

6. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis. *Evol. Bioinform. Online*. 2007; 1: 47–50.
7. Excoffier L., Slatkin M. Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. *Mol. Biol. Evol.* 1995; 12(5): 921–7.
8. Sequence Alignment Tool. Available at: <http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/align.html>.
9. IMGT/HLA Allele Query Form. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/allele.html>.
10. Allele frequency in World population (2016). Available at: <http://www.allelefrequencies.net>.
11. Bone Marrow Donor Worldwide (2015). Available at: <http://www.bmdw.org/index.php?id=home>.
12. Boldyreva M.N., Guskova I.A., Bogatova O.V., Jankevich T.E., Hromova N.A., Tegako O.V., et al. HLA-genetic diversity of the population of Russia and the CIS. II. The peoples of the European part. *Immunology. Russian journal (Immunologiya)*. 2006; 4: 198–202. (in Russian).
13. Boldyreva M.N., Gus'kova I.A., Bogatova O.V., Jankevich T.E., Hromova N.A., Kabdulova D.D., et al. HLA-genetic diversity of the population of Russia and the CIS. III. The peoples of Eurasia. *Immunology. Russian journal (Immunologiya)*. 2006; 6: 324–29. (in Russian)
14. Bubnova L.N., Zaitseva G.A., Erokhina L.V., Berkos A.S., Reutova N.V., Belyaeva E.V., et al. A comparative study of HLA-A and HLA-B antigens and haplotype distribution among donors of hematopoietic stem cells from Russia and German regions. *Cell. Ther. Transplant.* 2008; 1(1): 28–34.
15. Loginova M.A., Trofimova N.P., Paramonov I.V. The genetic characteristics of the population living on the territory of the Kirov region. *Journal of the blood service of Russia. Russian journal (Vestnik sluzhby krovi Rossii)*. 2012; 1: 24–8. (in Russian)
16. Toropovskiy A., Tyumina O., Trusova L. Estimation of HLA alleles and haplotypes frequencies distribution in population of the Samara Region. 36th Annual Meeting Abstracts. *Human Immunol.* 2010; 71 (Suppl. 1): S84.
17. Russian Ministry of Health (2002). HLA in Russian Northwest. In: The Allele Frequency Database Net. Available at: <http://www.allelefrequencies.net>.
18. Boldyreva M., Alexeev P., Khaitov R. (2005). HLA-genetic diversity among populations of Russia and FSU. I. Russians. In: The Allele Frequency Database Net. Available at: <http://www.allelefrequencies.net>.

Поступила 11.02.16

Принята к печати 10.05.16

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 612.6.02.017.1:575.174.015.3

Зайцева Г.А., Киселева А.Н., Парамонов И.В.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *MICA* И *MICB* В КОМПЛЕКСЕ МНС

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России,
610027, г. Киров, Россия

Представлены данные литературы, отражающие структуру и функцию открытых в конце XX века генов локуса *MIC*, характеризующихся высоким полиморфизмом. Показано, что они играют важную роль в процессах межклеточного взаимодействия, участвуют в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета в качестве лигандов для рецепторов NKG2D, экспрессированных на различных субпопуляциях Т-лимфоцитов. Изложены известные на сегодняшний день сведения об ассоциативной связи генов локуса *MIC* с заболеваниями, их влияние на исход трансплантаций. Один из разделов статьи посвящен анализу популяционных особенностей распределения аллелей *MICA* и *MICB*. Использованы 62 источника литературы, из них 3 отечественных, 47 зарубежных, представленных в следующих информационных системах: PubMed, Google Scholar, Scopus, Springer, The Cochrane Library, Wiley Online Library, РИНЦ.

Ключевые слова: генетика; гены *MICA* и *MICB*; система HLA.

Для цитирования: Зайцева Г.А., Киселева А.Н., Парамонов И.В. Полиморфизм генов *MICA* и *MICB* в комплексе МНС. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 100-104. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-100-104

Zaitseva G.A., Kiseleva A.N., Paramonov I.V.

MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX CLASS I CHAIN-RELATED GENE A (*MICA*) AND B (*MICB*) POLYMORPHISM

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, 610027, Russian Federation

There are presented data of the literature about the structure and function of the opened at the end of XX century the genes of the *MIC* locus, characterized by high polymorphism. They play an important role in cell-cell interactions involved in the implementation of responses of the innate and adaptive immunity as ligands for the NKG2D receptors expressed on different subpopulations of T-lymphocytes. There is relationship between *MIC* locus genes with diseases and their impact on the outcome of transplants. Population characteristics and distribution of *MICA* and *MICB* alleles are described.

Key words: genetics; *MICA* and *MICB* genes; HLA system.

For citation: Zaitseva G.A., Kiseleva A.N., Paramonov I.V. Major histocompatibility complex class I chain-related gene A (*MICA*) and B (*MICB*) polymorphism. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2016; 61(2): 100-104. (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-100-104

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 14 Jan 2016

Accepted 10 May 2016

Для корреспонденции:

Зайцева Галина Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, руководитель научного направления ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия. E-mail: immunlab@yandex.ru.

For correspondence:

Zaitseva Galina A., MD, PhD, professor, head of the scientific direction of the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, 610027, Russia. E-mail: immunlab@yandex.ru.

Information about authors:

Zaitseva G.A., <http://orcid.org/0000-0002-5759-0553>; Kiseleva A.N., <http://orcid.org/0000-0003-1846-8237>; Paramonov I.V., <http://orcid.org/0000-0003-3431-5273>.

