

АУТОАНТИТЕЛА К ДНК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Ишмухаметова Д.Г., Темесген Б.К., Власова О.В.,
Бабушкина Ф.А.*

Кафедра биохимии, Казанский государственный университет, Казань;

* Кафедра инфекционных болезней, Казанский государственный медицинский университет, Казань

Резюме. Исследовано содержание аутоантител (ААТ) к нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови 61 больного геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) и 25 здоровых лиц. Методом ИФА показано, что у 95% больных ГЛПС уровень содержания ААТ к нативной ДНК (0,02-0,26 отн.ед.) близок к значениям данного показателя в группе здоровых лиц (0,06-0,27 отн.ед.). Содержание ААТ к денатурированной ДНК в сыворотке крови больных ГЛПС (0,37-0,80 отн.ед.) достоверно превышает пороговые значения у здоровых лиц (0,14-0,57 отн.ед.). Средний уровень содержания ААТ к денатурированной ДНК по медиане у больных ГЛПС составляет 0,60 отн.ед., что в два раза выше по сравнению с нормой (0,30 отн.ед.). Полученные данные свидетельствуют о том, что инфицирование хантавирусом и последующее развитие ГЛПС сопровождаются активацией аутоиммунных процессов в организме с повышением синтеза ААТ к денатурированной ДНК. Предполагается возможность участия ААТ к денатурированной ДНК в воспалительном повреждении микроциркуляторного русла почек при ГЛПС.

Ключевые слова: аутоантитела к нативной и денатурированной ДНК, иммуноферментный анализ, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Ishmukhametova D.G., Temesgen B.K., Vlasova O.V., Babushkina F.A.

AUTOANTIBODIES TO DNA IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Abstract. The levels of auto-antibodies (AABs) to double- and single-stranded DNA were studied in blood serum of sixty-one patients with hemorrhagic fever complicated by renal syndrome (HFRS), and twenty-five healthy persons using ELISA technique. In 95% of HFRS patients, the AAB levels to native (double-stranded) DNA were close to their values in healthy group (resp., 0,02-0,26 vs 0,06-0,27 arbitrary units). The levels of AABs to single-stranded level in serum of patients significantly exceeded the threshold values for healthy persons (resp., 0,37-0,80 vs 0,14-0,57 arbitrary units). The average levels of AABs to single-stranded DNA in the patients were increased twice, in comparison with normal values. These results demonstrate that hantavirus infection followed by development of HFRS are accompanied by activation of autoimmune processes in the organism, being associated with increased synthesis of AABs to denatured DNA. AABs to denatured DNA autoantibodies may participate in inflammatory destruction of kidney glomerular capillaries in HFRS. (*Med. Immunol.*, 2006, vol.8, № 5-6, pp 653-658)

Введение

По современным представлениям о природе иммунитета, основным назначением иммунной системы является защита организма от внешней и внут-

ренней биологической агрессии. Развитие защитной реакции на бактериальные и вирусные инфекции связано со способностью иммунной системы распознавать чужеродные для данного организма молекулы, присутствующие в составе инфекционных агентов и отличать их от собственных антигенов. Существование механизмов такого распознавания обеспечивает иммунологическую толерантность Т- и В-лимфоцитов в отношении собственных антигенов. Общепринятой является точка зрения, что Т- и

Адрес для переписки:

Ишмухаметова Диляра Галимовна
420101, г. Казань, ул. Мавлютова, д.21, кв. 17.
Тел.: (843) 229-85-39.
E-mail: Dishmuchametova@ksu.ru

