

HLA И РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Читинская государственная медицинская академия (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

В обзоре представлены современные данные о важнейших физиологических функциях системы главного комплекса гистосовместимости.

Регуляция иммунного ответа является важнейшей физиологической функцией организма. Эту роль выполняют гены иммунного ответа, картированные в главном комплексе гистосовместимости - МНС (от слов major histocompatibility complex) [16, 64].

По современным представлениям система HLA, обеспечивая регуляцию иммунного ответа, осуществляет физиологические функции, важнейшими из которых являются:

1. Контроль и регуляция взаимодействия клеток организма.
2. Распознавание собственных, чужеродных и собственных измененных клеток, запуск и реализация иммунного ответа против носителей генетической чужеродности (антигены клеток, вирусов и пр.)
3. Процесс позитивной и негативной селекции Т-клеточных клонов.
4. Контроль процессинга и презентации иммунодоминантных пептидов - индукторов и мишеней иммунного ответа.
5. Обеспечение генетического разнообразия и выживаемости человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии.
6. Участие в репродукции человека

Все многообразие указанных функций обеспечивается уникальностью строения главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), который является одним из самых сложных, наиболее хорошо изученных и, вместе с тем, загадочных генетических структур в геноме человека [8, 7, 14, 51, 53, 65].

Система HLA, открытая более 40 лет назад, является самой полиморфной генетической системой человека, что определяется как наличием различных классов антигенов системы HLA, так и достаточно сложной их организацией [16, 12, 21, 61, 63]. Этому же способствует кодоминантный тип наследования антигенов, при котором каждый человек получает по половине своего HLA-генотипа от каждого из родителей, т.е. из

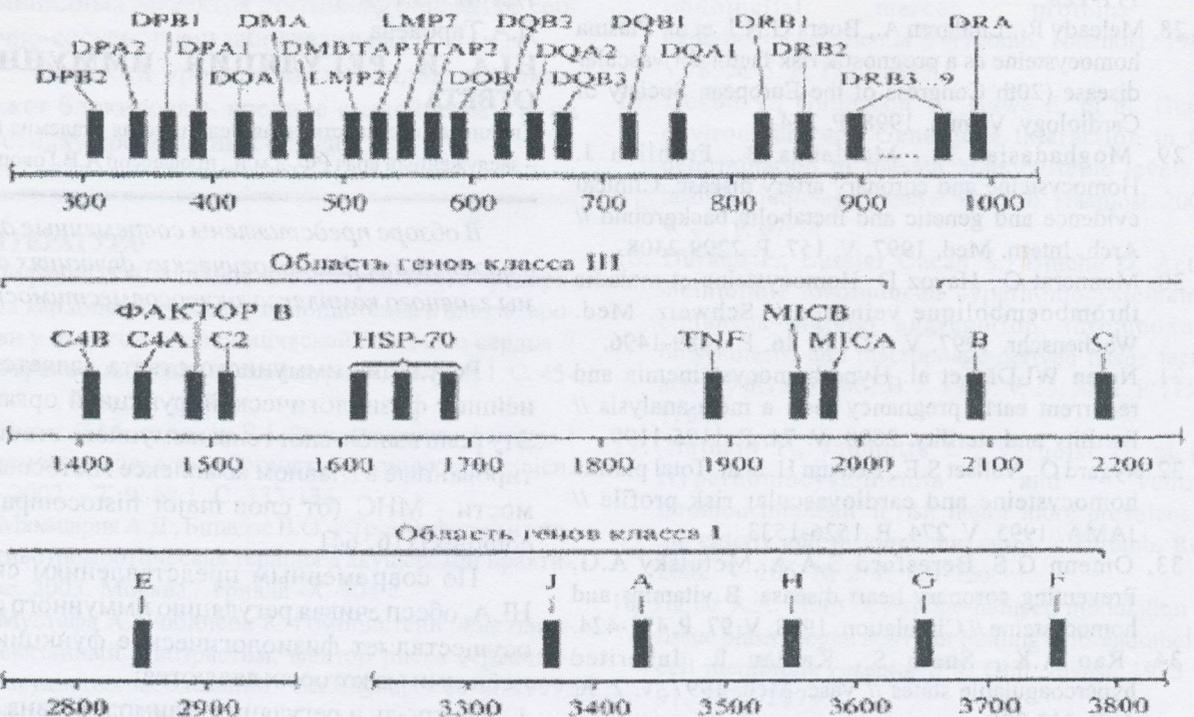


Рис.1. Схема системы HLA.

каждого локуса, кодирующего два антигена, один наследуется от отца и один от матери.

