

Л.П. Алексеев<sup>1</sup>, И.И. Дедов<sup>2</sup>, Р.М. Хайтов<sup>1</sup>, М.Н. Болдырева<sup>1</sup>, Д.Ю. Трофимов<sup>1</sup>, В.А. Петеркова<sup>2</sup>,  
Т.Л. Кураева<sup>2</sup>, Д.Д. Абрамов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

# Иммуногенетика сахарного диабета 1 типа — от фундаментальных исследований к клинике

*Приводится обзор исследований российских исследователей, касающихся теоретических и практических аспектов генетической предрасположенности к СД1, связанной с иммунитетом: HLA и не HLA генами. Наиболее важными для практического здравоохранения результатами являются данные о том, что HLA-генетическая предрасположенность к СД1 связана с DRB1-генотипом, полностью состоящим из вариантов DRB1-генов, ассоциированных с развитием СД1. Было установлено также, что ген CTLA4 имеет самостоятельное прогностическое значение для СД1.*

**Ключевые слова:** HLA-гены, не HLA-гены, генетическая предрасположенность, сахарный диабет 1 типа.

Иммуногенетика человека как новое направление иммунологии берет свое начало с середины XX века, когда стала актуальной клиническая трансплантация органов и тканей и потребовалась разработка методов подбора тканесовместимых пар «донор-реципиент». Благодаря усилиям международного научного сообщества эта проблема была решена. При этом были открыты продукты генов главного комплекса тканевой совместимости человека, обозначенные как HLA-антигены (human leukocyte antigens). Однако буквально в течение десятилетия стало ясно, что биологическая роль HLA-антигенов значительно шире, поскольку они участвуют в важнейших физиологических процессах, и в первую очередь, в генетическом контроле иммунного ответа на любые чужеродные для данного организма агенты.

Под понятием «иммуногенетика человека» до последнего времени обычно подразумевалась отрасль биомедицинской науки, задачей которой являлось изучение генетического контроля иммунного ответа в норме и при патологических состояниях. Однако в последние десятилетия эти представления были существенно дополнены и расширены. На рис. 1 перечислены основные

функции организма, которые обеспечивают продукты генов иммунного ответа — HLA-антигены. Следует отметить, что уже в 80-х годах XX века предлагалось изменить название «гены HLA» на «гены иммунного ответа человека», но решено было оставить историческое название.

1. Распознавание собственных, чужеродных и собственных измененных клеток, запуск и реализация иммунного ответа против них
2. Формирование иммунологической толерантности против клеток собственного организма
3. Обеспечение процессинга и презентации иммунодоминантных пептидов — индукторов и мишеней иммунного ответа
4. Поддержание генетического разнообразия человека как вида, в том числе на пренатальном, интранатальном и постнатальном уровнях.
5. Обеспечение взаимодействия клеток организма

Рис. 1. Основные функции системы HLA

L.P. Alekseev<sup>1</sup>, I.I. Dedov<sup>2</sup>, R.M. Haitov<sup>1</sup>, M.N. Boldyreva<sup>1</sup>, D.Yu. Trofimov<sup>1</sup>, V.A. Peterkova<sup>2</sup>,  
T.L. Kuraeva<sup>2</sup>, D.D. Abramov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Center «Institute of Immunology», The Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

<sup>2</sup> Scientific centre of endocrinology Ministry of Healthcare and Social development of Russia, Moscow

## Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus — from fundamental ideas to medical practice

*The review of studies of Russian researchers on theoretical and practical aspects of genetic predisposition to type 1 diabetes associated with immunity: HLA and not HLA genes. Most important for practical public health outcomes are evidence that HLA-genetic predisposition to type 1 diabetes is associated with the DRB1-genotype, consisting entirely of variants DRB1-genes associated with the development of T1D. It was also established that CTLA4 gene has an independent predictive value for T1D.*