В-лимфоциты при их созревании селекционируются по способности узнавать чужие и не реагировать на свои антигены. Аутореактивные клоны лимфоцитов при этом элиминируются, и иммунная система в норме не реагирует со своими антигенами. С другой стороны, известно, что иммунная система в норме обладает потенциальной способностью вырабатывать антитела к большинству собственных антигенов, о чем свидетельствует обнаружение в сыворотке крови здоровых людей и интактных животных некоторого уровня аутоантител (ААТ) к самым различным аутоантигенам: ко многим внутриклеточным белкам организма, цитокинам, гормонам, фосфолипидам, ДНК и др. [10]. Это означает, что аутоотолерантность В-клеток обеспечивается не только элиминацией аутореактивных клонов при их созревании, как полагали ранее, но и тем, что часть В-клеток функционально инактивируется, сохраняя потенциальную способность вырабатывать иммуноглобулины к собственным антигенам [9]. При вторжении в организм вирусов и бактерий происходит поликлональная активация таких анергических аутореактивных В-лимфоцитов, которые начинают вырабатывать гетерогенные полиреактивные аутоантитела ко многим типам собственных антигенов. В результате при вирусных и бактериальных инфекциях в сыворотке крови больных наряду с антителами к чужеродным антигенам появляются ААТ к самым различным компонентам клеток и тканей организма, что свидетельствует об участии аутоиммунных механизмов в развитии вирусных заболеваний. Так, у больных вирусным гепатитом в сыворотке крови обнаружены антиядерные антитела (АНА), ААТ к гладкой мускулатуре и криоглобулины [8]. У 70% больных, инфицированных гепатитом «С», выявляется ревматоидный фактор, у 21% - АНА и ААТ к гладкой мускулатуре [14]. При инфекции вирусом Эпштейна-Барр в сыворотке крови обнаруживаются ААТ к ДНК, иммуноглобулину и цитоскелету [13]. Инфицирование вирусом лихорадки Денгги сопровождается образованием ААТ к тромбоцитам и эндотелиальным клеткам [12]. При заражении вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в сыворотке крови пациентов обнаруживаются ААТ к ревматоидному фактору, ААТ к денатурированной ДНК (дДНК) [4,16]. У больных, инфицированных клещевым энцефалитом (КЭ) выявлен повышенный уровень содержания ААТ к нативной и денатурированной ДНК [1].

Развитие геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), вызываемой хантавирусами, сопровождается гиперактивацией как клеточного, так и гуморального иммунитета, и одним из основных факторов повреждения мелких сосудов почек при ГЛПС является действие циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), состоящих из продуктов гиперактивации иммунной системы, гематогенных элементов, естественных аутоантител [6]. В ли-

тературе отсутствуют сведения по исследованию спектра аутоантител в сыворотке крови больных ГЛПС. Принимая во внимание приведенные выше данные о повышении уровня содержания ААТ к ДНК в сыворотке крови при вирусных инфекциях, мы предполагаем, что существенный вклад в развитие нефропатии при ГЛПС могут вносить ЦИК, содержащие аутоантитела к ДНК.

Целью настоящей работы явилась сравнительная характеристика уровня содержания аутоантител к нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови здоровых людей и больных ГЛПС.

Материалы и методы

Объект исследования

В работе использованы образцы сыворотки крови больных ГЛПС, находившихся на стационарном лечении в городской клинической инфекционной больнице г. Казани. Диагноз установлен на основании клинических и серологических данных. В качестве контроля использовали образцы сыворотки крови практически здоровых людей, проходящих плановые медицинские осмотры в лечебных учреждениях г. Казани. В качестве положительного стандарта при определении ААТ к ДНК использовали сыворотки крови больных СКВ из республиканской клинической больницы № 2 г. Казани.

Для приготовления сыворотки кровь отбирали из локтевой вены в стерильную пробирку и инкубировали при 37° С в течение 1-1,5 часов для формирования сгустка. Сгусток осторожно отделяли от стенок пробирки, обводя их тонкой металлической пластинкой. Затем кровь инкубировали в течение 2-3 часов при 4° С для ретракции сгустка. Сыворотку декантировали и центрифугировали сначала в течение 5 минут при 1500 об/мин, надосадоk сливали и его еще раз центрифугировали при 5000 об/мин в течение 20 минут для полного удаления оставшихся клеточных элементов. Полученную сыворотку разливали по 20-50 мкл и аликвоты хранили в замороженном виде при -20° С.

