - данные коэффициента корреляции между параметрами иммунного статуса и ПОЛ-АОС достоверны

Интересно, что в той же группе молодых мужчин выявлена прямая корреляция величины иммунорегуляторного индекса ( $r=0,72$ ,  $P<0,01$ ) и обратная - уровня сывороточных цитокинов и ФУМ с активностью каталазы ( $r=-0,45$ ,  $P<0,01$ ,  $r=-0,41$ ,  $P<0,05$  соответственно). Таким образом, можно сделать вывод, что при корреляционном анализе параметров иммунного статуса с активностью системы ПОЛ - АОС в группе мужчин до 25 лет

выявлена прямая связь содержания МДА с уровнем IgG и обратная - с содержанием Т лимфоцитов и СМЛ ПК. Активность СОД имела прямую корреляционную зависимость с содержанием клеток - киллеров в периферической крови, а также с интенсивностью СМЛ ГПК, тогда как активность каталазы была в прямой зависимости с показателями ИРИ и обратной - с ФУМ и содержанием сывороточных цитокинов.

Следует также отметить выявленные зависимости между изучаемыми показателями в группе работников фабрики (табл. 6.2)

Таблица 6.2

**Параметры ПОЛ-АОС во взаимосвязи с параметрами иммунного статуса у лиц сельского населения, работников фабрики**

| Параметры ПОЛ-АОС | M±m     | Параметры иммунного статуса | M±m       | Корреляция   |
|-------------------|---------|-----------------------------|-----------|--------------|
| МДА, нмоль/л      | 2,0±0,2 | СМЛ ПК (ед)                 | 49,4±1,7  | r=-0,45 (**) |
| СОД, усл.ед/мл    | 1,5±0,1 | IgM (мг%)                   | 122,8±3,8 | r=0,41(*)    |

Примечание: \* - данные коэффициента корреляции между параметрами иммунного статуса и ПОЛ-АОС достоверны (\* - P<0,05, \*\* P<0,01)

Так, по приведенным данным можно видеть, что в этой группе лиц, также как было описано в предыдущей группе, выявляется обратная корреляционная связь между уровнем МДА и СМЛ ПК (r=0,45, P<0,01). Помимо этого, имеется прямая корреляционная связь между активностью СОД и содержанием сывороточных IgM (r=0,41, P<0,05).

Следует отметить, что проведенный нами анализ подобных взаимосвязей у лиц женского пола в возрастном аспекте не выявил каких-либо корреляционных зависимостей между параметрами системы ПОЛ-АОС и иммунного гомеостаза, что, возможно, связано с гораздо более сложным и



динамичным взаимодействием исследуемых процессов на фоне ритмично изменяющегося спектра активности гормональных факторов в женском организме.

Как известно, эффективность иммунных процессов определяется метаболическими процессами, происходящими в клетках организма, одним из которых является процесс интенсивности ПОЛ-АОС. Углубляя знания о биологическом значении системы HLA, подчеркивая ее роль в качестве центрального генетического аппарата функционирования иммунной системы, в основе которой лежат клеточные феномены, представлялось интересным исследовать наличие взаимосвязи антигенов HLA с уровнем активности метаболических процессов, связанных с ПОЛ-АОС.

Мы провели анализ значений показателей МДА, СОД и КТ в сравнительном аспекте в группах лиц, различающихся по наличию либо отсутствию каждого из выявленных HLA антигенов класса А, В и DR. Полученные результаты указывают на то, что средние значения указанных параметров ПОЛ-АОС различались при сравнении их в подгруппах HLA-DR4+ позитивных и HLA-DR4- негативных лиц, а также HLA-B35+ и HLA-B35 - фенотипов.

Так, уровень МДА различался в группах HLA-DR4 - опозитных лиц, составляя более низкие значения среди антигенпозитивных индивидов ( $1,8 \pm 0,04$  в сравнении с  $2,5 \pm 0,02$  нмоль/л,  $P < 0,01$ ). У лиц, которые в фенотипе имели HLA антиген В35, отмечалась повышенная активность фермента СОД, в сравнении с лицами не имеющими в фенотипе данного антигена ( $1,8 \pm 0,05$  в сравнении с  $1,0 \pm 0,01$  услЕд/мл,  $P < 0,01$ , рис. 6.3).

Таким образом, результаты проведенного анализа, в целом, свидетельствуют о наличии особенностей состояния функционирования иммунокомпетентных клеток в связи с характером процессов ПОЛ-АОС в организме. Выявленные ассоциации содержания МДА и активности СОД с

определенными HLA-фенотипами, по-видимому, свидетельствуют о значимости процессов ПОЛ-АОС, как определенных звеньев, влияющих на уровень иммунорсактивности организма, в целом, посредством HLA-опосредованных генетических особенностей метаболизма, предопределяющих особенности функционирования ИКК.