**Key words:** HLA-genes, non HLA-genes, genetic predisposition, type 1 diabetes mellitus.

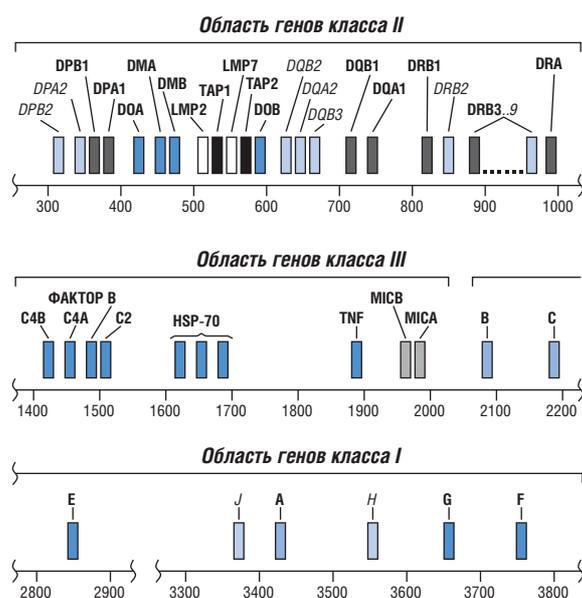


Рис. 2. Строение системы HLA

76

Как следует из данного рисунка, гены HLA и их продукты в действительности обеспечивают контроль иммунного ответа. Нарушение их «физиологической» функции лежит в основе развития целого ряда патологических состояний, включая развитие заболеваний аутоиммунного, онкологического и инфекционного генезов, а также нарушения репродуктивной функции на различных этапах ее реализации. Наконец, именно гены иммунного ответа человека являются одним из основных компонентов поддержания генетического разнообразия человека как биологического вида, тем самым обеспечивая его выживание в условиях агрессивной окружающей среды, включая инфекции и воздействие неблагоприятных техногенных факторов [1].

Столь широкий спектр контроля физиологических и патологических состояний определяется особенностями структуры продуктов генов HLA и чрезвычайным полиморфизмом последних (рис. 2).

Продукты генов HLA – HLA-антигены являются структурой, основная функция которых состоит в представлении (презентации) Т-клеточному рецептору чужеродных иммунодоминантных пептидов различного происхождения. Наиболее важной структурой молекулы является антиген-представляющая бороздка, в которой размещается связавшийся с ней иммунодоминантный пептид. Для определенных иммунодоминантных пептидов в структуре бороздки имеются специфические связывающие сайты, наличие которых в конкретной молекуле определяет возможность связывания пептида. Т-клеточный рецептор может распознавать чужеродный пептид только в контексте HLA-молекулы собственного организма или полностью ей идентичной. В иммунном

распознавании участвуют обе молекулы HLA-DRB1, кодируемые генами, унаследованными от обоих родителей. В случае, если унаследованы 2 различных HLA-DRB1 гаплотипа, потомок имеет HLA-DRB1 гетерозиготный генотип и, соответственно, 2 HLA-молекулы, различных по набору и связывающих иммунодоминантные пептиды сайтов. В случае, если потомок имеет HLA-DRB1 гомозиготный генотип, набор таких сайтов у него в два раза меньше и, соответственно, вдвое ограничена распознающая способность чужеродных иммунодоминантных пептидов. В этом случае имеется выраженное ограничение спектра иммунного ответа как на инфекционные, так и на иные иммунодоминантные пептиды.