Главный комплекс гистосовместимости занимает на коротком плече 6 аутомсомной хромосомы расстояние более 4000 кб и состоит из трех групп генов I, II и III классов, кодирующих структуру охарактеризованных генов, псевдогенов и генов с неустановленной функцией.

Гены класса I кодируют, соответственно, HLA молекулы класса I, среди них локусы A, B, C, представленные на всех ядросодержащих клетках организма, обеспечивающие физиологическое взаимодействие между ними и принимающие участие в реализации цитотоксических реакций клеток иммунной системы [54, 46, 57, 23, 44, 55]. К I классу относятся и недавно открытые и гораздо в меньшей степени изученные локусы G, E, F, которые экспрессируются на трофобласте и обеспечивают в организме физиологический процесс протекания беременности [43, 62, 26, 39, 41, 60, 52].

Гены класса II кодируют молекулы, экспрессированные на клетках, участвующих в иммунном ответе [6]. Локусы DR, DQ и DP обеспечивают взаимодействие между иммунокомпетентными клетками, а один из генов HLA-DR локуса - DRB1 - наиболее полиморфный в классе II, собственно и является основным геном иммунного ответа человека [12]. Локусы DM, LMP и TAP контролируют процессинг и презентацию чуже-

родных иммунодоминантных пептидов клетками иммунной системы [48, 37, 36, 34].

К III классу отнесены гены, кодирующие компоненты комплемента (C4, C2, Bf), фактор некроза опухолей (TNF) и белки теплового шока (HSP) [33, 38].

Важнейшим моментом в понимании физиологической функции являются данные о строении белковых продуктов генов системы HLA - HLA-антигенов. Впервые подобный анализ на кристаллографическом уровне был проведен на молекуле антигена класса I HLA-A2 [17, 58]. Вслед за тем, подобные работы были выполнены и в отношении антигенов HLA II класса [12].

На рис. 2 представлено схематическое изображение структуры молекулы HLA I класса (Roitt I., 1994), являющейся гетеродимером и состоящей из тяжелой -полипептидной цепи и нековалентно связанной с ней легкой -полипептидной цепи: -цепи содержат примерно 340 аминокислотных остатков, которые формируют 3 внеклеточных домена (1, 2, 3), одну трансмембранную часть и внутрицитоплазматический "хвост", которые являются высокополиморфными. -цепь представлена -2-микроглобулином, состоящим из внеклеточного домена, включающего 100 аминокислотных остатков, он кодируется геном, расположенным на 15-й хромосоме и является непалиморфным. Взаимное расположение 1- и 2-доменов создают некий "желоб", "карман", в фор-

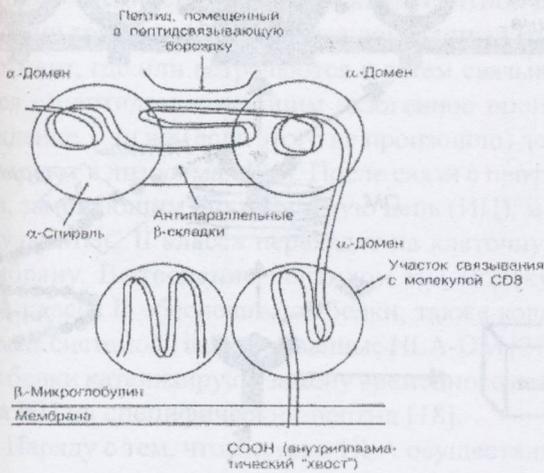


Рис. 2. Схематическое изображение молекулы (антигена) HLA I класса.

мировании которого принимают участие две -спирали - "стены" и антипараллельные складки - "дно"; эта структура получила название пептидсвязывающей бороздки. Определенная аминокислотная последовательность этой бороздки служит своеобразным "якорем" удержания в нем пептида.

Молекулы HLA класса II (рис. 2) несколько отличаются по структуре от HLA класса I. Являясь гетеродимерами, - и -цепи состоят приблизительно из 230 аминокислотных остатков, каждая из которых формирует 2 внеклеточных домена (1 и 2, 1 и 2), трансмембранную часть и внутрицитоплазматический хвост; -цепь из них является высокополиморфной. Молекулы HLA класса II также имеют пептидсвязывающую бороздку, в формировании которой принимают участие поровну 1 и 1 домены - и -полипептидных цепей: их -спирали ("стены" бороздки) и антипараллельные -складки (дно "бороздки"). В отличие от молекул HLA класса I, антигенсвязывающая бороздка молекул HLA класса II "открыта" с двух сторон, поэтому она может связывать более длинные фрагменты белков (15-30 аминокислот) по сравнению с молекулами HLA класса I, которая может связывать пептиды размером 8-11 аминокислот. Это обусловлено тем, что концы антигенсвязывающего экзона молекулы HLA класса I закрыты в результате взаимодействия боковых цепей аминокислотных остатков γ -спиральных участков и крайних участков γ -тяжей. Благодаря тому, что антигенсвязывающая бороздка молекулы HLA класса II открыта с двух сторон, пептиды могут выступать за пределы такой бороздки. Это дает возможность "аккомодации" более широкого спектра пептидов к молекулам HLA