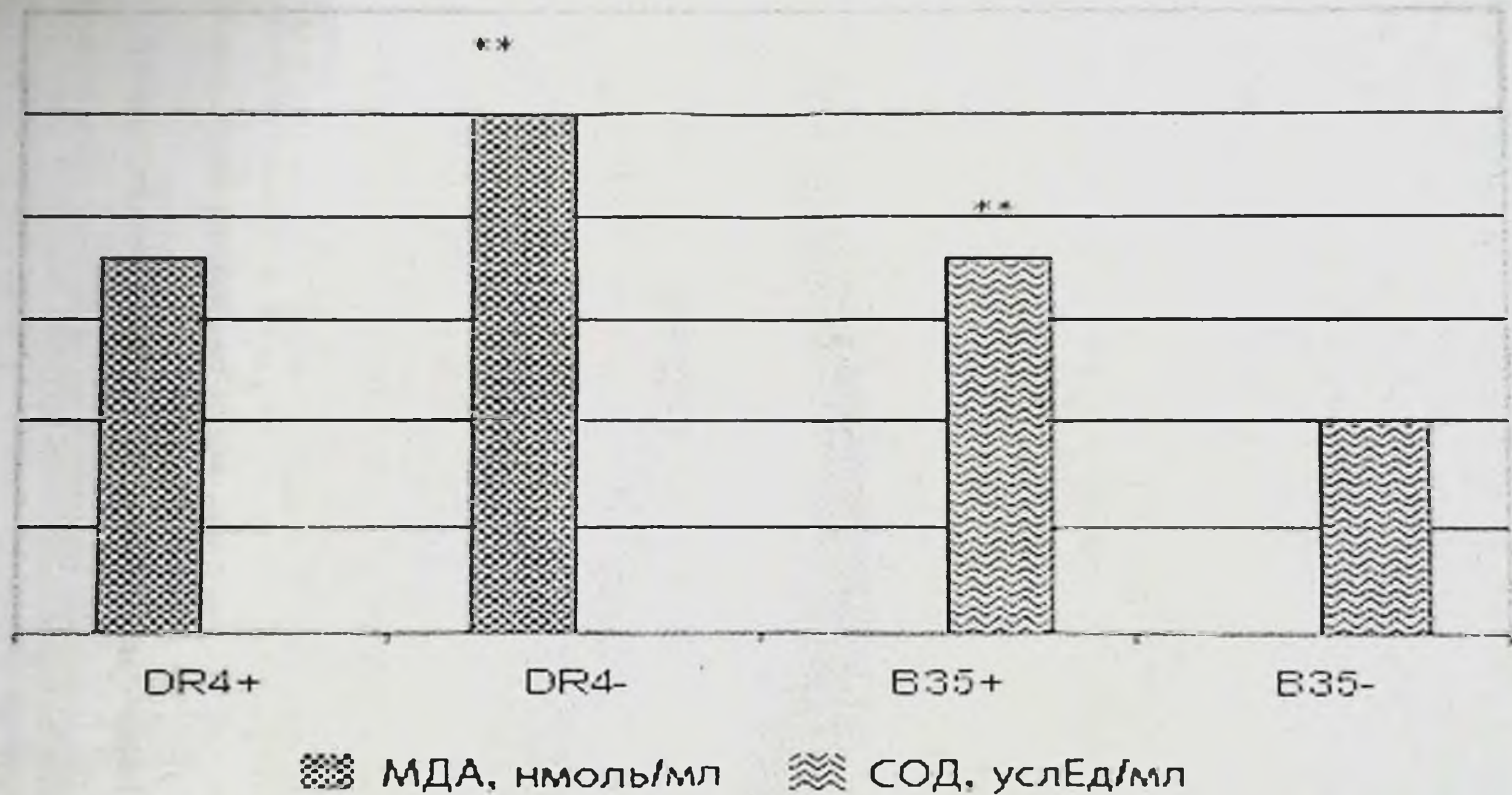


Рис. 6.3. HLA-фенотип и показатели системы ПОЛ-АОС в обследованной популяции.

Примечание: \*\* $P < 0,01$  в сравнении с HLA-антиген негативными лицами

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время во всем мире растет интерес к исследованию генетически детерминированных особенностей организации и функционального состояния иммунной системы, определяемых выраженностью и направленностью внутри и межсистемных связей и моделируемых влиянием факторов внешней среды и внутренних метаболических сдвигов. Хорошо известно, что особенностью иммунной системы является ее чрезвычайная динамичность. Накопленный к настоящему времени опыт диктует необходимость учета индивидуальных, наследственно обусловленных особенностей состояния иммунной системы, а не ограничиваться определением статических иммунологических показателей в популяции.

В большом количестве научных исследований, проведенных в 80-90 годы, было установлено, что показатели иммунной системы, как на индивидуальном, так и на популяционном уровне характеризуются вариабельностью, тем не менее, для многих регионов выведены «Нормоиммунограммы», обобщающие иммунный статус, характеризующий практически здоровое взрослое население.

По мнению академика Р. В. Петрова и результатам исследований сотрудников Института иммунологии МЗ РФ относительная стабильность иммунологического фона при незначительных колебаниях средних значений параметров иммунного статуса свидетельствует о нормальных адаптационных процессах в изучаемой популяции. И, напротив, крайне низкие и крайне высокие значения иммунологических параметров свидетельствуют о неблагоприятных процессах в изучаемой популяции, появлении отрицательных эффектов, сдвиг иммунофизиологических процессов в сторону иммунопатологических. Поэтому организация динамического слежения за иммунным статусом населения (проведение



мониторинга) является основой для исследования влияния антропогенных факторов на иммунную систему человека.

Различными авторами сообщалось, терен активный профиль гуморального звена при нормальных или несколько что для жителей Узбекистана харак сниженных показателях клеточного иммунитета (Хаитов Р. М., 1995). Проблема идентификации и оценки влияние на иммунный статус химических средств защиты растений (пестициды, фунгициды, акарициды и др.) стала проблемой неблагоприятной экологической обстановки во многих регионах Узбекистана [71].

Проведенные нами иммунологические исследования практически здорового населения, проживающего, в Самаркандской области, послужили основанием для разработки нормативных данных для данного региона. Для выявления особенностей иммунного статуса изученного контингента проведено сопоставление средних показателей с нормативными данными по Ташкентской области, которое показало вариабельность параметров иммунного статуса преимущественно в диапазоне нормативных отклонений в пределах  $M \pm 1,5$ . По сравнению с нормативами СНГ определяется некоторая клеточная и функциональная супрессия Т-клеточного иммунитета при нормальном функционировании гуморального и естественных факторов защиты.

Разработанные средние показатели иммунного статуса могут быть использованы в качестве нормативов при проведении иммунологических исследований в Самаркандском регионе. Объективная оценка влияния на иммунную систему любого экологического фактора должна включать в себя этап сравнительного анализа показателя иммунного статуса в зависимости от особенностей места проживания и трудоустройства. По полученным нами данным при сопоставлении параметров иммунореактивности города и села выявляется повышение Т клеточного иммунитета у городских жителей, тогда как для села характерно повышение гуморального звена и

функциональной активности Т-клеточного иммунитета (по КонА-индуцированной продукции ФУМ-Л и ФСМ-Л). В то же время у работников - хлопкоробов определяются такие особенности иммунитета, как повышение миграционной активности лейкоцитов и показателя иммунорегуляторного индекса.

Относительно повышенное состояние иммунитета у колхозников хлопкосеющего района, возможно, объясняется напряжением иммунной системы под влиянием пестицидов. Можно предположить, что низкий средний индекс в группе молодых мужчин свидетельствует о более спокойном состоянии иммунитета, тогда как в группе колхозников - наличие возбужденного состояния в результате воздействия малых доз пестицидов. Чтобы осветить эти возникшие вопросы, необходимо плановое проведение мониторинга по длительному наблюдению за популяцией в различные сезоны года.

Для практически здорового населения Самаркандской популяции характерна недостоверность отличия большинства параметров иммунного статуса между группами, и даже уровень параметров с достоверным отличием находились в диапазоне нормы ( $M \pm 1,5 \sigma$ ). При массовых иммунологических исследованиях по влиянию антропогенных факторов, согласно мнению ведущих иммунологов Р. В. Петрова, Р. М. Рузыбакиева, Р. М. Хантова и др. [60, 62, 63, 76, 84] следует учитывать две принципиальные особенности функционирования иммунной системы человека и животных: дискретность и мобильность.