Генетика и функция

Одними из вновь открытых в конце XX века генов *HLA* класса I являются гены локуса *MIC*. Аббревиатура *MIC*-генов происходит от MHC class I chain-related genes. Это группа неклассических генов *HLA*, локализованных на коротком плече хромосомы 6 в непосредственной близости от *HLA-B*. Эти гены привлекают пристальное внимание иммуногенетиков [1–4].

Существует 7 локусов *MIC* от А до G, но только локусы *MICA* и *MICB* транскрибируются и имеют высокий полиморфизм. Остальные локусы содержат псевдогены и низкополиморфны. На сегодняшний день в номенклатуре отражены 84 аллеля и 71 белок для *MICA* и 40 аллелей и 26 белков для *MICB* [5–8]. Наиболее частым аллелем у европеоидов является *MICA*008 A5 5.1* [7]. Ген *MICA* включает примерно 11 kb ДНК и занимает около 46 kb центромально от *HLA-B*, ген *MICB* – на 89 kb дальше центромально от *MICA* (*MICC*, *MICD*, *MICE*, *MICF* и *MICG* являются псевдогенами) (рис. 1).

На рис. 2 показана структура гена *HLA*-комплекса, в том числе локализация генов *MICA* – *MICG*. Экзон-интронная структура гена *MICA* отличается от всех известных генов класса I [7].

Они имеют уникальные трансмембранные и цитоплазматические последовательности, 3 дополнительных остатка цистеина в α_1 - и α_2 -доменах. Ген *MICA* включает шесть экзонов, три внеклеточных домена (α_1 , α_2 , α_3), трансмембранный сегмент и концевой цитоплазматический хвост [9, 10].

MICA кодирует полипептид из 383 аминокислот. Он контролирует синтез стрессиндуцированного белка в тканях организма. Считается, что *MICA* играет роль в гуморальном иммунитете через взаимодействие с NK-клетками [2, 11, 12].

Гликопротеины *MIC* состоят из трех МНС-подобных α -доменов, но в отличие от белков МНС не содержат β_2 -микроглобулина и пептидосвязывающего желобка. Соответственно эти гликопротеины не имеют в своем составе стабилизирующего молекулу пептида. Белки *MIC* имеют низкую степень гомологии (15–36%) с белками МНС.

MICA-антигены находятся на поверхности эпителиальных клеток, кератиноцитов и моноцитов, но не на поверхности $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$ -лимфоцитов. Однако системный транскрипционный анализ генов *MIC* показал, что *MICA* и *MICB* широко представлены во многих органах, за исключением центральной нервной системы. Антигены *MIC* обладают способностью связывать пептиды и другие короткие лиганды. В настоящее время неясно, являются ли *MIC*-антигены более древними либо, напротив, происходят от типичных антигенов класса I.

У здоровых людей экспрессия *MIC*-генов рестриктирована интестинальным эпителием. Их повышенная экспрессия может индуцироваться в условиях клеточного стресса, при вирусных или бактериальных инфекциях, при воспалительных заболеваниях пищеварительного тракта, аутоиммунных заболеваниях и при опухолеобразовании. Взаимодействие лиганда *MICA* или *MICB* с рецептором NKG2D приводит к активации NK-клеток, субпопуляций Т-лимфоцитов и уничтожению измененных клеток. Некоторые из *MICA*-аллелей способны усиливать связь с NKG2D в 30 раз (рис. 3).

Установлено, что антигены *MICA* участвуют в активации взаимодействия Т-клеточных рецепторов молекул МНС при инициации Т-клеточно-опосредованной цитотоксичности и активации NK-клеток, тем самым, в частности, играя роль в обеспечении противоракового иммунитета [1, 14].

Генные продукты *MICA* и *MICB* ведут себя как молекулы стресса клеток. Они играют важную роль в презентации антигенов и распознавании их Т-клетками. Полагают, что они важны во врожденном и адаптивном иммунитете как лиганды для рецептора NKG2D, экспрессированных на большинстве $CD8^+$, NK-клетках и других субпопуляциях Т-лимфоцитов [5].

Экспрессия *MIC* находится под контролем промоторных элементов, идентичных белкам теплового шока, поэтому при тепловом шоке на поверхности эпителиальных клеток резко увеличивается экспрессия молекул *MICA* и *MICB* [3, 15].

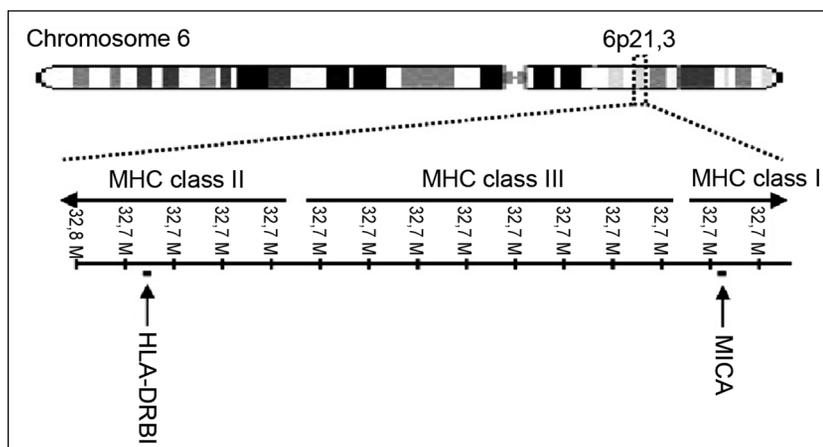


Рис. 1. Расположение генов *MICA* на хромосоме 6 [1].