Определение содержания ААТ к ДНК

Содержание ААТ к ДНК определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). В работе использованы полистироловые планшеты (Гос. НИИ «Медполимер», Россия), на которых сорбировали ДНК-антиген согласно методике, модифицированной ранее в нашей лаборатории [5]. В качестве антигена использовали нативную ДНК (нДНК) из эритроцитов цыплят («Reanal», Венгрия). Степень депротенинизации препарата ДНК оценивали по соотношению оптических плотностей раствора ДНК при длинах волн 280 и 260 нм (E_{280}/E_{260}), о нативности препарата ДНК судили по величине гиперхромного эффекта. Денатурированную ДНК получали методом тер-

мической денатурации. Непосредственно перед постановкой реакции ИФА образцы сыворотки крови прогревали на водяной бане при 56°C в течение 40 мин для инактивации белков системы комплемента. В качестве вторичных антител использовали меченые пероксидазой антитела против иммуноглобулинов человека, именуемые далее как «конъюгат» («Сорбент Лтд», Россия). Рабочую концентрацию конъюгата определяли, исходя из данных предварительного эксперимента по выяснению оптимального разведения каждой серии конъюгата.

Для стандартизации результатов всей серии экспериментов каждый раз параллельно анализировали одну и ту же положительно реагирующую с ДНК сыворотку крови больных СКВ с высоким содержанием ААТ к ДНК, обозначенную как «стандарт». Содержание ААТ к ДНК в сыворотке крови оценивали в относительных единицах (отн.ед.), которые вычисляли, как отношение $ОП_{492 \text{ опыт}}/ОП_{492 \text{ стандарт}}$. Достоверность различий оценивали с использованием непараметрического рангового критерия Манна-Уитни [3].

Результаты

Методом ИФА нами исследовано содержание ААТ к нДНК и дДНК в сыворотке крови 61 больного ГЛПС и 25 здоровых лиц. Результаты представлены на рисунках 1 и 2. Индивидуальные значения уровня содержания ААТ к нДНК в сыворотке крови больных ГЛПС колебались от 0,02 до 0,29 отн. ед., у здоровых - от 0,05 до 0,28 отн.ед. (рис. 1). Содержание ААТ к дДНК в сыворотке крови больных ГЛПС варьировало от 0,22 до 0,81 отн.ед., у здоровых лиц - от 0,14 до 0,64 отн.ед. (рис. 2).

В таблицах 1, 2 приведено распределение частот индивидуальных уровней содержания ААТ к нативной и денатурированной ДНК у больных ГЛПС и здоровых лиц. Как видно из таблицы 1, у 28 % больных ГЛПС и здоровых лиц уровень содержания ААТ к нДНК не превышал 0,07 отн.ед. У большинства больных ГЛПС (62%) и здоровых лиц (56%) уровень содержания ААТ к нДНК находился в пределах 0,08 – 0,19 отн.ед. Более высокий уровень содержания ААТ к нДНК (0,20-0,28 отн.ед.) наблюдался у 8 % больных ГЛПС и 16% здоровых лиц. Распре-