Дискретность заключается в том, что иммунный ответ к каждому антигену кодируется своим геном, и каждый иммунный ответ является относительно независимым, генетически детерминированным процессом. Эта дискретность в основном связана с первой фазой иммунного ответа - распознаванием антигена. Другие стадии иммунного ответа, такие как активация, пролиферация и дифференцировка регулируются комплексом



цитокинов, синтезируемых Т-, В-лимфоцитами и макрофагами, которые в целом действуют неспецифически. Поэтому при развитии иммунного ответа к антигену или экзогенному воздействию иммунная система активируется в той или иной степени клетками разных клонов. В этом заключается сущность поликлональной активации иммунной системы, происходящей при развитии иммунного ответа. Результаты активации зависят как от особенности стимула так и генетических особенностей организма и в каждом конкретном случае решается самим организмом индивидуально.

Мобильность иммунной системы заключается в том, что все ее главные компоненты всегда находятся в активированном или рабочем состоянии. Определенный уровень активации является нормальным состоянием иммунной системы. В 1987 году академик Р. В. Петров сформировал концепцию иммунологических мобилей, сущность которой заключается в том, что под влиянием непрерывно поступающих в организм воздействий или возникающих в нем. иммунная система постоянно меняет свой облик, уровень своих составных частей. Поступивший стимул выводит из равновесия всю систему, которая после «возмущения» приходит в новое равновесное состояние. Поэтому иммунная система постоянно находится в так называемом динамическом равновесии, непрерывно меняясь.

В свете концепции иммунологических процессов решение вопроса о нормативных показателях иммунной системы усложняется. При влиянии антропогенных факторов (климато-географических особенностей, условий обитания и производства) становятся возможными такие ситуации, когда изменения в иммунной системе не ведут к возникновению патологических процессов, поскольку другие компоненты иммунной системы берут на себя функции измененных и нарушенных структур. Следует особо отметить, что все гистофизиологические процессы в иммунной системе, равно как и функция иммунокомпетентных клеток, имеют определенное метаболическое обеспечение, которое складывается из специфического и неспецифического

компонентов. К первому относятся метаболические пути, специфически запускающие процессы пролиферации, дифференцировки или апоптоза иммунокомпетентных клеток, а ко второму можно отнести все метаболические процессы, связанные с жизнеобеспечением клетки, которые являются необходимым условием нормального функционирования специфических метаболических систем, а следовательно, и обеспечение эффективного выполнения специфических функций иммунной системы.

Исследованиями последних лет установлено, что поддержание гомеостаза в организме во многом зависит от сбалансированной работы системы ПОЛ - АОС. ПОЛ является одним из важных показателей адаптационных реакций организма, а поддержание ПОЛ на определенном уровне обеспечивает АОС.

Как известно, в патологиях иммунной системы, связанной с процессами ПОЛ часто лежат нарушения клеточных рецепторов. В настоящее время накоплен фактический материал, свидетельствующий о критической роли ультрафиолетового облучения в развитии ряда патологических процессов организма [13, 33, 37, 43]. Процессы свободнорадикального окисления липидов в организме находятся под контролем антиоксидантных систем, обеспечивающих уровень перекисей липидов в пределах физиологических норм. Истощение антиоксидантной системы зависит от генетических факторов, ответственных за биосинтез компонентов АОС, что определяет существование видовых и индивидуальных особенностей состояния АОС.

Таким образом, особенности взаимодействия иммунной и антиоксидантной систем в условиях предъявляемого к ним напряжения под влиянием экстремальных климатических факторов аридной зоны могут служить показателями уровня адаптационных возможностей организма.



Проведенные нами исследования показали, что незначительное колебание перекисных продуктов в сторону повышения влияет на проявления гуморального иммунитета, в частности продукцию иммуноглобулина М. Чувствительным к действию МДА оказался один из факторов естественной резистентности - спонтанная миграция лимфоцитов у лиц, которые находятся под влиянием производственных факторов среды и у молодых мужчин. Возможно при стрессорных ситуациях, сопряженных с кратковременным подъемом АФК, наблюдается небольшое повышение ПОЛ, которое обеспечивает изменение проницаемости клеточных мембран рецепторов за счет влияния на конформацию белковых молекул. В этих условиях очень важна своевременная мобилизация АОЗ, которая участвует в снижении уровня реакционно способных соединений, препятствуя тем самым проявлению их токсического действия в тканях. Уровень активности АОС исследованных лиц свидетельствует о напряжении активации внутриклеточного фермента СОД, совместно с активацией гуморального иммунитета и ЕКК активности. Сам факт существования совокупности корреляционных связей между параметрами иммунитета и активностью ПОЛ-АОС указывает на объединение этих процессов в рамках определенных интегративных реакций целостной иммунной системы. Что касается тонких механизмов этого явления, то этот фрагмент работы следует рассматривать как попытку обоснования участия в нарушении иммунных процессов уровня ПОЛ-АОС в организме, что безусловно требует проверки в дальнейших научных исследованиях.

Следует отметить, что актуальность изучения иммунодефицитов человека в последние годы в значительной степени определяется успехами в области расшифровки их генетического кода. При этом исследования по изучению и установлению взаимосвязи между отдельными HLA - специфичностями и иммунным статусом являются одним из важных направлений современной иммунологии. Разработка этой проблемы связана,

в первую очередь, с успехами в развитии методологии серотипирования, требующей значительных усилий по созданию типизирующих панелей из многих сотен и тысяч сывороток человека, для обеспечения выявления отдельных специфичностей HLA.

В нашем исследовании использовались системы A, B, DR производства Санкт-Петербургского института гематологии и переливания крови МЗ РФ.

Следует отметить, что интенсивные исследования по характеристике HLA - генетического профиля различных этнических групп на территории бывшего СССР начались в 80-90 годы прошлого столетия [101]. Были проведены и популяционные исследования лиц узбекской национальности, проживающих в Ташкентской, Ферганской, Самаркандской областях Узбекистана [27, 28, 70, 101, 102, 111].

Проведенные в разное время эти исследования охватывали ограниченное с позиций сегодняшнего дня число тестируемых HLA - антигенов, в основном, класса I. Менее изучен HLA - полиморфизм класса II. Кроме того, как уже указывалось, исследования проводились в разных регионах Узбекистана и выявили различия в частотах HLA - аллелей, вероятно, свойственные населению конкретного региона. Поэтому мы посчитали целесообразным изучить распределение HLA - антигенов, генов и гаплотипов в здоровой узбекской популяции Самаркандской области с использованием возможно более полного набора типизирующих реагентов.