Ассоциация генов *MICA* с заболеваниями

К настоящему времени накапливается все больше данных о выраженных ассоциациях между *MIC*-генами и заболеваниями [11, 15–28].

Установлена положительная связь между *MICA*-A9 и псориатическим полиартритом в сочетании со спондилитом и отрицательная ассоциация этого заболевания с *MICA*-A5, A4 у пациентов итальянской национальности [17]. В других исследованиях показано, что большинство ассоциаций *MICA* с псориазом и псориатическим артритом зависит от неравновесия по сцеплению с аллелями риска локусов *HLA-B* и *HLA-C* [18, 19].

У больных анкилозирующим спондилитом значительно чаще, чем в контрольной группе, выявляли *MICA*007*, однако предполагают, что это связано с его неравновесным сцеплением с *HLA-B27* [20]. Аналогичным образом *MICA*-A4 чаще присутствовал у больных острым передним увеитом, положительных по *HLA-B27* [21].

В популяции населения Центральной Италии показано увеличение частоты гена *MICA*-A5.1 у пациентов с болезнью Аддисона только в присутствии *HLA-DR3-DQ2* [22]. *MICA*-A5.1-аллель был выявлен у 79 % больных этим заболеванием по сравнению с 36% у здоровых; отношение шансов (odds ratio – OR) равно 6,52; в то же время *MICA*-A6 был значительно снижен у больных (15% против 56 % у здоровых; OR 0,13).

*MICA*009*, находящийся в неравновесном сцеплении с *HLA-B51*, обуславливающим генетическую предрасположенность к болезни Бехчета, был более частым у данной категории больных, что позволило сделать предположение о влиянии *MICA* на патогенез болезни Бехчета. При этом связь между микросателлитным полиморфизмом *MICA* и болезнью Бехчета оказалась даже более выраженной, чем выявленные ранее ассоциации болезни Бехчета с классическими *HLA*-генами [1, 2, 6, 23].

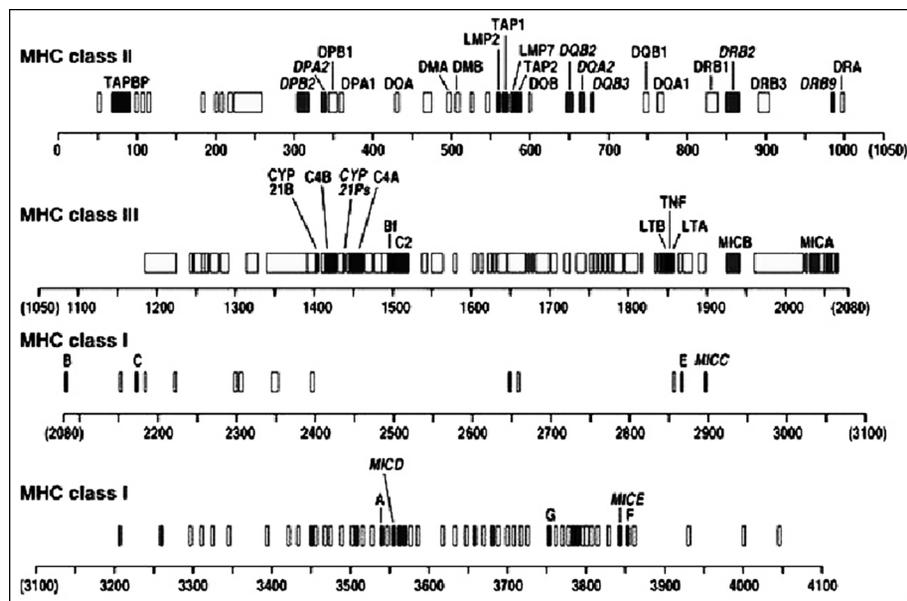


Рис. 2. Структура генов *HLA*-комплекса [12].

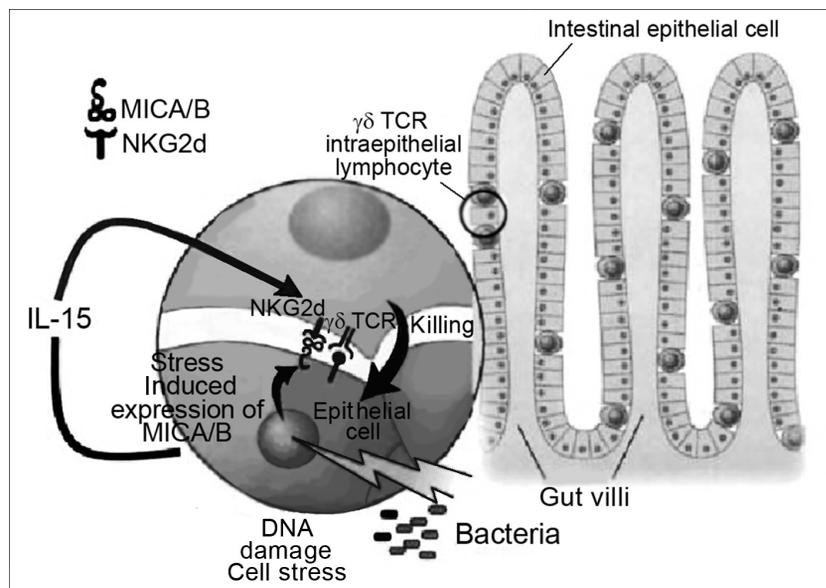


Рис. 3. Бактерии, опухоли и другие стресс-стимулы индуцируют экспрессию *MICA/B* в эпителиальных клетках человека [13].

MICA является фактором, предрасполагающим к аутоиммунным заболеваниям. Полиморфизм *MICA* аллелей *MICA-A5* и *A5.1* коррелирует с сахарным диабетом 1-го типа [2, 8, 21, 24–27].

