

Ассоциативная связь клинических проявлений вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек с антигенами гистосовместимости первого класса

С. В. Кошкин¹, Т. В. Чермных¹, Г. А. Зайцева², А. Л. Евсева¹, В. В. Рябова¹

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России
610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

² ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72

Обследованы 60 больных с различной клинической симптоматикой вторичного сифилиса (язвенные шанкры, пустулезные сифилиды, гипертрофические папулы, распространенная лейкодерма и алопеция) с целью изучения характера распределения антигенов гистосовместимости I класса у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых. Установлено наличие ассоциативной связи между характером распределения антигенов гистосовместимости I класса и различными клиническими проявлениями у больных вторичным сифилисом.

Ключевые слова: **вторичный сифилис, HLA-антигены I класса.**

Контактная информация: koshkin_sergei@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (2): 27—33.

Associative link of clinical manifestations of the secondary syphilis of skin and mucosa with histocompatibility antigens Class I

S. V. Koshkin¹, T. V. Chermnyh¹, G. A. Zajceva², A. L. Evseeva¹, V. V. Ryabova¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
K. Marx Street, bldg 112, Kirov, 610027, Russia

² Federal State Budget of Science Institution "Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency"
Krasnoarmeyskaya str., bldg 72, Kirov, 610027, Russia

Sixty patients with different clinical symptoms of secondary syphilis (ulcer chancres, pustular syphilis, hypertrophic papules, widespread leukoderma and alopecia) were examined in order to study the distribution pattern of histocompatibility antigens of the first class in patients with secondary syphilis of the skin and mucous membranes.

As a result of the study, the presence of an associative relationship between the distribution pattern of histocompatibility antigens of the first class and various clinical manifestations in patients with secondary syphilis was established.

Key words: **secondary syphilis, HLA-antigens of the first class.**

Corresponding author: koshkin_sergei@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 2: 27—33.

■ Сифилис на современном этапе является заболеванием с высокой медико-социальной значимостью и, несмотря на его широкую известность и изученность, до сих пор характеризуется высокой заболеваемостью и трудностями в диагностике и лечении. В некоторой степени это, возможно, связано с возрастанием числа эпидемиологически опасных ранних скрытых, а также поздних форм, в том числе нейро- и висцерального сифилиса [1, 2]. Кроме того, наблюдается увеличение частоты атипичных и осложненных форм твердого шанкра и числа больных с изолированными проявлениями сифилитической инфекции [3—7].

После открытия *Treponema pallidum* как возбудителя сифилиса многие ученые стали искать причину полиморфизма клинических проявлений болезни в возможной вариабельности возбудителя. Уже более века бытует мнение о существовании дермато-, нейро-, вазо- и гепатотропных штаммов этого микроорганизма [8—10]. Вместе с тем была выявлена зависимость клинических проявлений заболевания от конституциональных характеристик индивида [8, 11, 12]. При взаимодействии макро- и микроорганизма (возбудителя заболевания) исход болезни во многом зависит от иммунологической реактивности первого. Она определяет не только возникновение, но и особенности клинического течения заболевания [13]. Известно, что способность организма человека реагировать на какой-либо определенный антиген, а также выраженность иммунного ответа генетически детерминированы. Установлено, что гены, контролирующие силу иммунного ответа, находятся в тесной связи с антигенами гистосовместимости — human leukocyte antigens — HLA [14—17]. Исследованиями отечественных и зарубежных авторов показано, что различия в характере иммунного реагирования на антигенное воздействие зависят от HLA-фенотипа [18, 19], в том числе имеются данные о наличии ассоциации между особенностями течения сифилитической инфекции и определенными HLA I класса [20—24]. В работе М. Б. Дрождиной и соавт. показано, что замедленная негативация серологических реакций у больных сифилисом ассоциируется с гаптоглобином типа 1—1, антигенным сочетанием HLA-B7B18, специфичностью DRB1*10 (у мужчин). В то же время авторами не выявлено особенностей в распределении эритроцитарных антигенов системы АВ0 у данной категории больных [25].

Цель настоящей работы заключалась в изучении характера распределения антигенов гистосовместимости I класса у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек.