Более детальное изучение антигенов системы HLA показало, что данная популяция имеет своеобразные черты распределения HLA- антигенов класса I и II системы гистосовместимости. Ранее проведенные исследования [101-108] в конце прошлого столетия по изучению антигенов у здоровых лиц узбекской национальности, проживающих в Самаркандской области, показали, что в обследованной популяции наиболее часто встречающимися антигенами являлись A2, A3 и A9, что примерным доказательством является



и в нашей работе. Среди антигенов локуса в наиболее широко распространенным, согласно данным упомянутых авторов, был антиген HLA - B5, часто встречались также антигены HLA- B13, B35, а среди антигенов DR класса наиболее часто выявлялись HLA - DR4, DR5. Следует заметить, что в тех исследованиях всего по локусу А было выявлено 8 антигенов (A1, A2, A3, A9, A10, A11, Aw19, A28), по локусу В - 15 антигенов (B5, B7, B8, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B21, Bw22, B27, B35, B40) и по локусу DR-6 антигенов гистосовместимости (DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR7).

На сегодняшний день исследование антигенов в обследованной популяции позволило выявить уже 62 антигенов, из них по локусу А было выявлено 18 – антигенов, по локусу В-30 и по локусу DR - 14 антигенов. Самый высокий процент невыявленных, неидентифицированных аллелей приходился на locus В. что может являться предметом для дальнейшего изучения. Полученные в настоящем исследовании данные показывают, что в узбекской популяции Самаркандской области встречаются с различной частотой все исследованные HLA-антигены. Характерными HLA - антигенами для обследованной популяции оказались A2, A9, A10 и A19, B5, B7, B13, DR1, DR2, DR7, DR9 и DR15. Наиболее полно спектр возможного разнообразия аллелей представлен в локусах А и DR, судя по низкой частоте blank-аллеля в этих локусах (соответственно 0,0930 и 0,0419). Несколько выше эта величина в В локусе (0,1624).

Особенностью обследованной популяции является повышенная частота HLA-антигена B13 (26,74%). Таким образом, по характеру распределения HLA-антигенов обследованная популяция имеет общие черты как с европеоидами, так и с монголоидами, а также имеет индивидуальные черты. Результаты исследования могут служить основой для изучения связи HLA-антигенов с заболеваниями в данной популяции.

Как известно, HLA-гаплотипы, являются более индивидуальной характеристикой HLA-генетического профиля популяции, чем частоты HLA

антигенов. Для обследованной популяции характерными гаплотипами оказались, A2-B13, A19-DR4, A9-B35, A30-B13. В этих же гаплотипах отмечаются наибольшие величины неравновесного сцепления аллелей.

В последние годы стало известно, что полиморфизм системы HLA, помимо установленного межрасового и межэтнического различия, имеет и внутриэтнические различия. Таким образом, ясно, что полиморфизм системы HLA, характерный для каждой конкретной группы населения, оказывает существенное влияние на биологическую стабильность данной группы.

Исследование различия показателей HLA-антигенов между городским и сельским населением показали, что для городского региона характерным было повышение распределения HLA-антигенов: A9, A19 и DR4. Сравнительная характеристика половых различий показала, что частота HLA-антигенов A32, B14, B49 и DR4 была несколько выше в группах лиц мужского пола обследованной популяции.

Как уже указывалось, исследование механизмов генетического контроля иммунного ответа в организме человека имеет принципиальное значение как с позиций углубления представлений о биологической роли HLA (2,88,89), так и понимания процессов функционирования иммунной системы. С целью определения HLA-маркеров определенного уровня иммуноре-активности в данной популяции мы исследовали различия в средних значениях ряда параметров иммунного статуса в зависимости от HLA - фенотипа обследованных лиц. Обнаруженные ассоциации между иммунными параметрами и антигенами HLA свидетельствуют о наличии HLA - опосредованных генетических механизмов контроля иммунного гомеостаза, как по уровню количественного состава иммунокомпетентных клеток, так и по активности гуморального иммунитета.

Полученные нами данные позволили показать, что в обследованной популяции с антигенами системы HLA II класса ассоциировали параметры



содержания в крови пула CD3+, CD16+ клеток, а содержание в сыворотке крови Ig классов M и G было связано с HLA антигенами I класса. Поскольку повышенные или сниженные уровни исследованных параметров связаны с наличием конкретных HLA - антигенов в фенотипе здоровых лиц, данные HLA - антигены могут служить маркерами особенностей иммунной системы, способствующих или препятствующих развитию иммунного ответа на антигенное воздействие, маркерами, позволяющими прогнозировать индивидуальные черты иммунореактивности человека, возможные пути ее нарушений, приводящих к патологии.

Результаты проведенных в последнее десятилетие исследований по выявлению HLA -генетических маркеров предрасположенности к заболеваниям в узбекской популяции [70, 71] позволяют полагать, что наиболее вероятной основой связи HLA - генотипа с заболеваниями могут быть HLA - опосредованные механизмы генетического контроля состояния иммунокомпетентных клеток у отдельного индивида.

В работе Н. М. Хаитовой по исследованию роли иммунологических механизмов в реализации HLA - ассоциированной генетической предрасположенности к хронической неспецифической бронхолегочной патологии было показано, что в узбекской популяции HLA- антигены В8 и В35 являются генетическими маркерами высокой активности пула ЕКК, тогда как присутствие в фенотипе А1 было связано с угнетением этой субпопуляции клеток, а антиген В7 - маркер высокой функциональной активности неспецифических КонА-индуцированных Т-супрессоров у здоровых лиц, при этом предрасположенность к возникновению хронического бронхита ассоциировала с антигенами В21 и В35.

В нашем исследовании, как показано выше, было выявлено, что с установленным для изученной популяции людей узбекской национальности маркером риска развития хронического бронхита (антиген HLA-В35) ассоциирует такая особенность иммунного статуса индивидов, как

сниженное количество сывороточных иммуноглобулинов М и G. То есть полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях развития хронического воспалительного поражения бронхов HLA - опосредованные генетические механизмы формирования специфического типа гуморальных иммунных реакций могут являться одним из важных звеньев патогенеза заболевания.

Интересно, что при таком заболевании как инсулинозависимый сахарный диабет I типа, наличие этого антигена (HLA-B35) в фенотипе лиц узбекской национальности определяло протективный эффект [71], то есть тенденция влияния данного HLA -антигена на многие количественные и функциональные показатели иммунного статуса и, таким образом, вовлеченность в патогенез различных заболеваний подтверждаются исследованиями Ю. И. Афанасьева [9]. Этим автором установлено, что иммуногенетический маркер ревматического вирусного миокардита у местного населения Самаркандской области - HLA - B35 - ассоциируется с ярко выраженными признаками заболевания и отсутствием эффекта проводимой терапии, то есть, по-видимому, обнаруженные взаимосвязи между показателями иммунного статуса и маркерными HLA антигенами в исследованной популяции могут расцениваться как свидетельство HLA - генетической регуляции иммунного статуса, как количественного так и функциональных особенностей, способствующих либо препятствующих развитию иммунного ответа на антигенное воздействие.