Системную красную волчанку (СКВ) относят к заболеваниям с предрасполагающим генетическим фоном. Обнаружено, что *MICA* 5/5.1 положительно связан с СКВ (OR 28,9), а *MICA* 9 имеет отрицательную ассоциацию с данным заболеванием (OR 0,2). У этих пациентов оказалась повышена частота гаплотипов DR3-DQ2-*MICA*5.1 и DR3-DQ2-*MICA*5 [28].

Выявлены также положительные ассоциации *MICA*-генов с такими аутоиммунными заболеваниями, как целиакия (аллели *MICA* A5.1), очаговая алопеция (аллели *MICA* 5.1 и A6) [8].

К настоящему времени установлена связь *MICA* с онкологической патологией [2, 11, 15, 29–31], одной из которых является гепатоцеллюлярная карцинома, которая, как известно, в большинстве случаев развивается на фоне инфицирования вирусами гепатитов В и С. У этих больных отмечено высокое содержание растворимого *MICA* в сыворотке крови, что обуславливает неблагоприятный прогноз [32].

В популяции населения Южного Китая найдена связь между предрасположенностью к лейкемии и наличием в фенотипе *MICA* A5.1, особенно выраженная у гомозигот по *MICA* A5 и *MICA* 010, тогда как у гетерозигот по *MICA* 008 и *MICA* A5.1 риск развития лейкемии снижен [33].

Обнаружена ассоциация между присутствием в генотипе индивида аллелей *MICA* A9 и развитием рака полости рта в голландской популяции [1]. Показано повышение экспрессии *MICA* на опухолевых клетках тимомы [34].

Представлены данные об участии генов *MICA* в течении инфекционных заболеваний. При вирусных инфекциях наряду с увеличением продукции интерферона γ (ИНФ γ) в эпителиальных клетках увеличивается экспрессия белков *MICA*. Считают, что это является частью нормального инфекционного процесса [1, 35, 36].

Инфекция, вызванная респираторными вирусами, повышает поверхностное содержание *MICA* на клетках дыхательных путей в зависимости от времени воздействия и дозы возбудителей. При этом также повышается концентрация растворимых *MICA*. ИНФ γ ингибирует экспрессию поверхностных *MICA* и блокирует продукцию растворимого *MICA* [37].

Показана ассоциация *MICA* аллелей с туберкулезом, проказой. При реактивации ЦМВ-инфекции у больных ВИЧ-1 обнаружили связь с *MICA* A5.1 [38], а у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, дендритные клетки не усиливали экспрессию *MICA* после ИФН α -стимуляции, что способствовало длительному течению заболевания [39]. Возможен также вклад *MICA*-аллелей в развитие болезни Крона, реализуемый путем индукции бактериями [1].

В последние годы ведутся работы по определению продукции *MICA* опухолевыми клетками *in vitro* и *in vivo* для создания и применения противоопухолевых вакцин [40].

Противоопухолевый ответ цитотоксических лимфоцитов в значительной степени зависит от уровня экспрессии молекул *MIC*-генов на поверхности трансформированных клеток. Следовательно,

можно рассматривать молекулы *MICA*, *MICB* в качестве клеточных маркеров, необходимых для распознавания цитотоксическими лимфоцитами. Это обосновывает положение о том, что молекулы *MICA* и *MICB* играют важную роль в противоопухолевом иммунном ответе.

Однако трансформированные клетки способны сбрасывать молекулы *MICA/B* со своей поверхности. Они могут обнаруживаться в высоких концентрациях в сыворотке крови пациентов с опухолями пищеварительного тракта и при других новообразованиях, но не у здоровых людей. Растворимые формы этих молекул *sMICA* (soluble *MICA*) блокируют активирующий рецептор NKG2D. Это приводит к угнетению цитолитической функции НК-клеток и ускользанию опухолевых элементов от иммунного надзора, что способствует прогрессированию заболевания [41–43].

Обсуждается роль *MICA*-аллелей в развитии процессов репродукции [44].

Значение *MIC* при трансплантации

Предполагают, что *MICA*-антигены способны влиять на исход трансплантаций, что, возможно, обуславливает необходимость селекции донор-реципиент с учетом совместимости по этим параметрам [1, 8, 45].

В нескольких исследованиях установлено, что высокополиморфные *MIC*-антигены экспрессируются в трансплантируемых органах и могут вызывать их раннее отторжение [46–48]. Гены *MICA* и *MICB* способны влиять на реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), поскольку они распознаются как трансплантационные антигены. При этом установлено, что совместимость по локусам *MICA* и *MICB* увеличивает выживаемость больного. По данным S. Ramag и соавт. [48], в некоторых случаях трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от подобранных по HLA-фенотипу доноров, но несовместимых по *MICA*, наблюдалось увеличение частоты РТПХ. Есть данные, что растворимый *MICA* является фактором риска для хронической РТПХ, тогда как антитела анти-*MICA* нейтрализуют растворимый *MICA* и обеспечивают защиту [42].

При анализе в группе из 236 больных миелолейкозом, из которых 73% были идентичны по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR и HLA-DQ и только 8,4% имели несовпадение по *MICA*, установлено, что более часто острая РТПХ 2–4-й степени наблюдалась у последних: 80% против 40%; $p = 0,003$ [48]. Другие исследователи [42], изучавшие влияние наличия *MICA*-антител на эффект ТГСК, обнаружили, кроме того, существенную связь между уровнем растворимого *MICA* в сыворотке крови в посттрансплантационном периоде выше 80 пг/мл и частотой развития РТПХ. Если же у реципиента перед трансплантацией были антитела к *MICA*, то частота высокого содержания растворимого *MICA* после трансплантации была ниже и число РТПХ меньше, что позволило предположить нейтрализующее действие антител на растворимый *MICA*.