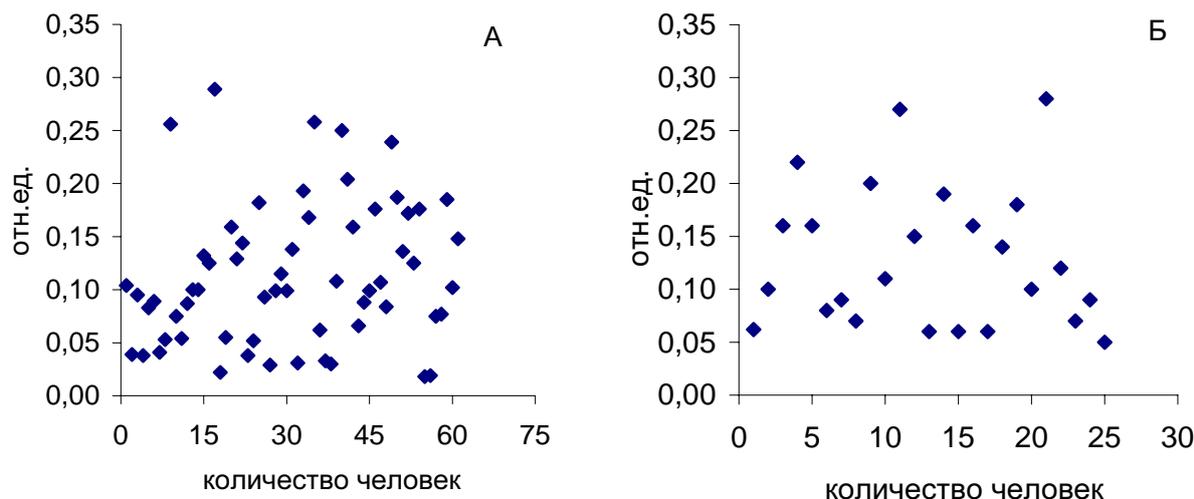


Рис. 1. Содержание ААТ к нДНК в сыворотке крови больных ГЛПС (А) и здоровых доноров (Б).

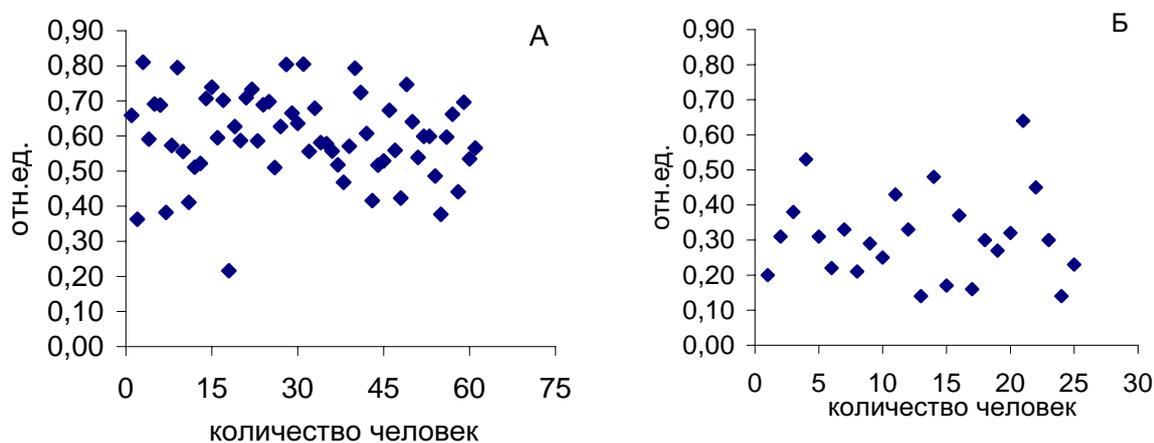


Рис. 2. Содержание ААТ к дДНК в сыворотке крови больных ГЛПС (А) и здоровых лиц (Б).

Табл. 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ УРОВНЕЙ СОДЕРЖАНИЯ ААТ К нДНК (ОТН.ЕД.) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ГЛПС И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Содержание ААТ к нДНК	Частота встречаемости (в % от общего числа обследованных)	
	ГЛПС	Здоровые
0,02-0,04	18	0
0,05-0,07	10	28
0,08-0,10	28	20
0,11-0,13	11	8
0,14-0,16	10	20
0,17-0,19	13	8
0,20-0,22	2	8
0,23-0,25	3	0
0,26-0,28	3	8
0,29-0,31	2	0

деление частот индивидуальных уровней содержания ААТ к дДНК (табл.2) у больных ГЛПС и здоровых лиц существенно отличалось. У подавляющего большинства здоровых лиц (76%) уровень содержания ААТ к дДНК находился в пределах 0,14-0,37 отн.ед., в то время как у 72% больных ГЛПС он колебался от 0,50 до 0,73 отн.ед.

Для сравнительной характеристики двух выборок мы оценивали закономерность варьирования индивидуальных показателей уровня содержания ААТ к ДНК у больных ГЛПС и здоровых лиц с применением коэффициентов асимметрии (табл. 3).

Как показано в таблице, варьирование индивидуальных показателей содержания ААТ к обоим типам ДНК как у здоровых, так и у больных ГЛПС проявляло выраженную асимметрию, и, следовательно, не подчинялось закону нормального распределения. Коэффициенты асимметрии распределения уровня содержания ААТ к ДНК у здоровых лиц и больных ГЛПС (табл. 3) существенно превышали допустимые

для нормального распределения значения на уровне значимости 95% [3]. Это делало некорректным использование для характеристики полученных выборок таких статистических параметров, как среднее значение и стандартное отклонение.