Объект исследования и методы

Антигены HLA I класса были идентифицированы в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте с набором гистотипирующих сывороток (ЗАО «Гисанс», г. Санкт-Петербург) у больных вторичным си-

филисом, находившихся на стационарном лечении в Кировском областном кожно-венерологическом диспансере. Клинические проявления характеризовались наличием язвенных шанкров, розеолезных, папулезных и пустулезных сифилидов, гипертрофических папул, распространенной лейкодермы и алопеции. Всего обследовано 60 пациентов (общая группа), в том числе 32 мужчины, 28 женщин, 16 больных с проявлениями, характерными для вторичного свежего сифилиса: язвенные шанкры на фоне розеолезных и папулезных элементов, 44 больных с проявлениями, характерными для рецидивного сифилиса: гипертрофические папулы, лейкодерма, алопеция, пустулезные высыпания, из них 14 с распространенной сифилитической лейкодермой, 13 с алопецией. Группу сравнения составили 795 практически здоровых доноров той же популяции населения.

Статистическую обработку для установления существенности различий в характере распределения антигенов проводили с использованием критерия Пирсона — χ^2 . Для определения степени ассоциации вариантов клинических проявлений сифилитической инфекции с HLA вычисляли показатель относительного риска (RR). Расчет названного показателя, определяющего степень ассоциации иммуногенетического параметра с предрасположенностью или резистентностью к какой-либо патологии, широко используется в популяционной генетике, в частности в ее разделе «HLA и болезни» [27—29].

Расчет RR осуществляется по формуле

$$RR = \frac{f_n \cdot (1 - f_k)}{f_k \cdot (1 - f_n)}$$

где f_n — частота встречаемости антигена в исследуемой группе (в десятичных дробях);

f_k — частота встречаемости того же антигена в группе сравнения (в десятичных дробях).

Показатель RR обнаруживает, насколько чаще конкретное заболевание (симптом) выявляется у лиц, имеющих данный HLA-антиген, по сравнению с теми, у кого он отсутствует. При нулевом значении одного из составляющих величину RR рассчитывают по формуле J. Haldane [28].

Силу положительной ($RR > 2$) или отрицательной ($RR < 1$) ассоциаций рассчитывали по формулам этиологической и превентивной фракций (EF и PF). Этиологическую фракцию (EF), характеризующую силу положительной ассоциации, рассчитывают при значении $RR > 2,0$ по формуле A. Svejgaard, L. Ryder [28]:

$$EF = \frac{RR - 1}{RR} \cdot F,$$

где F — частота встречаемости антигена, выраженная в десятичных дробях.

Таблица 1 Распределение некоторых HLA-антигенов и их внутрилокусных сочетаний у больных вторичным сифилисом (общая группа)

HLA	Частота выявления антигенов в обследованных группах				χ^2	p	RR
	здоровые ($n = 795$)		больные (общая группа; $n = 60$)				
	абс.	%	абс.	%			
A10	130	16,3	5	8,3	2,1	> 0,05	0,5
A19	104	13,1	10	16,6	0,4	> 0,05	1,3
B5	92	11,6	11	18,3	1,8	> 0,05	1,7
B8	102	12,8	3	5,0	2,5	> 0,05	0,4
B5B7	14	1,8	5	8,3	8,3	< 0,001	5,1
B5B22	1	0,1	2	3,3	8,5	< 0,001	27,4
B13B35	15	1,9	4	6,7	3,9	< 0,05	3,7

Превентивную фракцию (PF), отражающую силу отрицательной ассоциации, определяют при значении $RR < 1,0$ по формуле [28]

$$PF = \frac{(1 - RR) \cdot F}{RR \cdot (1 - F) + F},$$

где F — частота антигена, выраженная в десятичных дробях.

При одинаковых величинах RR значение EF будет больше в том случае, когда связанный с развитием заболевания HLA-маркер имеет большее распространение в популяции населения. Показатель PF характеризует превентивные свойства определенного HLA-антигена также на популяционном уровне.

Результаты

При анализе результатов типирования лейкоцитов периферической крови по HLA не получено достоверных различий в частоте встречаемости антигенов у больных общей группы в сравнении с результатами у здоровых лиц. Учитывая, что ценную информацию о предрасположенности людей к различным заболеваниям могут дать не только отдельные антигены, но и их сочетания, проанализировали частоту встречаемости внутрилокусных и межлокусных ассоциаций антигенов. Выявлена более высокая частота встречаемости фенотипических сочетаний HLA-B5B7, HLA-B5B22 и HLA-B13B35 у больных общей группы. Если среди здоровых лиц фенотип HLA-B5B7 встречался у 1,8%, то в общей группе больных идентифицирован у 8,3% ($\chi^2 = 8,3$; $p < 0,001$; $RR = 5,1$; $EF = 0,07$); частота выявления HLA-B5B22 составила 0,1% против 3,3% ($\chi^2 = 8,5$; $p < 0,001$; $RR = 27,4$; $EF = 0,03$), а частота комбинации HLA-B13B35 составила 1,9% у здоро-