В последнее время появляются все больше работ, в которых авторы приходят к заключению о том, что многообразные взаимосвязи между параметрами иммунитета, одновременно включающие в себя весь комплекс характеристик, более полно отражают реально протекающие иммунные процессы [20, 42]. В этом плане также представляет интерес изучение влияния какого-то одного или нескольких факторов - детерминаторов на многообразные внешние параметры иммунитета. Полученные нами данные о



взаимосвязи параметров иммунитета с некоторыми характеристиками системы Пол -АОС явились основой для проверки предположения о возможной вовлеченности HLA - ассоциированных процессов в поддержании окислительного гомеостаза в организме.

Полученные данные о наличии ассоциации HLA - антигенов с определенным уровнем ПОЛ-МДА и активности фермента АОС - СОД интересны тем, что выявленные взаимосвязи регистрировались именно по отношению к тем антигенам, в отношении которых установлена их роль как маркеров иммунореактивности организма. Так, фенотипы с антигенами DR4, которые были связаны со сниженным уровнем Е-РОК, одновременно проявляли ассоциацию с пониженным содержанием МДА.

Наличие в фенотипе антигена HLA-B35, о роли которого в иммунных реакциях подробно говорилось выше, ассоциировало с увеличением активности СОД, являющейся одним из важнейших звеньев антиоксидантной системы. По-видимому, следует согласиться с мнением авторов [59] о том, что развитие окислительного стресса при различных патологических состояниях, проявляющихся дисфункцией иммунной системы, может быть связано с недостаточной емкостью АОС организма. Указанные авторы, отмечая прямую корреляционную зависимость между интенсивностью реакций СРО, воспаления и функционированием иммунной системы при сахарном диабете, рекомендуют в качестве патогенетической терапии использование препаратов с антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. Полученные нами данные еще раз подтверждают тот факт, что проблема реализации и регуляции функции клеток иммунной системы через клеточные взаимодействия остается одной из центральных в современной иммунологии и при ее разработке могут быть обнаружены ранее неизвестные функции иммуноцитов, выявлены новые сведения о механизмах клеточных взаимодействий.

## ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л. П., Хаитов Р. М. Молекулярная генетика системы HLA //Int. J. Immunorehab. - 1996. -№26. - С. 59-65.
2. Алексеев Л. П., Хаитов Р. М., Сечкин А. В. HLA и медицина //Соврем. пробл. аллергол. иммунол. и иммунофармакологии». Тез. докл. 4 конгресса РААКИ. -Москва, 2001. - С. 240-260.
3. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. - 1988. - №2. - С. 41-43.
4. Аташова К. К., Махмудов М. А., Каримов М. Ш. Прогнозирование анемии беременных по показателям процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в крови и изменение состояния плода /Теоритическая и клиническая медицина. - 2001.-№2. - С. 94-96.
5. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета //Проблемы эндокринологии - 2000. -Т. 46. -№6. -С. 29-34.
6. Болдырев А. А., Котелевцев С. В., Ланио М., Альварес К. И., Перес П. //Введение в биомембранологию. -Изд. М. Ун-т. -1990. - 206 с.
7. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран //Биофизика. -1987. -Т. 32. -№5. -С. 830-844.
8. Гариб Ф. Ю., Гариб В. Ф., Ризопулу А. П. Способ определения субпопуляций лимфоцитов. ПП №2426 РУз Расмий ахборотнома. -Т.-1995. №1. -С. 90.
9. Гариб Ф. Ю. Иммунозависимость заболеваний и принципы иммунокоррекции //Инф. иммунитет и фармакология. -2002. - №1-2. -С. 22-27.
10. Гельфгат Е. Л., Михасенко Т. В., Останин А. А., Черных Е. Р., Коненков В. И. Обоснование применения интегративных показателей при оценке воздействия на иммунную систему человека экологических факторов //Аллергология и иммунология. -2002. -ТОМ 3. -№2. -С. 244 - 254.



11. Дубинина Е. Е. Шугалей И. В. Окислительная модификация белков //Успехи современной биологии. -1993. -Т. 113. -№1. -С. 71-81.
12. Журкин А. Т., Серова Л. Д., Дубинина Е. Е., Гундалах А. И. Активность супероксиддисмутазы в эритроцитах крови и антигены системы HLA (локусы А и В) у больных вирусным гепатитом //Иммунология. 1986. -№6. -С. 73-75.
13. Идентификация лимфоцитов и их субпопуляций с помощью моноклональных антител к их поверхностным дифференцировочным антигенам //Пинегин Б. В. Симонова А. В. Козырева О. В., Арширова С.С./В кн. Хаитова Р. М., Истамова М. И., Пинегина Б. В. «Экологическая иммунология». - М. -1995. -С. 162-177.
14. Исследование системы HLA узбекского населения Ферганской долины. HLA антигены, гены и гаплотипы узбекской популяции в связи с ее этногенезом Удина И. Г., Рычков Ю. Г., Милленко А. Ф. -Генетика. 1985. -Т.XXI.. -№1. -С. 161-167.
15. Исхаков А. Т., Прохорова Р. С., Коконкова Л. Н. Распределение антигенов I класса HLA в узбекской популяции // Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии.: Сбор. науч. труд. -Т. - 1993. -С. 6-8.
16. Исхаков А. Т., Рахимова Д. А. Биологическая организация HLA системы //Мед. журн. Узбекистана. -1993. -№3. -С. 67-70.
17. Камалов З. С., Аршинова Т. У., Маджидов А. В. Функциональная активность естественных киллеров и продукция интерлейкинов 1 и 2 у жителей узр. //Иммунология. -2000. -№6. -С. 51-53.
18. Капралов А. А., Петрова Г. В., Донченко Г. В. Физикохимические свойства и биологическая роль токоферолсвязывающих белков //Успехи совр. Биологии. -1993. -№3.-Т. 103. -С. 312-313.
19. Кення М. В. Лукаш А. И. Гуськов Е. П. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе //Успехи сов. биологии. 1993. -Т. 113. -№4. С. 456-470.
20. Климова С. В. Пинегин Б. В. Кулаков А. В. Комарова И. А. Особенности гуморального антибактериального иммунитета у часто и длительно болеющих людей //Иммунология. -1997. -№3. -С. 50-52.