Как указывалось выше, помимо особенностей строения HLA-молекул, широкий спектр контроля физиологических и патологических состояний определяется также чрезвычайным полиморфизмом системы генов HLA, наиболее полиморфной из изученных генетических систем человека. Причем, благодаря использованию новейших методов молекулярно-генетического анализа и беспрецедентно широкому международному сотрудничеству, количество вновь выявляемых генов HLA постоянно возрастает. Так, за первые 30 лет исследований HLA (1956–1986) было выявлено 138 генетических вариантов HLA, а за последующие 25 лет количество установленных аллельных вариантов генов HLA превысило 5000. При этом следует отметить, что из этого числа полиморфизм генов HLA, относящихся к генам иммунного ответа, приближается к 800. Как для фундаментальных исследований, так и для практического здравоохранения важным фактом является то, что частота встречаемости одних и тех же аллельных вариантов HLA в значительной степени варьирует не только на уровне представителей различных рас, но и на уровне этнических и субэтнических групп. Это имеет особое значение для клинической трансплантологии и для развития проблемы «HLA и болезни», которая является одним из основных направлений практического использования достижений в иммуногенетике человека. Столь высокий уровень генетического полиморфизма, значительно превышающий полиморфизм представителей животного мира, обеспечивает чрезвычайно высокую способность эффективного иммунного ответа на разнообразные вызовы человечеству как биологическому виду. При этом сам по себе существующий на сегодняшний день полиморфизм генов иммунного ответа сформировался и продолжает формирование на основе своего самосовершенствования в процессе противостояния этим вызовам. Ярким примером является иммуногенетический профиль большинства этнических групп Европы, на формирование которого оказали значительное влияние средневековые пандемии, следствием чего стало «искажение» иммуногенетического профиля, выразившееся в повышенной частоте конкретных HLA-гаплотипов [2]. Было установлено, что эти гаплотипы и входящие в них HLA варианты ассоциированы с высокой активностью врожденного иммунитета [3]. Было также установлено, что эти же гаплотипы одно-

Таблица 1. Внутриэтнический полиморфизм гена HLA DRB1\*04 и предрасположенность к СД 1

Аллельные варианты гена DRB1	Русские поморы			Русские москвичи		
	СД1 (n=48)	Контроль (n=81)	ОР	СД1 (n=79)	Контроль (n=300)	ОР
0401	20,8	6,8	3,3*	24,7%	3,3	9,5***
0404	37,5%	7,4	8,2***	11,8	3,2	4,2***
0405	0	0	-	5,9%	0	90,1*

**Таблица 2.** HLA-специфичности, положительно и отрицательно ассоциированные с СД1

Маркер	Не маркер
DRB1*01	DRB1*15(02)
DRB1*03	DRB1*16(02)
DRB1*04	DRB1*11(05)
DRB1*08	DRB1*12(05)
DRB1*09	DRB1*13(06)
DRB1*10	DRB1*14(06)
	DRB1*07

временно являются маркерами предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям, в том числе к сахарному диабету [4].

Ведущая роль молекул HLA в развитии иммунного ответа, как в норме, так и при патологических состояниях, включая заболевания аутоиммунного, онкологического и инфекционного генезов, определяется следующим: запуск иммунного ответа против любого чужеродного агента, в том числе инфекционного происхождения, и собственных злокачественно перерожденных клеток, а также собственных клеток организма, к которым утрачена иммунологическая толерантность. Последнее является основой развития любого аутоиммунного заболевания, включая сахарный диабет 1-го типа (СД1). Именно поэтому в качестве одного из основных механизмов запуска аутоиммунного ответа рассматривается наличие в структуре ряда инфекционных возбудителей, общих с белковыми детерминантами, конкретных HLA-специфичностей. И в этом случае иммунный ответ, развившийся против указанных детерминант инфекционного агента, реализуется затем и против собственных HLA-молекул, тем самым срывая толерантность. Таким образом, конкретные гены HLA, а точнее их продукты — HLA-антигены, рассматриваемые в качестве маркеров СД1, в действительности являются непосредственными участниками развития аутоиммунного процесса.

Типичным примером сказанного является HLA-DRB1 \*04 — группоспецифический вариант гена HLA-DRB1. HLA-DRB1\*04 является одновременно маркером предрасположенности к СД1 и ряду других аутоиммунных заболеваний, а также маркером генетической устойчивости к целому ряду инфекционных заболеваний.

В настоящее время имеется возможность осуществлять иммуногенетические исследования не только на уровне группоспецифических вариантов гена HLA-DRB1, но и на уровне их отдельных аллельных вариантов. Это позволяет, в частности, проводить более точный иммуногенетический анализ предрасположенности или устойчивости к конкретному заболеванию. Примером служит установление роли отдельных аллельных вариантов «классического» маркера СД1 — специфичности гена HLA-DRB1\*04. Из числа более 30 известных на сегодняшний день аллельных вариантов HLA-DRB1\*04 выбрано 3, для которых ранее была установлена связь с СД1. Работа была выполнена при обследовании 2 субпопуляционных групп русских — жителей Москвы и коренных поморов Архангельской области (табл. 1) [5].