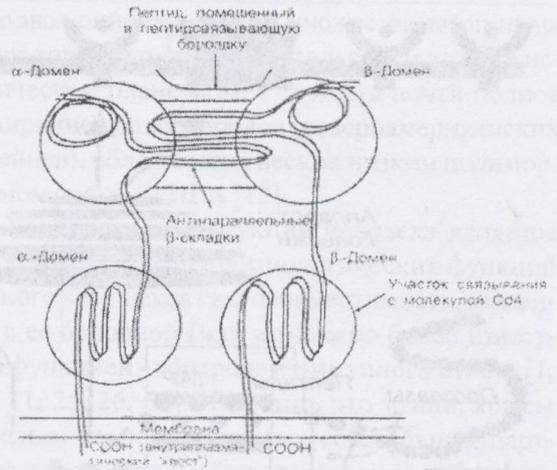


Рис. 3. Схематическое изображение молекулы (антигена) HLA II класса

класса II по сравнению с I классом [18, 15, 24].

Модель комплекса, образуемого пептидами с антигенами HLA, основана на представлении о том, что варибельные аминокислотные остатки антигена, расположенные внутри желоба, ответственны за связывание с пептидами, а аминокислотные остатки, локализованные на находящихся внутри желоба участках спиралей или на их наружной поверхности, взаимодействуют с T-клеточным рецептором [10, 12].

Как указывалось выше, одной из важнейших физиологических функций системы HLA, лежащей в основе развития и регуляции иммунного ответа, является процессинг и презентация иммунодоминантных пептидов, служащих продуктом внутриклеточного протеолиза антигенов, против которых и будет индуцирован, а затем и реализован сам иммунный ответ [6, 45].

Принципиальная схема презентации пептидов антигенами системы HLA класса I и класса II представлена на рис. 4. Общим для антигенов классов I и II является то, что антигенпрезентирующая клетка (АПК) осуществляет свое специфическое взаимодействие, представляя пептид в контексте собственной HLA-молекулы, идентичной таковой на клетке, воспринимающей информацию. Именно за установление этого феномена двойного распознавания Р. Зинкернагель и П. Догерти [65] получили Нобелевскую премию, что явилось ключевым моментом в понимании основ физиологической регуляции иммунного ответа. В то же время имеются существенные различия между взаимодействиями, обеспечиваемыми в процессе иммунного ответа антигенами системы HLA классов I и II. Во-первых, антигены системы HLA класса II обеспечивают взаимодействие