вых против 6,7% у больных ($\chi^2 = 3,9$; $p < 0,05$; $RR = 3,7$; $EF = 0,05$). Установлено, что частота гаплотипических сочетаний HLA-A11B15, HLA-A19B5, HLA-A19B13, HLA-A19B35, HLA-A28B15 у больных значительно превышала таковую у здоровых: 2,2 против 0,4%; 4,0 против 0,4%; 3,1 против 0,9%; 2,7 против 0,4% и 2,5 против 0,1% соответственно. Показатели RP представлены в табл. 1 и 2.

Анализ частоты распределения HLA у больных сифилисом в зависимости от пола в сравнении с результатами у здоровых лиц выявил более низкую частоту встречаемости гаплотипических сочетаний HLA-A1B8 (0,7 против 5,2%; $RR = 0,1$), HLA-A3B7 (0,2 против 6,9%; $RR = 0,1$) и HLA-A11B35 (0,9 против 1,7%; $RR = 0,5$), более высокую частоту комбинаций HLA-A11B15 ($RR = 3,0$), HLA-A19B5 ($RR = 4,0$), HLA-A19B7 ($RR = 7,0$)

Таблица 2 Распределение межлокусных сочетаний HLA-антигенов у больных вторичным сифилисом (общая группа)

Гаплотип	Частота выявления антигенов в обследованных группах, %		RR
	здоровые ($n = 795$)	больные (общая группа; $n = 60$)	
A1B8	5,2	0,7	0,1
A3B7	6,9	3,6	0,5
A11B15	0,4	2,2	5,6
A19B5	0,4	4,0	10,4
A19B13	0,9	3,1	3,5
A19B35	0,4	2,7	6,9
A28B15	0,1	2,5	25,6

Таблица 3 Распределение HLA-антигенов и их сочетаний у больных вторичным сифилисом в зависимости от пола

HLA и их комбинации	Частота выявления антигенов в обследованных группах								
	здоровые (n = 795)	больные (общая группа)							
		мужчины (n = 32)				женщины (n = 28)			
	%	%	χ^2	p	RR	%	χ^2	p	RR
B5	11,6	21,9	2,2	> 0,05	2,1	14,3	0,1	> 0,05	1,3
B35	24,8	37,5	2,0	> 0,05	1,8	10,7	2,2	> 0,05	0,4
B5B7	1,8	12,5	12,0	< 0,001	8,0	3,6	0,1	> 0,05	2,1
B5B22	0,1	3,1	2,4	> 0,05	25,6	3,6	2,9	> 0,05	29,4
B13B35	1,9	9,4	5,0	< 0,05	5,4	3,6	0,1	> 0,05	1,9
A1B8	5,2	2,7	—	—	0,5	0,7	—	—	0,1
A3B7	6,9	6,5	—	—	0,9	0,2	—	—	0,1
A11B15	0,5	2,9	—	—	5,9	1,5	—	—	3,0
A11B35	1,7	4,1	—	—	2,5	0,9	—	—	0,5
A19B5	0,4	6,1	—	—	16,2	1,6	—	—	4,0
A19B7	0,5	1,6	—	—	3,2	3,4	—	—	7,0
A19B13	0,9	4,7	—	—	5,4	1,5	—	—	1,7
A19B35	0,4	3,3	—	—	8,5	1,7	—	—	4,3

Таблица 4 Распределение HLA-антигенов и их сочетаний у больных вторичным свежим и рецидивным сифилисом