В связи с этим для математического анализа данных использовали непараметрический ранговый критерий Манна–Уитни. Оценку среднего уровня содержания ААТ к ДНК проводили с использованием медианы и 2,5-го и 97,5-го перцентилей [2], результаты представлены на рис.3. Средние уровни порогового содержания ААТ к ДНК в группе больных ГЛПС и здоровых лиц составляют 0,10 для нДНК и 0,60 для дДНК у больных ГЛПС, а у здоровых – 0,11 для нДНК и 0,30 отн.ед. для дДНК (табл. 4). Для более четкой характеристики распределения выборки индивидуальных показателей уровней содержания ААТ у здоровых лиц и больных ГЛПС использовали 25-й и 75-й перцентили, между которыми расположено 50% значений уровня содержания ААТ.

У большинства больных ГЛПС уровень содержания ААТ к нДНК сохраняется близким к норме, в то время как уровень содержания ААТ к дДНК почти в 2 раза превышает средний уровень их содержания по медиане в норме (рис.3, табл.4).

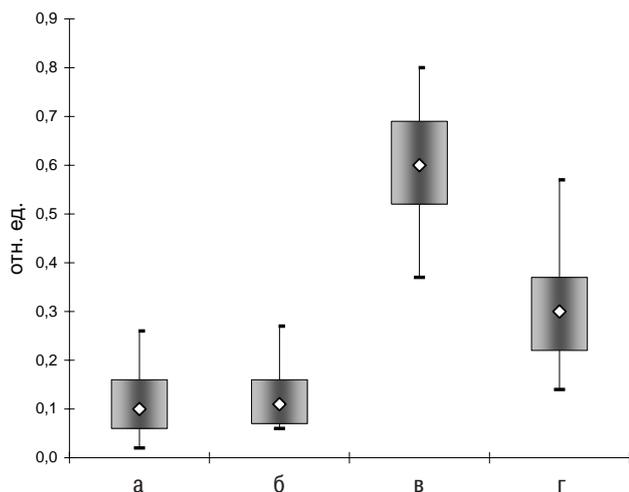


Рис. 3. Уровень содержания ААТ к ДНК (отн.ед.) у больных ГЛПС и здоровых лиц (представлены медиана, 2,5-й, 25-й, 75-й и 97,5-й перцентили)

Обозначения: а - ААТ к нДНК у больных ГЛПС, б – ААТ к нДНК у здоровых лиц, в - ААТ к дДНК у больных ГЛПС, г – ААТ к дДНК у здоровых лиц; - 97,5-й перцентиль, – 2,5-й перцентиль, \diamond - медиана

Обсуждение

Во всех исследованных образцах сыворотки крови больных ГЛПС выявляются ААТ к нативной и денатурированной ДНК. Для того чтобы оценить реальные отличия уровня их содержания от нормы методом математического анализа данных по содержанию ААТ к ДНК у здоровых лиц, был вычислен пороговый уровень их содержания в норме. Среднее значение по медиане и пороговый уровень содержания ААТ к ДНК в сыворотке крови в группе здоровых лиц составляли 0,11 (0,06-0,27) и 0,30 (0,14-0,57) отн.ед. для анти-нДНК и анти-дДНК соответственно (табл.4).

В группе больных ГЛПС среднее значение содержания ААТ к нДНК по медиане составило 0,10, то

есть близко к норме, и 95% индивидуальных значений не превышало пороговые пределы данного показателя в норме. Совершенно иная картина выявлялась при сравнении уровня содержания ААТ к дДНК в сыворотке крови больных ГЛПС и здоровых лиц. Средний уровень содержания ААТ к дДНК по медиане у больных ГЛПС составил 0,60 отн.ед., что в 2 раза превышало аналогичный показатель у здоровых лиц. У больных ГЛПС 50% индивидуальных показателей содержания ААТ к дДНК (между 25-м и 75-м перцентилями) находились в пределах 0,52-0,69 (табл.4), что достоверно превышало пороговые значения нормы.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что инфицирование человека хантавирусом и последующее развитие ГЛПС сопровождаются активацией аутоиммунных процессов в организме и усилением продукции ААТ к дДНК.