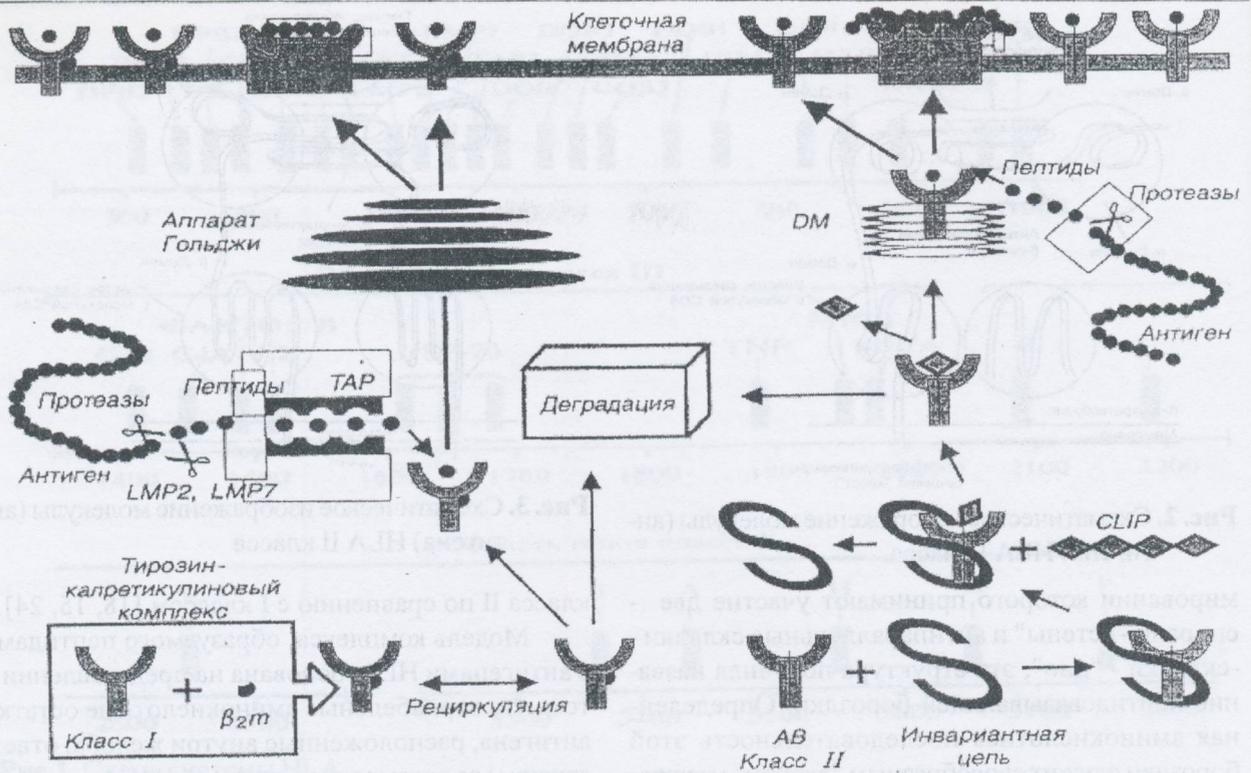


Рис.4. Процессинг и презентация HLA-антигенов

АПК с Т-хелперами, антигены системы HLA класса I - с Т-киллерами [47, 49, 50]. Во-вторых, помогают им в этом различные молекулы-коррецепторы - CD4+ для Т-хелперов и CD8+ для Т-киллеров.

Естественно, что различным является и эффект этого взаимодействия. Так, распознавание пептидов в контексте молекулы MHC класса II ведет к формированию популяции Th1 и Th2 клеток, одни из которых индуцируют развитие гуморального иммунного ответа (Th2), а другие являются необходимым компонентом в индукции Т-киллеров (Th1). Что же касается антигенов гистосовместимости класса I, то Т-киллер, индуцированный против иммунодоминантного пептида, экспрессированного на поверхности клеток-мишеней в контексте антигенов системы HLA класса I, уничтожит их [19].

В процессинг антигенов, имеющих эндогенное происхождение (вирусы, собственно измененные и даже неизмененные антигены), первыми включаются продукты локуса LMP (гены LMP_2 и LMP_7). Возможным механизмом действия продуктов генов LMP_2 и LMP_7 является замена ими под влиянием индукции интерферона- γ двух протеасомных субъединиц - Y и X [12, 13, 57, 18, 56]. Гены локуса LMP кодируют большой пептидазный комплекс (названный протеасомой), осуществляющий протеолиз цитозольных белков и тем

самым обеспечивающий продукцию эндогенных пептидов.

Молекулы MHC I класса синтезируются в цитозоле клетки, где до появления соответствующего пептида находятся в связи с так называемым тирозин - калретикулиновым комплексом. После связывания с пептидом происходит высвобождение молекул HLA и их транспорт на поверхность клеток с помощью так называемых "пептидных насосов" TAP (транспортеры, ассоциированные с антигенным процессингом), также кодируемых MHC [12, 18]. Функция данных молекул в целом состоит в том, что они совместно с HLA LMP (LMP_2 и LMP_7) регулируют размер и специфичность пептидов, приводя их в "соответствие" со связывающими сайтами молекул MHC I класса [13, 18]. Установлено, что некоторые мутации в районе генов HLA TAP ведут к потере презентующей функции антигенов гистосовместимости класса I [12]. Вполне возможно, что с нарушением антигенпрезентирующей функции TAP-антигенов может быть связан высокий уровень ассоциации между аллелями TAP1 гена и предрасположенностью к развитию такого аутоиммунного заболевания, как инсулинзависимый сахарный диабет [12].

В отличие от молекулы класса I, обе цепи молекулы MHC класса II синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме, откуда после их вре-

менного соединения с третьей инвариантной цепью они транспортируются в эндоцитарный компартмент, где или встречаются и затем связываются с пептидом, имеющим экзогенное происхождение, или же (если этого не произошло) деградируют в лизосомах [31]. После связи с пептидом, заменяющим инвариантную цепь (ИЦ), молекулы МНС II класса переходят на клеточную мембрану. Вытеснение пептидом ИЦ молекул HLA класса II обеспечивают белки, также кодируемые системой HLA и названные HLA-DM [27]. Эти белки катализируют замену временного пептида ИЦ на специфический пептид [18].