Антигены и их комбинации	Частота выявления антигенов в обследованных группах								
	здоровые (n = 795)	больные вторичным свежим сифилисом (n = 16)				больные вторичным рецидивным сифилисом (n = 44)			
		%	%	χ^2	p	RR	%	χ^2	p
B5	11,6	6,3	0,1	> 0,05	0,5	22,7	3,9	< 0,05	2,2
B8	12,8	12,5	0,1	> 0,05	0,9	2,3	3,4	> 0,05	0,2
B5B7	1,8	6,3	0,2	> 0,05	3,7	9,1	7,5	< 0,001	5,6
B5B22	0,1	—	11,9	< 0,001	16,1	4,5	12,1	< 0,001	37,8
B13B35	1,9	6,3	0,1	> 0,05	3,5	6,8	2,8	> 0,05	3,8
A1B8	5,2	0,4	—	—	0,1	3,2	—	—	0,6
A11B15	0,5	6,2	—	—	13,1	0,8	—	—	1,6
A19B5	0,4	3,0	—	—	7,7	5,5	—	—	14,5
A19B7	0,5	1,3	—	—	2,6	3,7	—	—	7,6
A19B13	0,9	3,2	—	—	3,6	3,0	—	—	3,4
A28B15	0,1	3,2	—	—	33,0	2,2	—	—	22,5

и HLA-A19B35 (RR = 4,3) у женщин (табл. 3). У мужчин же, как и у женщин, выявлены достоверно более низкая частота встречаемости гаплотипического сочетания HLA-A1B8 (2,7 против 5,2%; RR = 0,5), более высокая частота HLA-A11B15 (RR = 5,9), HLA-A19B5 (RR = 16,2), HLA-A19B7 (RR = 3,2) и HLA-A19B35 (RR = 8,5), и, кроме того, зарегистрирована более высокая частота фенотипических комбинаций HLA-B5B7 ($\chi^2 = 12,0$; $p < 0,001$; RR = 8,0; EF = 0,11), HLA-B13B35 ($\chi = 5,0$; $p < 0,05$; RR = 5,4; EF = 0,07) и гаплотипических HLA-A11B35 (RR = 2,5) и HLA-A19B13 (RR = 5,4) сочетаний.

Анализ результатов типирования лейкоцитов периферической крови у больных с поздними проявлениями вторичного сифилиса в сравнении с результатами у здоровых лиц (табл. 4) выявил достоверно более высокую частоту регистрации антигена HLA-B5 ($\chi^2 = 3,9$; $p < 0,05$; RR = 2,2, EF = 0,12). Чаще, чем у здоровых лиц, встречались фенотипические сочетания HLA-B5B7 ($\chi = 7,5$; $p < 0,001$; RR = 5,6; EF = 0,07), HLA-B5B22 ($\chi^2 = 12,1$; $p < 0,001$; RR = 37,8; EF = 0,04) и гаплотипические сочетания HLA-A19B5 (RR = 14,5), HLA-A19B7 (RR = 7,6), HLA-A19B13 (RR = 3,4) и HLA-A28B15 (RR = 22,5). Более высокая частота встречаемости комбинаций HLA-A19B5 (RR = 7,7), HLA-A19B7 (RR = 2,6), HLA-A19B13 (RR = 3,6) и HLA-A28B15 (RR = 33,0) отмечена и в группе больных с ранними проявлениями вторичного сифилиса. Кроме того, в этой группе пациентов зарегистрировано значительное увеличение частоты гаплотипического сочетания HLA-A11B15 (RR = 13,1).

Обнаружено, что у больных с лейкодермой повышена частота сочетаний HLA-A1B17 (14,3 против 1,5%; RR = 10,9) и HLA-A2B5 (15,4 против 1,7%; RR = 10,0), а у больных с сифилитической алопецией констатировали более высокую частоту фенотипических комбинаций HLA-B5B7 ($\chi^2 = 15,8$; $p < 0,001$; RR = 13,9) и гаплотипических HLA-A3B13 (15,4 против 2,5%; RR = 7,0), чем у здоровых (табл. 5, 6).

Обсуждение

Представленные в литературе сведения, касающиеся особенностей HLA-фенотипа у больных сифилисом, неоднозначны. Так, по данным Н. Ф. Цераиди и соавт. [20], у больных ранним скрытым сифилисом повышена частота встречаемости HLA-B7, HLA-B18, HLA-DR2. По данным других публикаций [21], пациенты со скрытым сифилисом, содержащие в фенотипе HLA-B7, имеют высокий риск развития серорезистентности, HLA-A11 у этих больных определяет благоприятное течение процесса с негативацией комплекса серологических реакций; вместе с тем при скрытом сифилисе антиген A10 встречается реже. А. Э. Ким показал, что у больных с латентным сифилисом чаще обнаруживаются HLA-A11, HLA-B15 [22]. В монголоидной популяции тувинцев у больных