В литературе обсуждаются различные механизмы развития аутоиммунных процессов при вирусной инфекции. В качестве одной из причин индукции аутоиммунных реакций рассматривается возможность соматических мутаций в ходе иммунного ответа, направленного против вирусных антигенов. Недавно показано, что к нарушению толерантности к собственным антигенам может привести мутация в генах, кодирующих белки, ответственные за поддержание толерантности [15]. Индукция синтеза аутоантител может быть связана также со структур-

ным сходством детерминант антигенов вируса с эпитопами антигенов человека и неспособностью В- и Т-клеток различать структурно сходные компоненты [7].

Не исключена возможность, что продукция ААТ к ДНК может быть результатом антигенспецифичной активации и селекции В-клеток. Мы предполагаем, что в качестве специфического индуктора активации В-клеток могут выступать внеклеточные ДНК сыворотки крови, уровень содержания которых повышается при самых разных патологиях. В частности, нами обнаружено повышение уровня внеклеточной ДНК в сыворотке крови и при ГЛПС (данные не опубликованы).

Известно, что ведущим механизмом повреждения почек при ГЛПС является индукция воспалительных процессов иммунными комплексами (ИК), содержащими продукты активации иммунной системы в ответ на вторжение вируса. Иммунохимический состав ЦИК при ГЛПС еще недостаточно изучен, и неизвестно, входят ли ААТ к дДНК, уровень которых повышен при ГЛПС, в состав ЦИК. Наиболее полно исследовано клиническое значение ИК при системной красной волчанке (СКВ) – типичном и комплексном заболевании с поражением почек. Показано, что при СКВ ЦИК, в составе которых содержатся цитотоксические ААТ к ДНК, оседают на почечных канальцах и базальной мембране гломерул и вызывают деструктивные процессы [11].

Табл. 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ УРОВНЕЙ СОДЕРЖАНИЯ ААТ К ДНК (ОТН.ЕД.) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ГЛПС И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Содержание ААТ к дДНК	Частота встречаемости (в % от общего числа обследованных)	
	ГЛПС	Здоровые
0,14-0,19	0	16
0,20-0,25	2	20
0,26-0,31	0	24
0,32-0,37	2	16
0,38-0,43	8	8
0,44-0,49	5	8
0,50-0,55	13	4
0,56-0,61	28	0
0,62-0,67	13	4
0,68-0,73	18	0
0,74-0,79	5	0
0,80-0,85	6	0

Табл. 3. ХАРАКТЕР РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОДЕРЖАНИЯ ААТ К ДНК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ГЛПС И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Статистический параметр	ААТ к нДНК		ААТ к дДНК	
	ГЛПС	Здоровые	ГЛПС	Здоровые
Число измерений	61	25	61	25
Коэффициент асимметрии*	0,706	0,817	- 0,505	0,852
Характер распределения	Правосторонняя асимметрия	Правосторонняя асимметрия	Левосторонняя асимметрия	Правосторонняя асимметрия

* - на уровне значимости ($P=0,05$) критические значения коэффициентов асимметрии для выборок аналогичного объема близко к 0,492 и 0,711 у больных ГЛПС и здоровых лиц соответственно (Лакин, 1990).

Табл. 4. УРОВЕНЬ СОДЕРЖАНИЯ ААТ К ДНК (ОТН.ЕД.) У БОЛЬНЫХ ГЛПС И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

ААТ к ДНК		ГЛПС (n=61)	Здоровые (n=25)
нДНК	Медиана	0,10	0,11
	2,5-й перцентиль	0,02	0,06
	25-й перцентиль	0,06	0,07
	75-й перцентиль	0,16	0,16
	97,5-й перцентиль	0,26	0,27
дДНК	Медиана	0,60*	0,30*
	2,5-й перцентиль	0,37	0,14
	25-й перцентиль	0,52	0,22
	75-й перцентиль	0,69	0,37
	97,5-й перцентиль	0,80	0,57

* различие статистически достоверно ($p < 0,001$)

Вопрос о патогенетическом потенциале ААТ к дДНК при развитии ГЛПС пока остаётся открытым. Мы предполагаем, что они могут вносить существенный вклад в развитие воспалительных процессов в почках, как это показано при изучении механизмов развития СКВ. В связи с этим приобретает актуальность исследование иммунохимического состава ЦИК при ГЛПС, выяснение присутствия в их составе ААТ к ДНК, что позволит судить о механизме участия ААТ к ДНК в патогенезе заболевания.