Наряду с тем, что система HLA осуществляет регуляцию иммунного ответа на его начальных и продуктивных этапах, она также обеспечивает и такой важный физиологический этап регуляции, как апоптоз различных типов АПК. Предполагается, что антигены HLA-DR осуществляют регуляцию апоптоза "профессиональных" АПК (макрофагов, CD34+клеток, дифференцирующихся из моноцитов, и дендритных клеток). Кроме того, эти антигены принимают непосредственное участие в апоптозе В-лимфоцитов [12]. Все эти данные свидетельствуют в пользу того, что при современном уровне знаний о физиологической роли генов HLA-DR, можно считать, что именно они в действительности являются генами иммунного ответа человека [12].

Система HLA непосредственно участвует в обеспечении положительной и отрицательной селекции клонов Т-лимфоцитов, которую осуществляют стромы тимуса. Назначение положительной селекции состоит в поддержке клонов, способных распознавать собственные молекулы МНС, комплексированные с любыми пептидными эпитопами. Поддержка клона означает получение сигнала, обеспечивающего выживание и размножение клеток, остальные клоны практически гибнут. Отрицательная селекция состоит в "выбраковке" клонов, специфичных к комплексам аутологичных пептидов с аутологичными молекулами МНС (т.е. потенциально аутоагрессивных клонов), которые подвергаются "программированной гибели", или апоптозу [12].

Благодаря такому важнейшему свойству системы HLA, как ее экстремальный полиморфизм, возможна взаимная комплементарность иммунодоминантных сайтов молекул огромного числа различных инфекционных возбудителей и конкретных антигенов гистосовместимости. В свою очередь, это явилось эффективным средством сохранения человека как вида в условиях посто-

янно эволюционирующего множества патогенных микроорганизмов. Доказательством этому в историческом плане может служить почти полное вымирание целых народов (североамериканских индейцев), обладающих весьма низким полиморфизмом системы HLA [12].

Участие в репродукции человека является одной из важнейших физиологических функций главного комплекса гистосовместимости, связанной с ее основной (или возможно более известной) функцией - контролем иммунного ответа [1, 2, 3, 11, 25, 26, 63]. Известно, что мыши, крысы не только распознают своих сексуальных партнеров из сородичей и "осуществляют" дифференциацию между ними с помощью молекул МНС, но и "улавливают" даже точечные мутации в этих молекулах [60]. У человека данный механизм сильно ослаблен, но и он был обнаружен при выборе партнера [60]. Но так как обоняние не столь эффективно в оценке HLA-совместимости с предполагаемым партнером по браку, естественно, что в определенных случаях браки заключаются между мужчиной и женщиной частично, а иногда полностью идентичными, результатом чего может стать появление HLA-гомозиготного потомства, имеющего повышенный риск развития целого ряда патологий, таких как онкологические, инфекционные и аутоиммунные заболевания [12]. Неблагоприятная роль даже "неполной" HLA-совместимости супругов проявляется уже во время беременности в развитии таких патологий, как привычное невынашивание [1, 9, 5, 4, 37, 20, 54] и переносная беременность [4]. Таким образом, система HLA "пытается" защитить человека от гомозигот, поскольку именно высокий HLA-полиморфизм является необходимым условием для осуществления полноценной иммунорегуляторной функции системы МНС [12].

В регуляции иммунитета при репродукции принимают участие HLA-G и E специфичности [22, 28, 27]. При нормально протекающей беременности на клетках трофобласта экспрессируются HLA-G антигены (отсутствующие в организме вне беременности), подавляющие активность ЕКК [32, 45, 58, 35, 42]. Физиологическая роль ЕКК заключается в контроле чрезмерной инвазии трофобластов и предотвращении местной инфекции. Однако при избыточной функции ЕКК, или при недостаточной экспрессии HLA-G, могут возникать такие осложнения, как преэклампсия и привычное невынашивание [40, 49, 29].

Помимо регуляции активности ЕКК, по дан-

ным Le Bouteiller et al. [30], HLA-G оказывают прямое супрессивное воздействие на активность CD4+ и CD8+ клеток, а в растворимой форме осуществляют контроль васкуляризации плаценты.

Помимо HLA-G из числа "неклассических" HLA-антигенов в регуляции иммунитета при репродукции принимают участие HLA-E специфичности [57]. Однако в отличие от функции HLA-G активность этих антигенов направлена на регуляцию цитотоксичности не ЕКК, а Т-лимфоцитов, причем их Vdelta2-субпопуляции. Указанные авторы показали, что при физиологической беременности HLA-E, экспрессированные на трофобласте, распознаются указанным субтипом Т-лимфоцитов через CD94/NKG2 рецепторы. Нарушение этого эффекта и возрастание процента субпопуляций цитотоксических Т-клеток на фоне снижения Vdelta1 играют важную роль в развитии патологии беременности.