Таблица 5 Частота некоторых HLA сочетаний у больных сифилисом с распространенной лейкодермой

Антиген	Частота выявления				RR
	здоровые (n = 795)		больные (n = 14)		
	абс.	%	абс.	%	
A1B17	12	1,5	2	14,3	10,9
A2B5	13	1,7	2	15,4	10,0

Таблица 6 Частота некоторых HLA сочетаний у больных сифилисом с алопецией

Антиген	Частота выявления				χ^2	p	RR
	здоровые (n = 795)		больные (n = 13)				
	абс.	%	абс.	%			
B5B7	14	1,8	3	20	15,8	< 0,001	13,9
A3B13	20	2,5	2	15,4	—	—	7,0

сифилисом выявлены повышение частоты встречаемости HLA-A3, HLA-B17, HLA-B40 и снижение частоты HLA-B5. У больных манифестным сифилисом с повышенной частотой идентифицировались HLA-A3, HLA-B7, HLA-B17, HLA-B40 и гаплотипы HLA-A3B17, HLA-A3B40, HLA-A9B7, а у больных ранним скрытым сифилисом с повышенной частотой встречались HLA-A1, HLA-Cw3, HLA-B8, HLA-B17 и гаплотипы HLA-A2B17, HLA-A9B8 и с пониженной частотой — HLA-B5 [23]. Китайскими исследователями у больных сифилисом показаны повышение частоты обнаружения HLA-A*2, HLA-B*15, HLA-B*40 и снижение частоты HLA-A*26, а также значительное повышение частоты аллеля HLA-A*30 при манифестном сифилисе, в то время как при скрытом сифилисе отмечены снижение частоты данного аллеля и увеличение частоты встречаемости HLA-A*02, HLA-11 и HLA-29 [24]. Полученные нами данные отличаются от результатов, представленных выше. Предполагаем, что это можно объяснить в первую очередь популяционными особенностями в распределении HLA-антигенов. Также имеются данные об ассоциации HLA-антигенов II класса у больных сифилисом [26]. Таким образом, исследование роли иммуногенетического компонента в патогенезе сифилиса и развития его клинических проявлений является актуальным.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о наличии ассоциативной связи между характером распределения антигенов гистосовместимости I класса и различными клиническими проявлениями у больных вторичным сифилисом. При этом гаплотипические комбинации HLA-A1B8 и HLA-A3B7 можно расценивать как протективные маркеры, а сочетания HLA-B5B7, HLA-B5B22, HLA-A11B15, HLA-A19B5, HLA-A19B7, HLA-A19B35 и HLA-A28B15 — как факторы, которые могут способство-

вать развитию сифилиса, в том числе повышают риск развития выраженной симптоматики: пустулезных сифилидов, гипертрофических папул, широких кондилом и распространенной лейкодермы. Установлено, что у мужчин достоверно чаще встречаются фенотипические комбинации HLA-B5B7, HLA-B13B35 и гаплотипические сочетания HLA-A11B15, HLA-A19B5, HLA-A19B13 в сравнении со здоровыми лицами. Результаты исследований в данном направлении могут быть использованы для прогнозирования риска развития сифилиса и его различных клинических форм. ■