Результаты исследований роли *MICA*-совместимости и антител анти-*MICA* при пересадке почки неоднозначны. Если одни исследователи [49–52] наблюдали более частое отторжение трансплантата у реципиентов с наличием анти-HLA- и анти-*MICA*-антител, то другие [53] получили отличающиеся результаты. Они не обнаружили статистической значимости в частоте выживания трансплантата на протяжении 4 лет между *MICA*-совместимыми (97%) и *MICA*-несовместимыми реципиентами (94%), а также – в темпах острого отторжения. То же касается и наличия антител анти-*MICA* у реципиента: в одних работах показано, что этот фактор коррелирует с результатами трансплантации почки, по данным других авторов, это не подтверждается [46, 51–53]. Поэтому на сегодняшний день в существующих рекомендациях не отражено требование на обязательном предтрансплантационном тестировании на не-HLA-антитела [40].

Противоречивые результаты представлены и в отношении трансплантации сердца. По данным B. Suarez-Alvares и соавт. [54], антитела анти-*MICA* значительно чаще определяли у больных с тяжелым острым отторжением (60,7%), чем у пациентов без отторжения (14,3%), при этом наблюдалась широкая специфичность антител анти-*MICA* (против трех аллелей и более). Появление антител анти-*MICA* было зарегистрировано перед эпизодами отторжения.

Аналогичные данные были получены R. Kauke и соавт. [55]. На основании этого был сделан вывод, что мониторинг антител анти-*MICA* может быть использован в качестве маркера для раннего выявления острого отторжения при трансплантации сердца. Однако исследование, проведенное J. Smith и соавт. [56], не выявило кор-

Наиболее частые MICA-аллели в разных регионах [8]

Регион	MICA-аллели	Частота аллеля	Число исследованных образцов
Азия	A5	0,390	200
	MICA*010	0,390	41
	MICA*008	0,350	66
Восточная Европа	A5,1	0,443	108
	A6	0,407	27
	A9	0,232	108
Средний Восток	A6	0,500	18
	A5,1	0,222	18
	A5	0,167	18
Северная Африка	MICA*008:01	0,268	82
	MICA*004	0,232	82
	MICA*009:02	0,140	81
Северная Америка	MICA*008	0,550	242
	MICA*002:01	0,300	60
	MICA*004	0,292	39
Южная и Центральная Америка	MICA*002:01	0,641	174
	MICA*0027	0,352	60
	MICA*010	0,341	89
Тропическая Африка	MICA*002:01	0,424	83
	MICA*008:01	0,328	83
	MICA*004	0,270	83
Западная Европа	MICA*008:01	0,530	166
	A5,1	0,370	154
	A6	0,370	158

реляции между наличием антител анти-MICA и выживаемостью трансплантированного сердца. Авторы сделали заключение, что одни MICA-антитела незначительно влияют на результаты трансплантации сердца, в отличие от антител анти-HLA, чье влияние на приживляемость трансплантата и частоту случаев отторжения хорошо подтверждено.

Несмотря на неоднозначные результаты этих исследований, клиническое значение полиморфизмов гена MICA и антител анти-MICA в трансплантации органов и стволовых клеток на сегодняшний день можно считать установленным.

Популяционные особенности

Распределение аллелей MICA и MICB в различных этносах мира имеет свои особенности [57]. В таблице показана частота встречаемости наиболее распространенных аллелей MICA в различных регионах.

MICA A6 выявлялся с наибольшей частотой, варьируя от 25 до 50% в 13 из 25 обследованных популяций. Напротив, MICA A4 встречался с наименьшей частотой: 5–15% в 20 из 25 изученных популяций. Данные о распределении генов MICB в литературе очень ограничены.

В результате исследований, проведенных в нашей стране, установлены статистически значимые различия в распределении аллелей MICB в популяции русских и башкир Челябинской области. Установлено, что у татар Челябинской области по сравнению с русскими данного региона значимо ниже частота аллеля MICB*005:3 [58], а по сравнению с башкирами – частота MICB*009N и MICB*014 [59].

Методы определения генов MICA и антител анти-MICA

Генотипирование осуществляется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью аллельспецифических праймеров (SSP-ПЦР). Используется также иммунохимический метод. Определение антител анти-MICA выполняют в иммуноферментном анализе, методом проточной цитометрии, вестерн-блоттингом и с микрочастицами Lumiplex [29, 44, 60].

Молекулы sMICA определяют методом ИФА в сыворотке крови. У практически здоровых людей циркулирующие MICA-лиганды отсутствуют или их содержание не превышает 20–200 МЕ. При заболеваниях их концентрация превышает эти показатели в 3–7 раз и более [61].

Предлагают также определять цитотоксическую активность мононуклеаров крови, которую исследуют в тесте с H³-уридином по отношению к клеткам-мишеням К-562 и МОЛТ-4. Спонтанная цитотоксичность мононуклеаров крови бывает снижена по отношению к здоровым в 2–3 раза [44].

Имуногистохимический анализ: депарафинизированную секцию биопсийного материала обрабатывают 40% нормальной человеческой сывороткой в течение 20 мин при комнатной температуре и инкубируют с мономорфными антителами анти-MICA в течение 1 ч.

Результаты считывают с помощью системы En Vision System. Анти-MICA моноклональные антитела были получены иммунизацией мышей рекомбинантным MICA*008 [62].