Таким образом, из представленных данных следует, что внутри обследованных групп, имеющих выраженную ассоциацию с HLA-DRB1\*04, существует серьезное различие вплоть до аллельных вариантов, ассоциированных не с предрасположенностью, а напротив — с устойчиво-

**Таблица 3.** Относительный риск развития СД1 в зависимости от комбинаций гаплотипов в HLA-DRB1 генотипе

№	Комбинация HLA-DRB1 гаплотипов	N	ОР	p
1	2 гаплотипа, положительно ассоциированных с СД	614	7,8	2,8x10 <sup>-118</sup>
2	1 гаплотип, положительно ассоциированный с СД1	327	0,59	8,8x10 <sup>-11</sup>
3	Отсутствие гаплотипов, ассоциированных с СД1	63	0,11	2,7x10 <sup>-83</sup>

стью к СД1. С целью решения вопроса о возможностях применения генотипирования на уровне аллельных вариантов в практическом здравоохранении и повышения эффективности прогноза риска развития СД1 было проведено сравнительное изучение роли положительно и отрицательно ассоциированных аллельных вариантов HLA-DRB1 в 2 субпопуляциях русских (жителей Москвы и жителей Архангельской области — коренных поморов). Сопоставляли группы носителей аллельных вариантов HLA-DRB1 \*0401, \*0404 и \*0405 — наиболее часто встречающихся среди больных СД1 (см. табл. 1). Результатом исследования стали данные о значительном различии среди тех или иных аллельных вариантов в изучаемых группах. Последнее свидетельствует о целесообразности внедрения метода генотипирования на уровне аллельных вариантов в практическое здравоохранение, поскольку в России имеется приборно-наборная база для проведения данных исследований.

Тем не менее, внедрение подобного подхода для повышения эффективности генетического прогноза вероятности развития СД1 в различных регионах России требует проведения фундаментальных исследований в рамках отдельных проектов или же как части научной программы, направленной на решение актуальных проблем современной эндокринологии. В то же время результаты исследований в области иммуногенетики СД1, выполнявшиеся в рамках совместных научно-исследовательских работ ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России и ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ, позволяют уже в настоящее время внедрить в практическое здравоохранение принципиально новый подход в прогнозе СД1.

Отправной точкой для разработки данного подхода послужили данные, полученные исследователями в различных научных центрах мира, включая отечественные, занимающихся проблемами иммуногенетики СД1. Целью этих исследований явилось изучение двух HLA-DRB1 гаплотипов — DRB1\*03 и DRB1\*04, для которых установлена наиболее выраженная положительная ассоциация с СД1. Данные исследования принесли неожиданные результаты. Оказалось, что HLA-DRB1 гомозиготные гаплотипы — HLA-DRB1\*04/\*04 и HLA-DRB1\*03/\*03 — имеют значительно менее выраженную ассоциацию с СД1 по сравнению с гетерозиготным генотипом, состоящим из гаплотипов HLA-DRB1\*04 и HLA-DRB1\*03. Единого мнения по поводу этого наблюдения пока не выработано.

Нами была предпринята попытка изучения возможной роли HLA-DRB1 генотипов, включающих HLA-DRB1 гаплотипы как с высоким, так и низким уровнем положительной ассоциации с СД1. Последние, как правило, сами по себе не учитывались при анализе HLA-DRB1 ассоци-