С окончанием беременности в норме экспрессия HLA-E и -G молекул прекращается. Обнаружение их вне периода беременности может являться прогностическим признаком развития онкозаболеваний [32].

Таким образом, система HLA человека как наиболее полиморфная из генетических систем человека играет ведущую роль в обеспечении высокого уровня полиморфизма генома человека в целом [12].

И, завершая обзор данных об известных на сегодня физиологических функциях системы HLA, можно утверждать, что дальнейшие исследования в этой области развивают наши представления о физиологии в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л.П., Болдырева М.Н. Пересмотр представлений о роли HLA-антигенов в физиологии и патологии репродуктивного процесса // Физиология и патология иммунной системы. 2004. Том 8, №1. С. 44 - 50.
2. Болдырева М.Н., Хаитов Р.М., Барцева О.Б. и др. Исследование роли HLA-DRB1-генов при невынашивании беременности неясного генеза // Иммунология. 2004. № 1. С. 4 - 8.
3. Загородняя Э.Д. Патогенез, терапия, профилактика гестоза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Москва, 1992. - 49 с.
4. Иозефсон С.А. Этиопатогенетические аспекты прогнозирования, профилактики и терапии осложнений гестации : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - Чита, 1999. - 39 с.
5. Исхаков А.Т., Асатова М.М., Расулова М.И. HLA-профили при невынашивании беременности // Иммунология. 1996. № 1. С. 27 - 29.
6. Медуницин Н.В. Процессинг и презентация антигена макрофагами // Иммунология. 1995. № 3. С. 17 - 21.
7. 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. 4 - 8.
8. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Манько В.М. Контроль и регуляция иммунного ответа. - Л. : Медицина, 1981. - 312 с.
9. Подгорная Т.Г. Прогностическое значение антигенов системы HLA при патологически протекающей беременности // Акуш. и гинекол. 1985. № 5. С. 68 - 69.
10. Сартакова М.Л., Коненков В.И. Структурные основы межклеточных взаимодействий в процессе представления антигенов Т-лимфоцитам: молекулы главного комплекса гистосовместимости как одна из составляющих частей тримолекулярного комплекса // Успехи современной биологии. 1997. Т. 7, Вып. 5. С. 568 - 584.
11. Тананов А.Т. Связь иммунного ответа и системы HLA с репродукцией и продолжительностью жизни. - М., 1985. - 167 с.
12. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. - М. : ВИНТИ РАН, 2001. - 223 с.
13. Akiyama K., Yokota K., Kagawa S., Shimbara N., Tamura T., Akioka H., Nothwang H.G., Noda C., Tanaka K., Ichihara A. cDNA cloning and interferon gamma down-regulation of proteasomal subunits X and Y // Science. 1994. Vol. 265. P. 1231-1234.
14. Bahram S., Bresnahan M., Geraghty D.E., Spies Th. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1994. Vol. 91, № 14. P. 6259 - 6263.
15. Beck S., Belich M., Gruneberg U. et al. Organisation and functions of class II genes and molecules // DNA Seq. 1996. Vol. 7, № 1. P. 21 -23.
16. Benacerraf B., McDevitt H.O. Histocompatibility-linked immune response genes // Science. 1972. Vol. 175. P. 273-279.
17. Bjorkman P. J., Saper M. A., Samraoui B., Bennett W.S., Strominger J.L., Wiley D.C. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2 // Nature. 1987. Vol. 329. P. 506-512.
18. Brodsky F.M., Lem. L., Bresnahan P.A. Antigen processing and presentation // Tissue antigens. 1996. Vol. 47. P. 464 - 471.
19. Carmichael P., Copier J., So A., Lechler R. Allele-specific variation in the degeneracy of major histocompatibility complex (MHC) restriction // Hum. Immunol. 1997. Vol. 54, №1. P. 21 - 29.
20. Chong P. J., Manner W. L., Ching W. T. W. Immunology of recurrent spontaneous abortion // The Female patient. 1995. February. Vol. 20. P. 1 - 4.
21. Dausset J., Contu L. Is the MHC a general self