21. Коненков В. И. Медицинская и экологическая иммуногенетика. Иммуногенетические методы исследования //И. -1999. -С. 16-47.
22. Корнева Е. А. Иммунофизиология-истoki и современные аспекты развития // Аллергия, астма и клин, иммунология. -2000. -№8. -С. 36-42.
23. Лебедев К. А., Ломякина И. Д. Иммунограмма в клинической практике. -М. -Наука. -1990. -224 с.
24. Мавекова И. Д., Аветисова Н. Л., Лунцова Л. Г. Клинико лабораторные тесты в оценке функционального состояния человека в условиях жаркого климата //Клин. лаб. диаг-ка. -1997. -№5. -С. 82.
25. Меншикова Е. Б., Зенков Н. К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов //Успехи совр. биологии. -1993. -Т. 113. -№4. -С. 442-455.
26. Метод определения активности каталазы /Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. //Лаб. дело. -1988. -№1. -С. 16-19.
27. Методические рекомендации по оценке иммунного статуса человека //В кн. Хантова Р. М., Истамова М. И., Пинегина В. В. /Экологическая иммунология. -М.-1995. -С. 106-146.
28. Миркамалова Л. И. Миграционная активность лейкоцитов и лимфокины, регулирующие их миграцию при некоторых патологических состояниях. Клинико-экспериментальное исследование канд. биол. наук. -Т. -1996. -22 с. //Автореф. дис...
29. Миркамалова Л. И., Ризаев М. Н., Арипова Т. У., Козимова Г. В. Гиперчувствительность замедленного типа при неспецифических заболеваниях легких по данным реакции торможения миграции лейкоцитов //Мед. жур-л. Узр. -1992. -№7. -С. 34-38.
30. Мхитарян В. Г., Бадалян Г. Е. Метод определения активности супероксиддисмутазы //Экспер, и клин. мед. -1973. -№6. -С. 7-11.
31. Нагаев Б. С., Абидов А. К., Иванов М. Р. Показатели ПОЛ и свободнорадикального окисления больных острыми вирусными гепатитами //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -2002. -Том 134. №12. -С. 645 - 646.
32. Нажмутдинова Д. К. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при экспериментальном аллоксановом диабете и пути ее фармакологической коррекции //Теоритическая и клиническая мед. -2001.-№2. -С. 13-16.



33. Наумов Ю. Н., Коненков В. И., Алексеев Л. П. Структура генов и антигенов главного комплекса гистосовместимости человека I и II класса //Иммунология. -1994. -№2. -С. 2-8.
34. Недосугова Л. В., Ланкин В. З., Балаболкин М. И., Коновалова Г. Г., Лисина М. О., Антонова К. В., Тихадзе А. К., Беленков Ю. Н. Взаимосвязь между компенсацией углеводного обмена и выраженностью проявлений окислительного стресса при сахарном диабете II типа //Бюлл. exper. - Биол-и и мед. -2003.-Т. 136. -№8. -С. 152-155.
35. Несмеянов В. А. Цитокины иммунной системы //В кн.: Белки иммунной системы. -М. -1997.-С. 79-120.
36. Новиков Д. К., Новикова В. И. Оценка иммунного статуса //М. 1996. -280 с.
37. Новиков Д. К., Новикова В. И., Новиков П. Д. Основы иммунокоррекции //В.-1998. -104 с.
38. Новоселова Е. Г., Макара В. Р., Семилетова Н. В., Галибина И. В. Вакулова Л. А., Фесенко Е. Е. Участие антиоксидантов в регуляции клеточного иммунитета //Иммунология. -1998. -№4. -С. 33-37.
39. Павлюченко И. И., Басов А. А., Орлова С. В., Быков И. М. Изменение активности ферментов антирадикальной защиты как прогностический критерий развития и прогрессирования сахарного диабета //П выпуск «Физиология и патология иммунной системы». -2004. -Том 6. -№1. С. 14-19.
40. Петров Р. В. Вклад иммунологии в развитии медикобиологических дисциплин //Иммунология.-1999.-№1.-С. 4-9.
41. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммунодиагностика иммунодефицитов //Иммунология. -1997. -№4. -С. 4-7.
42. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Орадовская И. В., Еремина О. Ф., Саидов М. З. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях. Методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения (Разработ, сотр. инс. иммун. МЗ РФ) //Иммунология. -1992. -№6 -С. 51-62.
43. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Черноусов А. Д. Донозологическая диагностика нарушенной иммунной системы //Иммунология. -1995. -№02. -С. 4-5.

44. Петухов В. И. Активные формы кислорода в прогрессировании хронического миелолейкоза: перспективы применения натуральных антиоксидантов //Терапевтический архив. -2000. - №8. -С. 64-68.
45. Пинегин Б. В. Современные проблемы иммунодиагностики и иммунотерапии //1-ый Нац. Конгресс Росс. асс. аллергологов и клинических иммунологов «Соврем. проб. аллергологов, клин. иммунологов и иммунофармакологов». -Сб. трудов.-М.-28-31 январь. -1997. -С. 145-152.
46. Прохорова Р. С., Исхаков А. Т. Распределение генов II класса у лиц узбекской национальности, проживающих в г.Ташкенте и Ташкентской области //Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии.: Сборник науч. тр. -1994. -Т. 6. -Т. -С. 209-213.
47. Рахимова Д. А., Миркамалова Л. И., Яздовский В. В. Взаимосвязь параметров иммунного статуса с HLA-фенотипом у больных инсулин зависимым сахарным диабетом в узбекской популяции Теоритическая и кл-ая мед. -2001. -№2. -С. 54-59.
48. Рузыбакиев Р. М. Иммунодефицитные состояния при хронических интоксикациях пестицидами и проблема их коррекции.: Дис... д-ра мед. наук. -Т. -1987. -313 с.
49. Северин Е. С. Биохимические основы патологических процессов //М. мед., учебное пособие. -2000. -304 с.
50. Сепиашвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы //М.мед. -Здоровье. -2003. -239 с.
51. Сепиашвили Р. И. Физиология функциональной системы иммунного гомеостаза //Int. J. Immunorehab. -2003-Том 5. -№1. - С.5-16.
52. Сидорова Е. В. Субпопуляции В-лимфоцитов и их функциональная роль //Успехи соврем. биол. -2002. -Том 122. - №5. -С. 467-479.
53. Синицкая Н. С., Хавинсон В. Х. Роль пептидов в свободнорадикальном окислении и старении организма //Успехи соврем. биологии. 2002. -ТОМ 122. -№6. -С. 557-568.
54. Способ определения функциональной активности клеточного звена иммунитета //Даст. патент №2704. Ихтиорор приоритети 04. 11. 1994. /Авт. Миркамалова Л. И., Маджидов А. В., Рузыбакиев Р. М., Арипова Т. У.