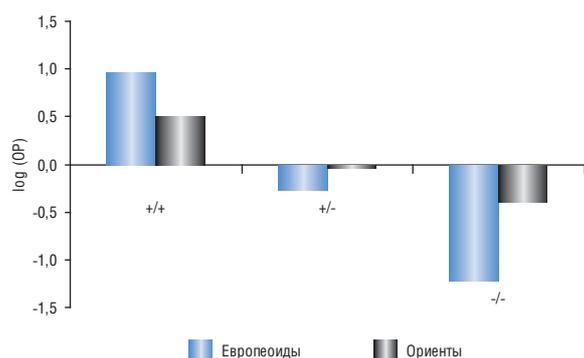


Рис. 3. Эффект наличия в HLA-генотипе DRB1 специфичностей, ассоциированных с СД1

- CTLA4, PTPN22, IFNG, TNF, SH2B3, ERBB3, CLEC16A, PTPN2, IL2RA, IL27, IL2, ORMDL3, GLIS3, CD69, IL10, UBASH3A, IFIH1, COBL, BACH2, CTSH, PRKCQ, C1QTNF6, PGM1, C12orf30, CTSH, CLEC16A, PRM3, TNP2, C16orf75, EDG7, RASGRP1, RAB5B, SUOX, IKZF4, ERBB3, CDK2, KIAA0350, LNK, TRAFD1, SH2B3, NR, PTPN1, PHTF1, CD226, AFF3, CAPSL, IL7R.....

78 Рис. 4. Связанные с генетическим контролем иммунного ответа не-HLA-гены

аций с СД1. Нами были включены в исследование HLA-DRB1 генотипы, имеющие различный уровень положительных ассоциаций с СД1: HLA-DRB1\*01, \*03, \*04, \*08, \*09 и \*10; отрицательных либо нейтральных ассоциаций: HLA-DRB1\*15 (2), \*16 (02), \*11 (05)\*, \*12 (05)\*, \*13 (06)\*, \*14 (06)\*, \*07 (табл. 2) [6].

Были сформированы три группы сравнения.

Группа 1 состояла из генотипов, включающих любые 2 из указанных специфичностей. Группа 2 — из генотипов, включающих любую 1 специфичность из числа перечисленных. Второй специфичностью являлась любая не несущая положительную ассоциацию с СД1 из числа перечисленных: DRB1\*15 (02), \*16 (02), \*11 (05), \*12 (05), \*13 (06), \*14 (06), \*07. Группа 3 — из генотипов, включающих 2 специфичности, не несущие положительных ассоциаций с СД1.

Суммарные данные по относительному риску развития СД1 при 3 различных вариантах DRB1-генотипа, полученные в результате обследования 1004 больных СД1 и 1547 «здоровых» добровольцев, представлены на табл. 3.

Как видно из результатов, представленных в табл. 3, HLA-генетическая предрасположенность к развитию СД1 связана только с генотипом, включающим 2 положи-

тельно ассоциированных гаплотипа. Оставшиеся 2 варианта не ассоциированы с развитием СД1.

Данный эффект подтвержден при обследовании 10 этнических групп, проживающих на территории РФ и СНГ.

Представленные выше данные являются полностью приоритетными и были впервые опубликованы и доложены как в отечественных, так и зарубежных изданиях и на международных форумах [6, 7].

Данный метод рекомендуется для использования при установлении индивидуального и внутрисемейного риска развития СД1 на основе анализа HLA-DRB1-генотипа.

Метод установления индивидуального и внутрисемейного риска развития СД1, обусловленного генами HLA, на основе анализа DRB1-генотипа разработан по оценке результатов молекулярно-генетического HLA-типирования гена DRB1 у больных СД1 и соответствующего этнического контроля 10 популяционных групп, проживающих на территории России и бывшего СССР (рис. 3). Данные рис. 3 представлены с использованием логарифмического шкалирования, где положительные значения относительного риска развития СД1 отображены выше значения 0,0, а отрицательные — ниже 0,0. Исследованные группы относятся не только к разным этносам внутри одной расы, но также и к разным расам, что позволяет сделать заключение об универсальности предложенного способа для оценки индивидуального и семейного генетического риска развития СД1 у пациентов, принадлежащих к различным этническим группам.

Применение генетического метода, основанного на установлении DRB1-генотипа для оценки предрасположенности к СД1 без учета этнической принадлежности исследуемого пациента, дает возможность выполнения дифференциальной диагностики и прогнозирования заболевания на индивидуальном и семейном уровне. Последнее позволяет более эффективно диагностировать заболевание на ранних его этапах, а также формировать группы высокого и низкого риска развития СД1 в семьях, больных СД1, для последующего мониторинга лиц с высоким генетическим риском развития СД1 и исключения необходимости мониторинга лиц с низким риском развития диабета.