Литература

1. Volkova E. N., Morozov S. G., Mitichkina E. V., Grigoreva A. A., Elistratova I. V. Rol narusheniy idiotip-antidiotipicheskikh vzaimodeistviy v formirovaniy zamedleniya negativatsii serologicheskikh reaktsiy u patsientov s rannimi formami sifilisa, poluchavshih spetsificheskuyu terapiyu. Vestn dermatol venerol 2014; (1): 37—44. [Волкова Е. Н., Морозов С. Г., Митичкина Е. В., Григорьева А. А., Елистратова И. В. Роль нарушений идиотип-антиидиотипических взаимодействий в формировании замедления негативации серологических реакций у пациентов с ранними формами сифилиса, получавших специфическую терапию. Вестн дерматол венерол 2014; (1): 37—44.]
2. Loseva O. K., Katunin G. L. Skrytyy sifilis i serorezistentnost. Vestn dermatol venerol 2004; (5): 42—43. [Лосева О. К., Катунин Г. Л. Скрытый сифилис и серорезистентность. Вестн дерматол венерол 2004; (5): 42—43.]
3. Batkaeva N. V. Epidemiologicheskie osobennosti sifiliticheskoy infektsii v nastoyashee vremya. Prakticheskaya medicina 2009; (37): 84—93. [Баткаева Н. В. Эпидемиологические особенности сифилитической инфекции в настоящее время. Практическая медицина 2009; (37): 84—93.]
4. Bugorskiy V. N., Haldin A. A., Ryumkina N. A. Sovremennye osobennosti kliniki rannih form sifilisa (na primere Tulskego regiona). Klin dermatol venerol 2004; (1): 30—33. [Бугорский В. Н., Халдин А. А., Рюмкина Н. А. Современные особенности клиники ранних форм сифилиса (на примере Тульского региона). Клини дерматол венерол 2004; (1): 30—33.]
5. Komkina N. G., Nazarenko N. V., Prohozhhev A. Yu., Metalnikova O. P., Nazarenko T. V. Ranniy manifestnyy neirosifilis kak prichina smerti. Fundamentalnye issledovaniya 2011; (10): 86—90. [Комкина Н. Г., Назаренко Н. В., Прохожев А. Ю., Метальникова О. П., Назаренко Т. В. Ранний манифестный нейросифилис как причина смерти. Фундаментальные исследования 2011; (10): 86—90.]
6. Vislobokov A. V. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy sifilisa u selskikh zhitel'ey. Ros J Skin and Venereal Diseases 2006; (1): 46—49. [Вислобоков А. В. Особенности клинических проявлений сифилиса у сельских жителей. Рос журн кож вен бол 2006; (1): 46—49.]
7. Koshkin S. V., Chermnykh T. V., Zaitseva G. A. Immunologicheskie pokazateli u bolnyh s manifestnymi formami sifilisa. Immunopatol allergol infektol 2014; (1): 57—62 [Кошкин С. В., Черных Т. В., Зайцева Г. А. Иммунологические показатели у больных с манифестными формами сифилиса. Иммунопатол аллергол инфектол 2014; (1): 57—62.]
8. Ehrmann S. Initialaffect. Handbuch der Geschlechtskrankheiten. Wien — Leipzig 1912; 2.
9. Levaditi and Mari. Pluralites des virus syphilitiques. Ann Inst Pasteur 1910; 37: 189.
10. Konigstein H., Wertheim L. Constitution und Syphilis: Handbuch der Haut. Berlin 1929; XVII: 2: 197—220.
11. Nonne. Syphilis und Nervensystem. Berlin: S. Karger 1921; 4.
12. Smykova A. N., Prohorenkov V. I., Nikolaev V. G. et al. Sifilis I konstitutsiya cheloveka: noviy vzglyad na staruyu problem. Klin dermatol venerol 2009; (2): 65—69. [Смыкова А. Н., Прохоренков В. И., Николаев В. Г. и соавт. Сифилис и конституция человека: новый взгляд на старую проблему. Клини дерматол венерол 2009; (2): 65—69.]
13. Totolyan A. A., Freidlin I. S. Kletki immunnoy sistemy. SPb: Nauka 2000; (1): 231. [Тотолян А. А., Фрейдлин И. С. Клетки иммунной системы. СПб: Наука 2000; (1): 231.]
14. Haitov R. M., Alekseev L. P. Genomika HLA: novye vozmozhnosti molekulyarnoy genetiki cheloveka v diagnostike i terapii. Molecular medicine 2003; (1): 17—31. [Хайтов Р. М., Алексеев Л. П. Геномика HLA: новые возможности молекулярной генетики человека в диагностике и терапии. Молекулярная медицина 2003; (1): 17—31.]
15. Averbah M. M., Moroz A. M., Ant A. S., Nikonenko B. V. Immunogenetika infektsionnyh zabolevaniy. M: Meditsina 1985. [Авербах М. М., Мороз А. М., Ант А. С., Никоненко Б. В. Иммуногенетика инфекционных заболеваний. М: Медицина 1985.]
16. Alekseev L. P., Boldyreva M. N. Fiziologicheskie funktsii sistemy HLA — novye predstavleniya. Journ Allergol Immunol. 2004; (5): 27. [Алексеев Л. П., Болдырева М. Н. Физиологические функции системы HLA — новые представления. Журн Аллергол и иммунол 2004; (5): 27.]
17. Mayanskiy N. A., Mayanskiy A. N. Nomenklatura I funktsii glavnogo kompleksa gistosovmestimosti. Immunol 2006; (1): 43—46. [Маянский Н. А., Маянский А. Н. Номенклатура и функции главного комплекса гистосовместимости. Иммунология 2006; (1): 43—46.]
18. Sochnev A. M., Alekseev L. P., Tananov A. T. Antigeny sistemy HLA pri razlichnykh zabolovaniyakh I transplantatsii. Riga: Zinante, 1987. [Сочнев А. М., Алексеев Л. П., Тананов А. Т. Антигены системы HLA при различных заболеваниях и трансплантации. Рига: Зинанте, 1987.]
19. Svejgaard A., Ryder L. P. HLA and disease associations: detecting the strongest associations. Tissue Antigens 1994; 43: 18—27.
20. Tseraidi N. F., Mazhnikov A. T., Pospelov L. E. Antigeny HLA u bolnyh rannim, pozdnim I serorezistentnym sifilisom. Vestn dermatol venerol 1992; (8): 14—18. [Цераиди Н. Ф., Мажников А. Т., Поспелов Л. Е. Антигены HLA у больных ранним, поздним и серорезистентным сифилисом. Вестн дерматол и венерол 1992; (8): 14—18.]
21. Kim A. E., Rezaikina A. V., Akovbyan V. A. Antigeny HLA u bolnyh skrytym sifilisom. Vestn dermatol venerol 2000; (5): 23—26. [Ким А. Э., Резайкина А. В., Аковбян В. А. Антигены HLA у больных скрытым сифилисом. Вестн дерматол венерол 2000; (5): 23—26.]