- recognition system playing a major unifying role in an organism? // *Human Immunol.* 1980. Vol. 1. P. 5 - 17.
22. Ellis S.A., Palmer M.S., McMichael A.J. Human trophoblast and the choriocarcinoma cell line be Wo express a truncated HLA class I molecule. // *J. Immunol.* 1990. V. 144. P. 731 - 735.
 23. Falk C.S., Schendel DJ. HLA - C revisited. Ten years ago // *Immunol. Res.* 1997. Vol. 16, № 2. P. 203 - 214.
 24. Guardiola J., Maffei A., Lauster R., Mitchison N.A., Accolla R.S., Sartoris S. Functional significance of polymorphism among MHC class II gene promoters // *Tissue. Antigens.* 1996. Vol. 48, № 6. P. 615 - 625.
 25. Hamilton M. S., Hellstrom I. Selection for histocompatibility progeny in mice // *Biol. Reproduct.* 1978. Vol. 19. P. 267-270.
 26. Jin K., Ho H.N., Speed T.P., Gill T.J. Reproductive failure and the major histocompatibility complex // *Amer. J. Human Genetics.* 1995. Vol. 56. P. 1456-1467.
 27. King A., Allan D.S., Bowen M., Powis S.J., Joswph S., verma S., et al. HLA-E expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells // *Eur. J. Immunol.* 2000. V. 30. P. 1623 - 1631.
 28. Kovats S., Main E., Librach C. HLA-G expressed in human trophoblast // *Science.* 1990. V. 248. P. 220 - 223.
 29. Kwak-Kim J. Immunogenetic aspects of RSA // *J. Reprod. Immunol. ELSEVIER.* April 2003. V. 58, № 2. P. 108.
 30. Le Bouteiller P., Piazzato N., Solier C., Barakonyi A., Aguerre-Girr M., Lenfant F. HLA-G : control of placental local immunity and angiogenesis // *J. Reprod. Immunol. ELSEVIER.* April 2003. V. 58, № 2. P. 115.
 31. Malnati M.S., Ceman S., Weston M., DeMars R., Long E.G. Presentation of cytosolic antigen by HLA-DR requires a function encoded in the class II region of the MHC // *J. Immunol.* 1993. Vol. 151, № 12. P. 6751 - 6756.
 32. Marin R., Mendez R., Pedrinaci S., Ruiz-Cabello F., Geraghty G., Garrido F. HLA-E expression in tumor cell lines // *Europ. J. of Immunogenetics.* April 2002. V. 29, № 2. P. 145.
 33. Milner C. M., Campbell K. D. Polymorphic analysis of the three MHC-linked HSP70 genes // *HLA 1991.* Eds K. Tsuji, M. Aizawa, T. Sasazuki. Oxford. 1992. P. 157 - 161.
 34. Morris P., Shaman J., Attaya M. et al. An essential role for HLA-DM in antigen presentation by class II major histocompatibility molecules // *Nature.* 1994. Vol. 368. P. 551-554.
 35. Neeffjes J.J., Momburg F., Hammerling G. J. Selective and ATP-dependent translocation of peptides by the MHC-encoded transporter // *Science.* 1993. Vol. 261. P. 769-771.
 36. Ntrivalas E., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J., Beaman K., Mantouvalos H., Beer A. NK cell activity. // *J. Reprod. Immunol. ELSEVIER.* April 2003. V. 58, № 2. P. 105.
 37. 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.
 38. Reznikoff-Etievant M.F., Bonneau J.C., Alcalay P. et al. HLA antigen sharing in couples with repeated spontaneous abortions and the birthweight of babies in successful pregnancies // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1991. V. 25. P. 25 - 27.
 39. Tokunaga K., Omoto K., Yukiya Y. et al. Further study of a Bf silent allele // *Hum. Genet.* 1984. Vol. 67. P. 449 - 451.
 40. Ober C., Weitkamp L R., Cox N., Dytch H., Kostyu D.D., Elias S. HLA and mate choice in humans // *Amer. J. Human Genetics.* 1997. Vol. 6. P. 497-504.
 41. O'Brien J., Dausset E. D., Carosella Ph., Morea U. HLA-G is a possible candidate gene in genetic susceptibility to preeclampsia // *Tissue antigens. XIII International Congress of histocompatibility and immunogenetics.* Seattle WA. USA. 18-22 May 2002. Suppl. 59. P. 62.
 42. Orr H.T. HLA class I gene family: characterization of genes encoding non-HLA-A, B, C proteins // *In Immunobiology of HLA, Vol. II (ed. B.Dupont)* Springer-Verlag, New York. 1989. P. 33 - 39.
 43. Pangault C., Lke Friec S., Caulet-Maugendre S., Lena H., Amiot L., Gouilloux V. and Fauchet. Expression of HLA-G molecules in pulmonary diseases // *Europ. J. of Immunogenetics.* April 2002. V. 29, № 2. P. 144.
 44. Parham P. Antigen processing. Transporters of delight // *Nature.* 1990. Vol. 348. P. 674-675.
 45. Phillips M.L., Mmde M.L., Delovitch T.L., Yip C.C. Class I histocompatibility antigens and insulin receptors: evidence for interactions // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1986. Vol. 83. P. 3474 - 3478.
 46. Pohlmann T., Schaumann A., Fitzgerald J.S., Le Bouteiller P., Markert U.R. Influence of soluble HLA-G 1 on natural killer cells isolated from the human decidua // *J. Reprod. Immunol. ELSEVIER.* April 2003. V. 58, № 2. P. 146.
 47. Powis S.H., Mockridge J., Kelly A. et al. Polymorphism in a second ABC transporter gene located within the class II region of the human major histocompatibility complex // *Proc Nat Acad Sci. USA.* 1992. Vol. 89. P. 1463-1467.
 48. Rider B.J., Fraga E., Yu Q., Singh B. Immune responses to self peptides naturally presented by murine class II histocompatibility complex molecules // *Mol. Immunol.* 1996. Vol. 33, № 7-8. P. 625 - 633.
 49. Roelen D., van Bree F., van Beelen E., Lombardi G., de Koster H., Claas F. Regulatory functions of human CD4+ T-cells recognizing HLA peptides presented by self-HLA-DR // *Human Immunology.* 14th