Таким образом, с каждым годом работы, посвященные обнаружению высоких концентраций молекул sMICA и sMICB в сыворотке крови онкологических больных, приобретают все большее значение в клинической практике, а мониторинг содержания сывороточных форм этих молекул у больного может служить прогностически значимым критерием оценки исхода заболевания. Однако на сегодняшний день нет данных о корреляции sMICA/B с гистологическим вариантом и стадией опухолевого процесса. Очевидно, что обнаружение и анализ растворимых форм молекул MICA/B может явиться потенциально новым маркером в дифференциальной диагностике заболевания, стадировании и прогнозе опухолевого роста.

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют считать, что аллели генов MICA/B могут быть использованы в качестве молекулярных маркеров при прогнозировании течения других заболеваний, в том числе и инфекционных. Значение этих аллелей в исходе трансплантаций нуждается в дальнейшем изучении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Хаитов Р.М. Геномика HLA: новые возможности молекулярной генетики человека в диагностике и терапии. *Молекулярная медицина.* 2003; 1: 17–31.
- Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Данилова А.Б., Фахрутдинова О.Л., Балдуева И.А., Моисеенко В.М. Иммунохимический анализ продукции MICA опухолевыми клетками in vitro и in vivo в контексте создания и применения противоопухолевых вакцин. *Вопросы онкологии.* 2010; 56(5): 576–82.
- Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г. Стрессиндуцированные молекулы MICA/B и их роль в развитии онкологических заболеваний. *Молекулярная медицина.* 2012; 4: 16–20.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

- Haitov R.M. Genomic HLA: new opportunities for human molecular genetics in the diagnosis and therapy. *Molecular Medicine. Russian journal (Molekulyarnaya meditsina).* 2003; 1: 17–31. (in Russian)
- Frigoul A., Lefranc M.P. MICA Standardized IMGT alleles nomenclature, polymorphisms and diseases. *Recent Res. Devel. Human Genet.* 2005; 3: 95–145. <http://www.ld.ru/w/biometra/mica.pdf>
- Gupta G.S. *Animal lectins: form, function and clinical application.* New York: Springer; 2012.
- Bahram S. MIC genes: from genetics to biology. *Adv. Immunol.* 2001; 76: 1–60.
- Stastny P. Introduction: MICA/MICB in innate immunity, adaptive immunity, autoimmunity, cancer and in the immune response to transplants. *Human Immunol.* 2006; 67(3): 141–4.
- Collins R.W. Human MHC class I chain related (MIC) genes: their biological function and relevance to disease and transplantation. *Eur. J. Immunogenet.* 2004; 31(3): 105–14.
- Yarilin A.A. Immunology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
- Kirijias M., Spiroski M. MICA Polymorphism, Association with Diseases and Role of Anti-MICA Antibodies in Organ and Cell Transplantation. *Macedonian J. Med. Sci.* 2013; 6(3): 285–95.
- Gonzalez S., Groh V., Spies T. Immunobiology of human NKG2D and its ligands. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006; 298: 121–38.
- Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M. Immunobiology: the Immune System in Health and Disease. 5th ed. New York: Garland Science; 2001.
- Choy M.K., Phipps M.E. MICA polymorphism: biology and importance in immunity and disease. *Trends Mol. Med.* 2010; 16(3): 97–106. doi: 10.1016/j.molmed.2010.01.002.
- Murphy K.M. Janeway's Immunobiology. 8th ed. New York: Garland Science; 2011.
- Duchmann R., Blumberg R.S., Neurath M.F., Scholmerich J., Warren Strober, Zeitz M., et al., eds. Mechanisms of Intestinal Inflammation: Implications for Therapeutic Intervention in IBD. Part 1. Kluwer Academic Publishers; 2004.
- Hillyer C.D., Elberstein L., Ness P.M., Anderson K.C., Roback J.D. Blood banking and transfusion medicine: basic principles & practice. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2007.
- Cerwenka A., Lanier L.L. NK/G2D ligands: class I-like molecules exploited by viruses and cancer. *Tissue Antigens.* 2003; 61(5): 335–43.
- Ahmad T., Marshall S.E., Jewell D. Genetics of inflammatory bowel disease: the role of HLA complex. *Wld J. Gastroenterol.* 2006; 12(23): 3628–35.