55. Тотолян А. А., Фрейшлин И. С. Клетки иммунной системы //СПб.: Наука. -2000. -231 с.
56. Тугушева Ф. А. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. Часть I //Нефрология. -2001.- №1. -Том 5. -С. 19-27.
57. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях //М.-Мир.-1975. -245 с.
58. Фонталли Л. Н. Происхождение антигенраспознающей иммунной системы позвоночных. Молекулярно-биологические аспекты Иммунология. -1998. -№5.-С. 33-44.
59. Хаитов Р. М. Взаимодействие клеток иммунной системы: физиологические и медицинские аспекты иммунитета //Аллергия, астма и кл. иммунология. -1999. -№1. -С. 6-20.
60. Хаитов Р. М. Миграция клеток иммунной системы: физиология иммунитета в контексте современных данных //Сб. совр. проблемы аллергол., иммунологии и иммунофармакологии. -М. -IV Конгресс РААКИ. - м. -2002.-С. 9-28.
61. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы //Мед. -2001. - 221с.
62. Хаитов Р. М., Алексеев Л. П. Геномика главного комплекса гистосовместимости: клинические аспекты //Сб. совр. проб. аллергол., иммунологии и иммунофармакологии. V конгресс РААКИ. -М.-2002. -С.9-28.
63. Хаитов Р. М., Алексеев Л. П., Дедов И. И., Сечкин А. В. Достижения иммуногенетики-мед. //Иммунология. -1999.-№ 3. - С. 9-15.
64. Хаитов Р. М., Алексеев Л. П., Хаитова Н. М., Яздовский В. В. Иммуногенетический профиль узбекской популяции //Иммунология. -1990. - №5.-С. 12-14.
65. Хаитов Р. М., Алексеев Л. П., Яздовский В. В. Ассоциированный с HLA генетический контроль некоторых показателей иммунореактивности в норме и патологии //Методологические аспекты современной иммунологии. -Н. -1991.-С. 117-129
66. Хаитова Н. М. Роль HLA-генетического контроля в патогенезе хронических неспецифических заболеваний легких /Автореф. дисс... док. мед. наук. -К.-1990.

67. Хаитова Н. М. Алексеев Л. П. Язловский В. В., Полунин В. В. HLA и некоторые показатели иммунореактивности у здоровых лиц узбекской национальности //Иммунология.-1988.-№2. -С. 63-66
68. Черелсеев А. Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностической лаборатории Клини. лаб. диаг-ка. -1999. - №6. -С. 138-142.
69. Черешнев В. А., Кеворков Н. В., Бахметьев Б. А., Ширшев С. В., Осипенко А. В., Раев М. Б. Ширшева И. В. Физиология иммунной системы и экология //Иммунология. -2001. -№3. -С. 12-18.
70. Черешнев В. А., Юшков Б. Г., Климин В. Г., Лебедев Е. В. Иммунофизиология. -Екатеринбург.: УрОРАИ. -2002.-258 с.
71. Шакиров Д. Ф. Свободнорадикальное перекисное окисление липидов у работников нефтеперерабатывающей промышленности //Кл-ая лаб. диаг-ка. -2001. -№ 6. -С. 14-17.
72. Яздовский В. В. Генетическая регуляция иммунного статуса, как механизм связи HLA с заболеваниями //Автореф. дисс... докт. мед. наук. М.-1995. -38 с.
73. Яздовский В. В., Алексеев Л. П., Земсков В. М., Воронин А. В., Дмитриева Н. Г. Связь параметров иммунного статуса С HLA-фенотипом у здоровых лиц русской национальности //Иммунология. -1998. -№3. --С. 20-24.
74. Яздовский В. В., Воронин А. П., Алексеев Л. П. HLA генетический профиль русской популяции //Иммунология. -1996. -№2. - С. 30-31.
75. Яздовский В. В., Расулева Н. Б., Дмитриева Н. Г., Кадырова Р. HLA-маркеры и особенности иммунного статуса в узбекской популяции //Теор. и клин. мед. -2001. -№1.-С. 69-75.
76. Ярилин А. А. Основы иммунологии.: Учеб. - М. -Мед. -1999. - 608 с.
77. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии //Иммунология. -1997. -№5.-С. 7.
78. Accola R. S., Adorini L., Sartoris S. et al. Activation and function of CD4 + T-cell subsets // Immunol. Rev. - 1991.- №123.-P. 5- 22.



79. Akdis M., Klunkel S., Schliz M., Blaser K., Akdis C.A. Expression of CLA on human CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> Th2 cells. //Eur. Immunol. - 2000. - Vol. 30. - P. 3533-3541.
80. Arai K., Lee F., Miyajima F. et al. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. // Ann. Rev. Immunol. - 1990. - Vol. 59. - P. 733-802.
81. Bahram S., Bresnahan M., Geraghty D.E., Spics T. A second lineage of mammalian Major Histocompatibility Complex class I genes. //Pros. Nat. Acad. Sci. 1994. Vol. 91 - P. 6259-6263.
82. 84. Bauer S., Groh V., Wu J., Steinle A., Philips JH., Lanier LL., Spics T. Activation of NK cells ad T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. Science. 285: 727-729, 1999.
83. 85. Baur M.P., Neugbauer M., Albert E.D. Reference tables of two locus haplotype frequencies for all MHC marker loci //Histocompatibility Testing 1984/Eds. E.D.
84. 86. Bazan J.F. Unraveling the structure of IL-2.//Sciense.-1992, Vol257.- P.410.
85. 87. Bodmer J.G., Marsh S.G.,Albert E.D. et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1991 //Vox Sang. - 1992. - Vol. 63. - P. 142-157.
86. 88. Bodmer J.G.,Marsh S.G.E., Albert E.D. et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1994 // Tissue Antigens. - 1994. - Vol. 44. - P. 1-18.
87. 89. Bodmer W. HLA Polymorphism: Origin and Maintenanse. // In: HLA 1997, P. 309-316.
88. 90. Born W., Cady C., Jones-Carson J., Mukasa A., Lahn M., O Brien R. Immunoregulatory functions of yo T cells. // Adv. Immunol. - 1999. - Vol. 71.-P. 77-144.
89. 91. Brodsky F.M., Lem L., Bresnahan P.A. Antigen Processing and Presentation //Tissue Antigens. -1996.- Vol.47.6.-P.464-471.
90. 92. Cox NJ, Wapelhorst B, Morrison VA, Johnson L. Pinchuk L, Spielman RS, Todd JA, Concannon P. Seven region of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis to 767 multiplex families. Am. J. Hum. Jenet. -2001.- Vol. 69. - P. 820-860.
91. 93. Campbell R.D., Trowsdale J. Map of the human MHC // Immunol. Today.-1993. - Vol. 14. - P. 349-352.