Таким образом, предложен новый инновационный эффективный способ оценки индивидуальной и семейной генетической предрасположенности к развитию СД1, который позволяет оценивать генетический риск развития заболевания вне зависимости от этнической принадлежности обследуемого на основе молекулярно-генетического метода HLA-DRB1 генотипирования с использованием отечественной высокоэффективной приборно-реагентной базы. Наиболее перспективным для оснащения реги-

Вариант гена	Физиологические функции	Наличие в генотипе HLA-маркеров, %	
		Да	Нет
CTLA4 (+49GG)	Участие в регуляции активности Т-лимфоцитов	80	14 *
PTPN22 (+1858TT)	Участие в регуляции активности Т-лимфоцитов	100	0
IFNG (+874AA)	Участие в противоинфекционной и противоопухолевой защите Стимуляция экспрессии антигенов HLA классов I и II	100	0
TNF (-238AA,-308AA)	Цитотоксическое действие, в том числе противоопухолевое, активация макрофагов	100	0

\* — в 6% маркеры HLA и CTLA4 отсутствуют

Рис. 4. Дополнительный вклад не-HLA-генов иммунного ответа в предрасположенность к СД1

ональных учреждений, обеспечивающих мониторинг заболеваемости СД1, является отечественный прибор «DPrime» (ЗАО «НПФ ДНК-технология»), позволяющий в автоматическом режиме проводить широко-масштабный иммуногенетический мониторинг населения, а также создавать Центры медико-генетического консультирования в различных регионах Российской Федерации.

Такой подход позволяет в короткие сроки объективно оценить индивидуальный и семейный риск развития СД1, связанный с генами HLA, вне зависимости от этнической принадлежности обследуемого.

В самые последние годы появилось новое перспективное направление иммуногенетики, обозначенное в 2010 г. на конгрессе Европейской федерации иммуногенетиков во Флоренции как «не-HLA-иммуногенетика». Это направление включает исследование роли полиморфизма генов, контролирующих те этапы развития иммунного ответа в норме и при патологических состояниях, которые не относятся к распознаванию чужеродного, инициации иммунного ответа и развитию его эффекторной фазы. На рис. 4 представлен список перспективных для изучения генов, участвующих в контроле иммунного ответа, но не входящих в систему HLA. Безусловно, данное направление имеет значительные перспективы как в фундаментальном, так и прикладном аспекте. В то же время столь широкий спектр кандидатных генов не может быть рекомендован для рутинного использования в клинике, как это в настоящее время имеет место только в отношении генов HLA — маркеров СД1.

Для получения ответа на данный вопрос нами было проведено специальное исследование [8]. На примере анализа данных по ассоциациям СД1 с четырьмя наиболее изученными генами, участвующими в контроле иммунного ответа, но не входящими в систему HLA, был получен ответ на вопрос, дают ли эти гены дополнительную информацию о генетической предрасположенности к СД1 по сравнению с генами HLA. С этой целью на материале семейного анализа сопоставили процент больных СД1, несущих кандидатные не-HLA варианты генов, с одновременным присутствием у них маркерных HLA-генотипов (рис. 5). Как следует из этих данных, варианты трех изученных генов, а именно RTRN22, IFNG и TNF, выявлялись только в том случае, если у обследуемых больных СД1 присутствовали одновременно маркерные HLA-генотипы. Таким образом, можно предположить, что указанные иммуногенетические маркеры СД1, не относящиеся к HLA, не вносят вклад в прогнозирование развития СД1.

Напротив, прогностический эффект исследованного варианта гена CTLA4 не «перекрывается» полностью генами HLA, и в 14% случаев он является самостоятельным иммуногенетическим маркером предрасположенности к СД1. Вместе с тем можно отметить, что в 6% случаев у больных, входящих в обследованную группу, отсутствовали как HLA, так и CTLA4. Вполне возможно, что в списке не-HLA иммуногенетических маркеров, представленных на рис. 5, имеются гены, которые так же, как и CTLA4, могут вносить самостоятельный вклад в установление иммуногенетической предрасположенности к СД1.