17. Mameli A., Cauli A., Taccari E., Scarpa R., Punzi L., Lapadula G., et al. Association of MICA alleles with psoriatic arthritis and its clinical forms. A multicenter Italian study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26(4): 649–52.
18. Romphruk A.V., Romphruk A., Choonhakarn C., Puapairoj C., Inoko H., Leelayuwat C. Major histocompatibility complex class I chain-related gene A in Thai psoriasis patients: MICA association as a part of human leukocyte antigen-B-Cw haplotypes. *Tissue Antigens.* 2004; 63(6): 547–54.
19. Pollock R., Chandran V., Barrett J., Eder L., Pellett F., Yao C., et al. Differential major histocompatibility complex class I chain-related A allele associations with skin and joint manifestations of psoriatic disease. *Tissue Antigens.* 2011; 77(6): 554–61. doi: 10.1111/j.1399-0039.2011.01670.x.
20. Zhou X., Wang J., Zou H., Ward M.M., Weisman M.H., Espitia M.G., et al. MICA, a gene contribution strong susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(8): 1552–57. doi: 10/1136/annrheumdis-2013-203352.
21. Goto K., Ota M., Maksymowicz W.P., Mizuki N., Yabuki K., Katsuyama Y., et al. Association between MICA gene A4 allele and acute anterior uveitis in white patients with and without HLA-B27. *Am. J. Ophthalmol.* 1998; 126(3): 436–41.
22. Gambelungho G., Falorni A., Ghaderi M. Microsatellite polymorphism of the MHC class I chain – related (MIC-A and MIC-B) genes marks the risk for autoimmune Addison’s disease. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1999; 84(10): 3701–07.
23. Cohen R., Metzger S., Nahir M., Chajek-Shaul T. Association of the MIC-A gene and HLA-B51 with Behcet’s disease in Arabs and non Ashkenazi Jews in Israel. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61(2): 157–60.
24. Gambelungho G., Ghaderi M., Cosentino A., Falorni Ad., Brunetti P., Falorni A., Sanjeevi C.B. Association of MHC class I chain-related A (MIC-A) gene polymorphism with type I diabetes. *Diabetologia.* 2000; 43(Issue 4): 507–14.
25. Trofimov D., Sergeev I., Grudakova E., Alexeev L. The MICA alleles frequencies in healthy Russians and in type I diabetic patients. *Eur. J. Immunogenet.* 2002; 29(2): 147.
26. Nikitina-Zake L., Gupta M., Gambelungho G., Shtauvere G., Lernmark A. Frequencies of MICA alleles significantly differs between Latvian, Italian and Swedish populations and are associated with type I diabetes mellitus. *Tissue Antigens.* 2002; 59(2): 55.
27. Raha O., Sarkar B.N., Veerajay P., Sudhakar G., Raychaudhuri P., Mukhopadhyay S., Rao V.R. Role of MICA Repeat Polymorphism in the Manifestation of Type I Diabetes Mellitus in Bengal Indian Patients. *Genetika.* 2013; 45(2): 611–9. doi: 10.2298/GENSR1302611R.
28. Gambelungho G., Gerli R., Bocci E.B., Sindaco P.D., Ghaderi M., Sanjeevi C.B., et al. Contribution of MHC class I chain-related A (MICA) gene polymorphism to genetic susceptibility for systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2005; 44(3): 287–92. doi:10.1093/rheumatology/keh459.
29. Dambrauskas Z., Svensson, Joshi M., Hyltander A., Neredi P., Iresjo B. Expression of major histocompatibility complex class I-related chain AB (MICA/B) in pancreatic carcinoma. *Inter. J. Oncol.* 2014; 44(1): 99–104. doi: 10.3892/ijo.2013.2156.
30. Zwirner N.W., Fuertes M.B., Girart M.V., Domaica C.I., Rossi L.E. Immunobiology of the human MHC class I chain-related gene A (MICA): from transplantation immunology to tumor immune escape. *Immunologia.* 2006; 25(1): 25–38.
31. Reinders J., Rozemuller E., Slootweg P., Tilanus M. The MICA-A9 allele is significantly decreased in Dutch HNSCC patients diagnosed with mouth cavity tumor. *Tissue Antigens.* 2002; 59(2): 106.
32. Kumar V., Lo P.H., Sawai H., Kato N., Takahashi A., Deng Z., et al. Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for HBV – induced hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2012; 7(9): e44743. doi: 10.1371/journal.pone.0044743.
33. Luo Q.Z., Lin L., Gong Z., Mei B., Xu Y.J., Huo Z., et al. Positive association of major histocompatibility complex class I chain-related gene A polymorphism with leukemia susceptibility in the people of Han nationality of Southern China. *Tissue Antigens.* 2011; 78(3): 178–84.
34. Hue S., Berrih-Aknin S., Monteiro R., Caillat-Zuerman S. MICA – NK-G2D interactions with in normal and pathologic thymus. *Tissue Antigens.* 2002; 59(2): 40.
35. Kanto T., Hayashi N. Innate immunity in hepatitis C virus infection: Interplay among dendritic cells, natural killer cells and natural killer T-cells. *Hepatol. Res.* 2007; 37(Suppl.3): 319–26.
36. Harapan H., Fajar J., Khalilullah S., Winardi W., Jamil K. Genetic Polymorphisms of HLA and HLA-Related Proteins Implications on Dengue Virus Infection. *J. Mosquito Res.* 2013; 3(1): 1–10.
37. Zdravcheva M.T., Telcian A.G., Laza-Stanca V., Bellettato C.M. RSV infection modulates IL-15 production and MICA levels in respiratory epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2012; 39(3): 712–20. doi: 10.1183/09031936.00099811.
38. Lazaro F.P., Werneck F.L., Mackert C., Cobat A. et al. A Major Gene Controls Leprosy Susceptibility in a Hyperendemic Isolated Population from North of Brazil. *JID.* 2010; 201: 1598–605.
39. Fielding C.A., Aichele R., Stanton R.J., Wang E.C.Y., Han S., Seirfian S., et al. Two novel human cytomegalovirus NK cell evasion functions target MICA for lysosomal degradation. *PLoS Pathogens.* 2014; 10(5): 1–17.