92. 94. De Vries R.R.P. An immunogenetic view of delayed type hypersensitivity // *Tubercle*. - 1991.- Vol. 72. - P. 161-167.
93. 95. George a.J.T., Davis L.S., Gur H., et al. Accessory cell signals involved in T-cell activation // *Immunol. Rev.* - 1990. - Vol. 117.-P. 5-66.
94. 96. Germain R.N. MHC-dependent antigen processing and peptide presentation providing ligands for T-lymphocyte activation//*Cell*.- 1994. Vol.76.-P.287-299.
95. 97. Gorda J.C. Structural analysis of class II Major Histocompatibility Complex proteins // *Crit.Rev.Immunol.* 1992. - Vol. 11. - P. 305-335.
96. 98. La Fan, Y Ge, ZH Guj, FJ Yao, JQ Yang, LD Xu. Polymorphism of MICA exon 5 microsatellite in three Chinese populations. XIII International Congress of histocompatibility and immunogenetics, Seattle WA, USA 18-22 May 2002.- Vol. 59.- No 2. - P.114
97. 99. Lechler R. The roles of class I and II molecules of the major histocompatibility complex in T-cell immunity // *HLA and Disease* /Ed.R.Lechler - London, 1994. - P. 49-72.
98. 100. Lombardi ML., Luongo V., Curci A., Errico S., Parno F., de Angelis F., Bonelli P., Pirozzi G.. HLA allelic and haplotype loss in human melanoma and derived cell lines. *European Journal of Immunogenetics*, 16<sup>th</sup> European Histocompatibility Conference Abstracts. Vol. 29, 2, April 2002. P.143.
99. 101. Marsh S.G.E. Nomenclature for factors of the HLA system, update January 1995 // *Tissue Antigens*.- 1995. - Vol. 45. - P. 220-222.
100. 102. Mc Devitt H. Ir genes towards the year 2000 // *Res.Immunol.* - 1991. Vol. 142. - P. 509-513.
101. 103. Moller G. The B-cell antigen receptor complex. // *Immunol. Rev.* -1993.- Vol. 132.-P. 1-206.
102. 104. Morio T., Gcha R.S., Chatila T.A. Engagement of MHC class II molecules by staphylococcal superantigens activates src- type protein kinases // *Eur. J. Immunol.* - 1994. - Vol. 24. - P. 651-658.
103. 105. Nichimura Y., Kamikawaji N.,Fuyisawa K., et al. Genetic control of immune response and disease susceptibility by the HLA-DQ gene // *Res. Immunol.* 1991.- Vol. 142. - P. 459-446.
104. 106. Nishimura J., Thorsby E., Ronningen K.S. et al. General organization and overview of the disease component // *HLA 1991/*



- Eds.K.Tsuji, M.Aizawa, T.Sasazuki. - Oxford, 1992. - Vol. I. P. 693-700.
105. 107. Olavson M.G., Thomson W., Cheng J. et al. Characterization of novel gene G1 in the human MHC class III region. In:HLA 1991 (Eds K.Tsuji, M.Aizawa, T.Sasazuki). Oxford University Press. - 1992. - P. 190 - 192.
106. 108. O'Brien M., Dausset J., Carosella E.D., Moreau Ph. HLA-G is a possible candidate gene in genetic susceptibility to pre-eclampsia. Tissue anti gens, XIII International Congress of histocompatibility and immunogenetics, Seattle WA, USA 18-22 May 2002. (59) Suppl.No:2, P. 62. 2002.
107. 109. Omar M.A.K., Hammond M.G., Desai R.K. et al. HLA class I and II antigens in south African blacks with Graves disease. //Clin. Immunol. Immunopath. - 1990. - Vol. 54. - P. 98-102.
108. Parker D.C. T-cell dependent B-cell activation. //Ann. Rev. Immunol. - 1993.- Vol. 11. - P. 331-340.
109. Radley E., Alderton R.P., Kelly A. et al. Genomic organization of HLA-DMA and HLA-DMB:comparison of the gene organization of all 6 class II families in the human histocompatibility complex. //J. Biol. Chem. - 1994. Vol. 269.-P. 18834-18838.
110. Reddy P.S., Corley R.B. The contribution of ER quality control to biologic functions of secretory IgM. //Immunol. Today, -1999. - Vol. 20.-P. 582-587.
111. Reiner S.L., Seder R.A. T helper cell differentiation in immune response. //Curr. Opin. Immunol. - 1995.- Vol.7.-P. 39-46.
112. Riley E., Olerup O. HLA polymorphisms and evolution //Immunol.Today.-1992. Vol.13. - P. 333-335.
113. Ronningen K.S., Spurkland A., Tait B.D. et al. HLA class II associations in insulindependent diabetes mellitus among Blacks, Caucosoids and Japanenes //HLA 1991/ Eds.K.Tsuji, M.Aizawa, T.Sasazuki. - Oxford, 1992. - Vol. I P. 713-722.
114. Sageshima N, Ishitani A, Omura M, Hatake K. Lade of HLA-G expression on trophoblasts: a reexamination of preclamptic placenta. Tissue antigens, XIII International Congress of histocompatibility and immunogenetics, Seattle WA, USA 18-May 2002. (59). Suppl.N2. P. 62.
115. Sageshima N, Lee Ni, Ishitani A, Omura M, Geraghty DE, Hatake K. All placental trophoblasts express soluble HLA-G protein. Tissue

antigens, XIII International Congress of histocompatibility and immunogenetics, Seattle WA, USA 18-22 May 2002. (59) P.62

116. School P.R., Geha R.S. MHC class II signaling in B-cell activation // Immunol. Today. - 1994. - Vol. 15. - P. 418-422.
117. Scott P. Selective differentiation of CD4 T helper cell subsets. // Curr. Opin. Immunol. - 1993.-Vol.5. b- P. 391-397.
118. So R. Structure and Assembly of Class I and II Molecules. HLA and Disease. Academic Press. 35-45. 1994.
119. Sprent J. T and B memory cells. // Cell. - 1994. - Vol.76.-P.315-322.
120. Zinkernagel R.M., Doherty P.C. The discovery of MHC restriction. //Immunol.Today. -1997.-Vol. 18.-P.14-17.



**Г.А.Душанова, Ш.Х.Зиядуллаев, Ф.С.Набиева.**

**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО СТАТУСА  
(Монография)**

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Редактор</b>             | <b>О. Шарапова</b>    |
| <b>Корректор</b>            | <b>О. Шукуров</b>     |
| <b>Технический редактор</b> | <b>Б. Эгамбердиев</b> |

**ISBN 978-9943-8078-9-1**

Принято к изданию 09.03. 2022 г.  
Подписано в печать 17.03. 2022 г.  
Формат печати А3. 1/16. Гарнитура Times.  
Бумага офисная, формат А3.  
Условно-печатных листов 7.25  
Изд. печатных листов 8.0  
Заказ № 35 . Тираж 50 экз.

---

**Отпечатано в редакционно-издательском отделе СамГУ.**

**г. Самарканд, Университетский бульвар, 15**



100%

dream



ISBN 978-9943-8078-9-1



9 789943 807891