- European Histocompatibility Conference. 2000. Vol. 61. P. 1.
50. Sageshima N., Ishitani A., Omura M., Hatake K. Lack of HLA-G expression on trophoblasts: a reexamination of preclamptic placenta // Tissue antigens. XIII International Congress of histocompatibility and immunogenetics. Seattle WA, USA, 18-22 May 2002. Vol. 59, suppl. 2. P. 62.
 51. Sageshima N., Lee Nt, Ishitani A., Omura M., Geraghty D. E., 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, suppl. 2. P. 61.
 52. Sasazuki T. HLA and immune regulation. In: Tissue antigens. XIII International Congress of histocompatibility and immunogenetics. Seattle WA, USA. 2002. V. 59, Supplement 2. P. 43.
 53. Schreiber A. B., Schlessinger J., Edidin M. Interaction between major histocompatibility complex antigens and epidermal growth factor receptors on human cells // J. Cell Biology. 1984. Vol. 98. P. 725- 731.
 54. Schwartz D.W., Felser B., Mayr W.R. The genetics of HLA // Folia biol. (Praha). 1995. Vol. 41, № 3-4. P. 123 - 139.
 55. Shankarkumar U., Kankonkar S.R. HLA class I antigens in patients wiy unexplained resurrent spontaneous abortions from India // J. Reprod. Immunol. ELSEVIER. April 2003. V. 58, № 2. P. 181 - 911.
 56. Solano A. R., Cremaschi G., Sanchez M. L, Borda E., Sterin-Borda L., Podesto E. L. Molecular and biological interaction between major histocompatibility complex class I antigens and luteinzing hormone reseptors or beta-adrenergic reseptors triggers cellular response in mice // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1988. Vol. 85. P. 5087-5091.
 57. So R. Structure and assembly of class I and class II molecules // HLA and Disease. Acad. Press. 1994. P. 35 - 45.
 58. Szereday L., Barakonyi A., Miko E., varga P., Szekeres-Bartho J. Gamma/delta T cell subsets, NKG2A expression and apoptosis of Vdelta2+ T cells in pregnant women with or without risk for premature pregnancy termination // J. Reprod. Immunol. ELSEVIER. April 2003. V. 58, № 2. P. 171.
 59. Van der Ven K., Pfeiffer K., Skrablin S. HLA-G polymorphisms and molecule function-questions and more questions - a review // Placenta. 2000. Vol. 21. P. 86 - 92.
 60. Wedekind C., Seebeck T., Bettens F., Paepke A.J. MHC-dependent mate preferences in humans. // Proc. Royal Soc. London. Series B. Biological Sci. 1995. Vol. 260. P. 245-249.
 61. Wei Xiaoua, orr Harry T. Differential Expression of HLA-E, HLA-F, and HLA-G Transkripts in Human tissue // Hum. Immunol. 1990. Vol. 29, № 2. P. 131 - 142.
 62. White J.A., McAlpine P.J., Antonarakis S. et al. Guidelines for human gene nomenclature // Genomics. 1997. Vol. 45. P. 468 - 473.
 63. Ziegler A., Dohr G., Kentenich H., Volz A., Uchanska-Ziegler B. MHC, olfactory receptor genes and mate selection. // Immunology letters. - June 2003. - V. 87. - № 1-3. Special Issue: Abstracts of the 15th European Immunology Congress (EFIS 2003). - June 8-12, 2003. - ELSEVIER S5.2. P. 12.
 64. Zinkernagel R. M. Cellular immune recognition and the biological role of major transplantation antigens // Scandinav. J. Immunology. 1997. Vol. 46. P. 421 - 436.
 65. Zinkernagel R.M., Doherty P.C. The discovery of MHC restriction // Immunol. Today. 1997. Vol. 18.