40. Danilova A.B., Fakhrutdinova O.L., Baldueva I.A., Moiseenko V.M. Immunochemical assay of MICA production by tumor cells in vitro and in vivo as a component of antitumor vaccine development. *Problems in Oncology. Russian journal (Voprosy onkologii).* 2010; 56(5): 576–82. (in Russian)
41. Groh V., Wu J., Yee C., Spies T. Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. *Nat. Immunol.* 2002; 419(6908): 734–8.
42. Boukouaci W., Busson M., Peffault de Latour R., Rocha V., Suberbielle C., Bengoufa D., et al. MICA-129 genotype, soluble MICA, and anti-MICA antibodies as biomarkers of chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2009; 114(25): 5216–24.
43. Abakushina E.V., Kuzmina E.G. Stress-induced molecules MICA/B and their role in cancer development. *Molecular Medicine. Russian journal (Molekulyarnaya meditsina).* 2012; 4: 16–20. (in Russian)
44. Mincheva-Nilsson L., Nagaeva O., Chen T., Stendahl U., Antsiferova J., Mogren L., et al. Placenta-derived soluble MHC class I chain-related molecules down-regulate NKG2D receptor on peripheral blood mononuclear cells during human pregnancy: a possible novel immune escape mechanism for fetal survival. *J. Immunol.* 2006; 176(6): 3585–92. doi:10.4049/jimmunol.176.6.3289.
45. Tait B.D., Susal C., Gebel H.M., Nickerson P.W., Zachary A.A., Claas F.N., et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013; 95(1): 19–47.
46. Narayan S., Tsai E.W., Zhang O., Wallace W.D., Reed E.F., Ettenger R.B. Acute rejection associated with donor-specific anti-MICA antibody in highly sensitized pediatric renal transplant recipient. *Pediatric Transpl.* 2011; 15(1): 1–7.
47. Terasaki P.I., Ozawa M., Castro R. Four year follow-up of a prospective trial of HLA and MICA antibodies of Kidney graft survival. *Am. J. Transpl.* 2007; 7(2): 408–15.
48. Parmar S., DeLima M., Zou Y., Patah P.A., Liu P., Cano P., et al. Donor – recipient mismatches in MHC class I chain – related gene A in unrelated donor transplantation lead to increased incidence of acute graft-versus-host disease. *Blood.* 2009; 114(14): 2884–7.
49. Zou Y., Zhang M., Lavingia B. Allot antibodies against MICA alleles in sera from kidney transplant patients react with the alpha-2 domain of MICA antigens. *Tissue Antigens.* 2002; 59(Suppl.2): 42.
50. Zou Y., Statny P., Susal C. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(13): 1293–1300.
51. Zhang M., Lu F., Qu L., He J., Yuan X.N., Gu Y. Serum major-histocompatibility-complex class I-related chain A antibody detection for the evaluation of graft dysfunction in renal allograft recipients. *Chin. Med. J.* 2011; 124(14): 2127–31.
52. Ozawa M., Rebellato L.M., Terasaki P., Tong A., Briley K.P., Catrou P., et al. Longitudinal testing of 266 renal allograft patients for HLA and MICA antibodies: Greenville experience. *Clin. Transpl.* 2006; 265–90.
53. Lemy A., Andrien M., Lionet A., Labalette M., Noel C., Hiesse C. Posttransplant major histocompatibility complex class I chain-related gene A antibodies and long-term graft outcomes in a Multicenter Cohort of 779 Kidney Transplant. *Transplantation.* 2012; 93(12): 1258–64.
54. Suarez-Alvarez B., Lopez-Vazquez A., Gonzalez M.Z., Fdez-Morera J.L., Diaz-Molina B., Blanco-Gelaz M.A., et al. The relationship of anti-MICA antibodies and MICA expression with heart allograft rejection. *Am. J. Transplant.* 2007; 7(7): 1842–8.
55. Kauke T., Kaszmarek L., Dick A., Schomoeckel M., Deutsch M.A., Beiras-Fernandez A., et al. Anti-MICA antibodies are related to adverse outcome in heart transplant recipients. *J. Transplant.* 2009; 28(4): 305–11.
56. Smith J.D., Brunner V.M., Jigjidsuren S., Hamour I.M. Lack of effect of MICA antibodies on graft survival following heart transplantation. *Am. J. Transplant.* 2009; 9(8): 1912–9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02722.x.
57. Sohn Y.H., Cha C.H., Oh H.B., Kim M.H., Choi S.E., Kwon O.J. MICA polymorphisms and haplotypes with HLA-B and HLA-DRB1* in Koreans. *Tissue Antigens.* 2010; 75(1): 48–55.
58. Vavilov M.N., Suslova T.A., Burmistrova A.L., Darke C. HLA and MICB alleles in ancestral haplotypes in Russian and Bashkir populations of the Chelyabinsk Region of Russian South Urals. *Tissue Antigens.* 2012; 79(6): 531.
59. Suslova T.A., Burmistrova A.L., Chernova M.S., Khromova E.B., Lupar E., et al. HLA-gene and haplotype frequencies in Bashkirs, Russian and Tatars, living in the Chelyabinsk regions (Russian South Urals). *Inter. J. Immunogenet.* 2012; 39(5): 394–408. doi: 10.1111/j.1744-313X.2012.01117.x.
60. Zou Y., Stastny P. Screening for antibodies against MICA by luminex flow cytometry. *Methods Mol. Biol.* 2012; 882: 279–88. doi: 10.1007/978-1-61779-842-9_16.
61. Jiang X., Huang J.F., Huo Z., Zhang Q., Jiang Y., Wu X., et al. Elevation of soluble major histocompatibility complex class I related chain A protein in malignant and infectious diseases in Chinese patients. *BMC Immunol.* 2012; 13: 62. doi: 10.1186/1471-2172-13-62. <http://www.biomedcentral.com/1471-2172/13/62>
62. Zou Y., Mirbaha F., Lazaro A., Zhang J., Lavingia B., Stastny P. MICA is a target for complement-dependent cytotoxicity with mouse monoclonal antibodies and human alloantibodies. *Hum. Immunol.* 2002; 63(1): 30–9.

Поступила 14.01.16

Принята к печати 10.05.16