#### REFERENCES

1. Haitov R.M. Fiziologiya immunnnoy sistemy. *M.: VINITI RAN.* 2005. 375 s.
2. Bodmer W., Bodmer J.G. Evolution and function of the HLA system. *Brit Med Bull.* 1978; 3: 309–316.
3. Yazdovskii V.V., Alekseev L.P., Zemskov V.M. Svyaz' parametrov immunnnoy otveta s HLA-fenotipom u zdorovyh lic russkoi nacional'nosti. *Immunologiya.* 1998; 3: 20–24.
4. Haitov R.M., Alekseev L.P. HLA i vrojdennyi (estestvennyi) immunitet — celesoobraznost' peresmotra izvestnogo. *Fiziolog. i patologiya immunnnoy sistemy.* 2004; 8 (1): 27–29.
5. Alekseev L.P., Dedov I.I., Boldyreva M.N. i dr. HLA-geny — markery insulinozavisimogo saharnogo diabeta, etnicheskie aspekty. *Immunologiya.* 2003; 5 (24): 308–311.
6. Boldyreva M.N., Haitov R.M., Dedov I.I. i dr. Novyi vzglyad na mehanizm HLA-associirovannoi predraspolejennosti k saharnomu diabetu 1 tipa. *Teoreticheskie i prikladnye aspekty. Immunologiya.* 2005; 6: 324–329.
7. Boldyreva M., Trofimov D., Alexeev L., Dedov I. Significance of HLA-DRB1-genotypes for prediction of Type 1 Diabetes Mellitus. 2nd European Congress of Immunology. ECI-Berlin (Germany), September 13–16. *Medomond International Proceedings.* 2009: 227–230.
8. Abramov D.D., Dedov I.I., Trofimov D.Yu. i dr. Polimorfizm gena CTLA4 (49A/g) v russkoi populyacii u bol'nyh saharnym diabatom 1 tipa i zdorovyh donorov. *Saharnyi diabet.* 2007; 3: 2–3.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Алексеев Леонид Петрович**, член-корреспондент РАМН, профессор, д.м.н., заведующий отделом иммуногенетики ФГБУ ГНЦ Института иммунологии ФМБА России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 кор. 2

Тел.: (499) 617 78 22, тел/факс: (499) 616 49 02

E-mail: l.p.alexeev@mail.ru

**Хайтов Рахим Мусаевич**, академик РАН и РАМН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ ГНЦ Института иммунологии ФМБА России

Адрес: 1154728, Москва, Каширское шоссе, 24 кор. 2

Тел.: (499) 617 78 44

E-mail: rk Haitov@mail.ru

**Болдырева Маргарита Николаевна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики гистосовместимости ФГБУ ГНЦ Института иммунологии ФМБА России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 кор. 2,

Тел.: (499) 617 78 22, тел/факс: (499) 616 49 02

E-mail: m.n.boldyreva@mail.ru

**Трофимов Дмитрий Юрьевич**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генетики гистосовместимости ФГБУ ГНЦ Института иммунологии ФМБА России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 кор. 2

**Тел.:** (499) 617 78 22, тел/факс: (499) 616 49 02

**E-mail:** d.trofimov@dna-technology.ru

**Абрамов Дмитрий Дмитриевич**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики гистосовместимости ФГБУ ГНЦ Института иммунологии ФМБА России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 кор. 2

**Тел.:** (499) 617 78 22, тел/факс: (499) 616 49 02

**E-mail:** abramov@dna-technology.ru

**Петеркова Валентина Александровна**, член-корреспондент РАМН, профессор, д.м.н., директор Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России

**Адрес:** 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

**Тел.:** (499) 124 02 66

**E-mail:** Peterkova@hotmail.ru

**Кураева Тамара Леонидовна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России

**Адрес:** 117478, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

**Тел.:** (499) 124 02 66

**E-mail:** endiab@mail.ru