Список литературы

1. Гармашова Н.В., Казанский В.Е., Тышкевич О.Б., Доронин Б.М., Бунева В.Н., Невинский Г.А. Антитела к ДНК в крови больных клещевым энцефалитом // Молекулярная биология. – 2004. – №29. – С.723-730.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459с.
3. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352с.
4. Рязанова Г.А., Коксин В.П., Хамзина Р.В. Свободные и связанные антитела к структурным белкам ВИЧ-1 в ранний период заболевания // Медицинская иммунология. – 2005. – Т.7. – №1. – С.73-76.
5. Саттарова Л.И., Гафиятуллина Л.А., Аглиуллина Д.Г. Оптимизация иммуноферментной тест-системы для определения антител к ДНК // Биотехнология. – 1994. – №11-12. – С.38-41.
6. Сомова-Исачкова Л.М., Плехова Н.Г. Патоморфогенез геморрагической лихорадки с почечным синдромом: от прошлого к будущему // Хантавирусы и хантавирусные инфекции. – Владивосток: ОАО «Примполиграфкомбинат», 2003. – С.182-200.
7. Christen U., von Herrath M.G. Induction, acceleration or prevention of autoimmunity by molecular mimicry // Mol. Immunol. – 2004. – Vol.40. – P.1113-1120.
8. Clifford B.D., Donahue D., Smith L., Cable E., Luttig B., Manns M., Bonkovsky H.L. High prevalence

of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C // Hepatology. – 1995. – Vol.21. – P.613-619.

9. Goodnow C.C., Crosbie J., Adelstein S., Lavoie T.B., Smith-Gill S.J., Brink R.A., Pritchard-Briscoe H., Wotherspoon J.S., Loblay R.H., Raphael K. Altered immunoglobulin expression and functional silencing of self-reactive B lymphocytes in transgenic mice // Nature. – 1988. – Vol.334. – P. 676-682.

10. Lacroix-Desmazes S., Kaveri S.V., Mouthon L., Ayoub A., Malanchere E., Coutinho A., Kazatchkine M.D. Self-reactive antibodies in healthy individuals // J. Immunol. Meth. – 1998. – Vol.217. – P.117-137.

11. Limaye N., Mohan C. Patogenicity of anti-DNA and glomerular autoantibodies: weighing the evidence // Drug Discovery Today: Disease Models. – 2004. – Vol.1. – P.395-403.

12. Lin C.F., Lei H.Y., Shiao A.L., Liu C.C., Liu H.S., Yeh T.M., Chen S.H., Lin Y.S. Antibodies from dengue patient sera cross-react with endothelial cells and induce damage // J. Med. Virol. – 2003. – Vol.69. – P.82-90.

13. Misra R., Venables P.J.W., Plater-Zyberk C., Watkins P.F., Maini R.N. Anti-cardiolipin antibodies in infectious mononucleosis react with membrane of activated lymphocytes // Clin. Exp. Immunol. – 1989. – Vol.75. – P. 35-40.

14. Pawlotsky J., Yahia M., Andre C., Voisin M.C., Intrator L., Roudot-Thoraval F., Deforges L., Duvoux C., Zafrani E.S., Duval J., Dhumeaux D. Immunologic disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study // Hematology. – 1994. – Vol.19. – P.841-848.

15. Vogel A., Strassburg C.P., Obermayer-Straub P., Brabant G., Manns M.P. The genetic background of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy and its autoimmune disease components // J. Mol. Med. – 2002. – Vol.80. – P.201-211.

16. Zandman-Goddard G., Shoenfeld Yehuda. HIV and autoimmunity // Autoimmunity Reviews. – 2002. – Vol.1. – P.329-337.

поступила в редакцию 04.07.2006
принята к печати 24.10.2006