22. Kim A. E. Chastota vstrechaemosti HLA-gaplotipov u bolnyh skryтым sifilisom. IPPP 2000; (3): 18—21. [Ким А. Э. Частота встречаемости HLA-гаплотипов у больных скрытым сифилисом. ИППП 2000; (3): 18—21.]
23. Obuhov A. P., Prohorenkov V. I., Pospelov L. E., Karacheva Yu. V. HLA-antigeny u bolnyh sifilisom v tuvinskoj populyatsii. Bulletin sibirskoy meditsiny 2008; (7): 46—50. [Обухов А. П., Прохоренков В. И., Поспелов Л. Е., Карачева Ю. В. HLA-антигены у больных сифилисом в тувинской популяции. Бюллетень Сибирской медицины 2008; (7): 46—50.]
24. Jiang Hong-Wei, Tian Hong-Jing, Li Zhong-Wei, Deng. Association of HLA-A and -B alleles with syphilis in Shandong Han population. Chinese J Dermatol 2011; 44 (2): 124—126.
25. Drozdina M. B., Koshkin S. V., Zaitseva G. A. Znachenie antigenov HLA-klassov I i II v formirovaniy serorezistentnosti posle perenesennogo sifilisa. Klin dermatol venerol 2009; (3): 27—29. [Дроздина М. Б., Кошкин С. В., Зайцева Г. А. Значение антигенов HLA классов I и II в формировании серорезистентности после перенесенного сифилиса. Клин дерматол венерол 2009; (3): 27—29.]
26. Koshkin S. V., Chernnykh T. V., Zaitseva G. A. Karakter raspredeleniya antigenov HLA klassa II u bolnyh sifilisom s vyrazhennymi klinicheskimi proyavleniyami. Immunopatol allergol infektol 2012; (2): 62—65. [Кошкин С. В., Черных Т. В., Зайцева Г. А. Характер распределения антигенов HLA класса II у больных сифилисом с выраженными клиническими проявлениями. Иммунопатол аллергол инфектол 2012; (2): 62—65.]
27. Zaretskaya Yu. M. Klinicheskaya immuno-genetika. M, 1988; 208. [Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика. М, 1988; 208.]
28. Pevnitskiy L. A. Statisticheskaya otsenka asociatsiy HLA antigenov s zabolevaniyami. Vestn Akademii med nauk SSSR 1988; (7): 48—55. [Певницкий Л. А. Статистическая оценка ассоциаций HLA антигенов с заболеваниями. Вестн Академии мед наук СССР 1988; (7): 48—55.]
29. Woolf B. On estimating the relation between blood groups and disease. Ann Hum Genet 1995; 19: 251—253.

об авторах:

С. В. Кошкин — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ Минздрава России
 Т. В. Черных — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ Минздрава России
 Г. А. Зайцева — д.м.н., профессор, руководитель научного направления ФГБУН КНИИГ и ПК ФМБА России, Киров
 А. Л. Евсеева — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ Минздрава России
 В. В. Рябова — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье