

О.М.Кудрявцева¹, Т.Н.Щуковская¹, Н.И.Микшиш¹, С.Н.Клюева¹, С.А.Бугоркова¹, Д.Н.Санджиев²,
С.В.Конусева², С.П.Савченко², Б.А.Хасыкова², С.А.Щербаква¹

ВЫЯВЛЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ ГЕНОВ HLA II КЛАССА ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ С ОСОБЕННОСТЯМИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ЛИЦ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ЖИВОЙ ЧУМНОЙ ВАКЦИНОЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЛМЫКИЯ

¹ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов;

²Управление Роспотребнадзора по Республике Калмыкия, Элиста, Российская Федерация

Цель исследования: определение аллельных вариантов гаплотипов HLA II класса у лиц, проживающих в Республике Калмыкия на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы, иммунизированных по эпидпоказаниям вакциной живой чумной, и поиск ассоциаций гаплотипов HLA II класса с особенностями развития поствакцинального иммунитета. **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 20 человек. HLA-типирование проводили методом мультиплексной ПЦР. Продукцию иммунорегуляторных цитокинов и титры антител к фракции 1 чумного микроба определяли методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных программ. **Результаты и выводы.** Определены аллельные варианты гаплотипов HLA-DQA1, HLA-DQB1 и HLA-DRB1 II класса главного комплекса гистосовместимости у 20 жителей Лаганского и Черноземельского районов Республики Калмыкия. Выявлены различия в соотношении аллельных вариантов HLA-DQA1 и продукции цитокинов INF- γ , TNF- α , IL-4 и IL-10 по районам проживания. Отмечено, что аллель HLA-DRB1*01 сопряжена с высоким уровнем спонтанной и индуцированной продукции IL-10 в различные сроки после ревакцинации ВЖЧ. Дальнейшее изучение генов, регулирующих развитие иммунитета, наряду с иммунологическими методами позволит персонализировать применение существующей вакцины против чумы, а также прогнозировать иммуногенность и эффективность разрабатываемых профилактических препаратов.

Ключевые слова: чума, вакцина, люди, HLA-система, иммунологическая эффективность.

Корреспондирующий автор: Кудрявцева Ольга Михайловна, e-mail: rusrap1@microbe.ru.

O.M.Kudryavtseva¹, T.N.Shchukovskaya¹, N.I.Mikshish¹, S.N.Klyueva¹, S.A.Bugorkova¹, D.N.Sandzhiev²,
S.V.Konusheva², S.P.Savchenko², B.A.Khasykova², S.A.Shcherbakova¹

Identification of HLA II Class Gene Associations of the Main Histocompatibility Complex with Peculiarities of Immune Response in Persons Vaccinated with Live Plague Vaccine in the Republic of Kalmykia

¹Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation; ²Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Kalmykia, Elista, Russian Federation

Objective of the study was to determine allelic variants of HLA II class haplotypes in persons living in the Republic of Kalmykia in the territory of Pre-Caspian sandy natural focus of the plague, immunized for epidemic reasons with live plague vaccine and search for associations of HLA class II haplotypes with peculiarities of post-vaccinal immunity development. **Materials and methods.** 20 individuals took part in the study. HLA typing was performed applying multiplex PCR. Production of immune-regulatory cytokines and antibody titers to fraction 1 of the plague microbe was determined using enzyme immunoassay. Statistical processing of the results was carried out using standard programs. **Results and conclusions.** Allelic variants of haplotypes HLA-DQA1, HLA-DQB1 and HLA-DRB1 class II of the main histocompatibility complex of 20 persons residing in Lagansky and Chernozemelsky districts of the Republic of Kalmykia have been identified. Determined have been the differences in the ratio of allelic variants of HLA-DQA1 and cytokine production INF- γ , TNF- α , IL-4 and IL-10 by the areas of residence. Association of the HLA-DRB1*01 allele with a high level of spontaneous and induced IL-10 cytokine production has been revealed at various times after booster vaccination. Further study of genes that regulate the development of immunity, along with immunological methods will make it possible to personalize the use of the existing vaccine against plague, and predict the immunogenicity and effectiveness of preventive drugs under development.

Key words: plague, vaccine, humans, HLA-system, immunological efficacy.

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

Corresponding author: Olga M. Kudryavtseva, e-mail: rusrap1@microbe.ru.

Citation: Kudryavtseva O.M., Shchukovskaya T.N., Mikshish N.I., Klyueva S.N., Bugorkova S.A., Sandzhiev D.N., Konusheva S.V., Savchenko S.P., Khasykova, B.A. Shcherbakova S.A. Identification of HLA II Class Gene Associations of the Main Histocompatibility Complex with Peculiarities of Immune Response in Persons Vaccinated with Live Plague Vaccine in the Republic of Kalmykia. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2017; 3:95–99. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2017-3-95-99

Актуальность специфической профилактики чумы в настоящее время обусловлена наличием активных природных очагов данной болезни на территории Российской Федерации в сочетании с другими факторами риска возникновения ее эпидемических проявлений. В России для специфической

профилактики чумы применяется вакцина живая чумная (ВЖЧ), представляющая собой лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций, накожного скарификационного применения и ингаляций. Вакцина разработана в 30-х годах прошлого столетия на основе вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV

НИИЭГ, характеризующегося обширной делецией в *pgt*-области хромосомы [1]. Для людей, проживающих на энзоотичной по чуме территории и лиц, работающих с возбудителем чумы рекомендуется однократная первичная вакцинация с последующими ежегодными ревакцинациями. Опыт более чем полувекового применения ВЖЧ свидетельствует в пользу ее безопасности и эффективности. Вместе с тем современные методы исследования предоставляют новые возможности для более детального изучения реакций макроорганизма на введение средств специфической профилактики.

При осуществлении иммунологического мониторинга в ходе массовых вакцинаций населения наряду с общими тенденциями отмечают значительные колебания показателей адаптивного иммунитета. Индивидуальные особенности зависят от множества факторов, таких как пол, возраст, сопутствующие заболевания и т.д. В настоящее время принято считать, что определяющую роль в вариабельности иммунного ответа играет полиморфизм генов иммунного ответа (Immune response genes), регулирующих активность всех звеньев и факторов иммунитета [13]. Предполагают, что они входят в систему генов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA – Human Leukocyte Antigen) главного комплекса гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex) или тесно связаны с ней [11].

Система генов HLA является наиболее полиморфной во всем человеческом геноме. Высокий полиморфизм HLA возник как механизм естественного отбора в результате взаимодействия человека со множеством инфекционных патогенов. Он позволяет противостоять постоянно эволюционирующему множеству патогенов [3]. Гены главного комплекса гистосовместимости HLA включают три основных региона: HLA I, II и III класса. Гены HLA I класса (локусы A, B, C) играют ведущую роль во взаимодействии между Т-киллерами (CD8+клетками) и клеткой-мишенью в процессе иммунного ответа. Продукты этих генов присутствуют практически на всех клетках организма, занимая около 1 % клеточной поверхности. Гены МНС II класса (локусы DP, DQ, и DR) наиболее полиморфны. Молекулы HLA II класса экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках (APC – antigen-presenting cell) и опосредуют взаимодействие Т-хелперов (CD4+клеток), В-лимфоцитов и макрофагов в иммунном ответе [4, 14]. Таким образом, система генов HLA выполняет в иммунном ответе важнейшую роль, обеспечивая презентацию чужеродных пептидов для дальнейшего развития иммунного ответа.

В настоящее время достаточно интенсивно ведутся исследования по поиску ассоциаций между особенностями HLA-фенотипа или гаплотипа и состоянием защитных систем макроорганизма (компонентов комплемента, интерферонов, цитокинов, иммуноглобулинов и т.д.) [5]. Установлена большая группа аутоиммунных и онкологических заболеваний, в определенной степени ассоциированных с от-

дельными антигенами и гаплотипами HLA [7]. Кроме того, выявлены популяционные и этнические особенности ассоциаций HLA-комплекса с различными инфекционными заболеваниями, такими как острые респираторно-вирусные инфекции, вирусные гепатиты, а также бактериальные инфекции [4].

Связь генов HLA с развитием поствакцинального иммунитета в настоящее время является малоизученной областью. Проводились исследования по выявлению зависимости между характером ответной реакции организма на вакцинацию и фенотипом HLA. Такая корреляция продемонстрирована на нескольких вирусных вакцинах – против оспы, гриппа, кори, краснухи и эпидемического паротита [10]. Опубликованы данные по ассоциации между гетерозиготностью по различным гаплотипам HLA классов I (HLA-A) и II (HLA-DQA1 и HLA-DQB1) и более выраженными клеточными иммунными реакциями (пролиферация лимфоцитов) у лиц, иммунизированных американской химической сибирезыменной вакциной AVA [9].

До недавнего времени сведения об эпитопах антигенов возбудителя чумы, ассоциированных с развитием Т-клеточного иммунного ответа, были достаточно ограниченными. Однако в 2017 г. получены результаты, основанные на передовых технологиях с использованием биоинформационных ресурсов и методов прогнозирования связи Т-клеточных эпитопов бактериальных и вирусных белков с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека [15]. Протестировано 1532 пептида на их способность вызывать специфический Т-клеточный ответ. В результате отобрали 178 эпитопов, входящих в состав 113 белков *Y. pestis*, потенциально способных вызывать специфический ответ CD8 Т-клеток. Полученные знания о новых иммуногенных эпитопах *Y. pestis* вносят вклад в определение рационального дизайна будущих вакцин.

Целью нашего исследования явилось определение аллельных вариантов гаплотипов HLA у лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы, вакцинированных (ревакцинированных) по эпидпоказаниям ВЖЧ, и поиск ассоциаций HLA-гаплотипов с особенностями развития клеточных и гуморальных иммунных реакций.

Материалы и методы

В исследование взяты 20 образцов цельной периферической крови людей в возрасте от 24 до 53 лет (средний возраст – 43,3 года), проживающих на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы в Лаганском (г. Лагань) и Черноземельском (п. Артезиан) районах Республики Калмыкия, и ревакцинированных ВЖЧ по эпидпоказаниям (вторая ревакцинация после первичной вакцинации, проведенной в 2014 г.).

От каждого участвующего в исследовании предварительно получено письменное согласие на его осуществление. Работа одобрена этическим коми-

тетом Саратовского государственного медицинского университета. Вакцинация ВЖЧ (производства ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора) проводилась накожным способом персоналом районных больниц Лаганского и Артезианского районов Калмыкии.

Взятие крови для типирования генов HLA II класса проводили однократно перед началом второй ревакцинации. При заборе крови, предобработке и хранении материала руководствовались инструкцией к комплекту реагентов для типирования генов гистосовместимости HLA-ДНК-ТЕХ («НПО ДНК-Технология», Россия). Выделение ДНК проводили набором «Проба ГС-генетика» («НПО ДНК-Технология», Россия). Типирование генов главного комплекса гистосовместимости проводили методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-Лайт («НПО ДНК-Технология», Россия) с использованием комплектов реагентов HLA-ДНК-ТЕХ для детекции аллелей локусов DQA1, DQB1 и DRB1 («НПО ДНК-Технология», Россия).

Для сравнения частот аллелей и их носителей использовали базу данных по распределению HLA-антигенов в мировом сообществе («Allele Frequency Search» Classical ресурса <http://www.allelefrequencies.net>).

Забор крови из локтевой вены для определения показателей адаптивного иммунитета проводили в соответствии с ГОСТ Р 53079.4-2008 до второй ревакцинации и через 1, 6 и 12 месяцев после ее осуществления. Для оценки уровня продукции цитокинов гепаринизированную венозную кровь разводили в соотношении 1:4 средой RPMI 1640 (ПанЭко, Россия), содержащей 100 мкг/мл гентамицина (ФГУП им. Н.А.Семашко, Россия). В один из опытных образцов вносили Т-клеточный митоген конканавалин А (Sigma, США) в концентрации 15 мкг/мл, в контрольный – физиологический раствор. Опытный и контрольный образцы инкубировали в течение 24 ч при температуре 37 °С [2]. Уровни спонтанной и индуцированной конканавалином А продукции иммунорегуляторных цитокинов INF- γ , TNF- α , IL-4 и IL-10 определяли с применением коммерческих наборов реагентов для иммуноферментного определения концентрации цитокинов в крови человека («ЗАО Вектор-Бест», Россия) и спектрофотометра Genesys 10S UV-Vis (Thermo Fisher Scientific, США). Для определения титров антител к фракции 1 чумного микроба использовали коммерческую тест-систему «ИФА-АТ-Ф1 YERSINIA PESTIS» (ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб», Россия) и микропланшетный фотометр Stat Fax-3200 (Awareness Technology, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных статистических программ, определяли среднее значение анализируемого показателя (M), ошибку средней арифметической (m). Достоверность уровня различия сравниваемых величин оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате типирования по восьми аллелям гена HLA-DQA1 установлено, что для 75 % исследуемых лиц, проживающих в г. Лагань Лаганского района, характерно наличие аллельного варианта DQA1*03:01, а для 75 % тестируемых лиц, проживающих в п. Артезиан Черноземельского района – DQA1*05:01. Согласно базе данных www.allelefrequencies.net, аллельные варианты DQA1*03:01 и DQA1*05:01 наиболее часто встречаются у жителей России.

В процессе иммунологического исследования ревакцинированных ВЖЧ лиц, проживающих в Черноземельском и Лаганском районах, выявлены следующие общие закономерности. Непосредственно перед второй ревакцинацией (через 12 месяцев после первой) отмечали выраженный иммунный ответ, характеризующийся высокими уровнями спонтанной и индуцированной продукции цитокинов IFN- γ , TNF- α и низкими показателями цитокина IL-4. Через 6 месяцев после второй ревакцинации в 100 % случаев отмечалось достоверное изменение цитокинового статуса – резкое снижение продукции IFN- γ и TNF- α и повышение продукции IL-4 (рис. 1).

На этом фоне нами отмечено, что выраженность иммунных процессов в исследованных группах имеет достоверные различия по районам проживания. Индивидуальные значения уровней продукции провоспалительного цитокина IFN- γ у исследованных жителей двух районов до второй ревакцинации в Черноземельском районе в среднем были достоверно выше, чем в Лаганском (рис. 1). На этом фоне наблюдали различную реакцию на вторую ревакцинацию. Через месяц после второй ревакцинации у исследованных лиц из Черноземельского района отмечали более высокие уровни продукции IL-4 и IFN- γ (рис. 2). Повышение уровня IL-4 (биомаркер гуморального иммунного ответа) свидетельствовало

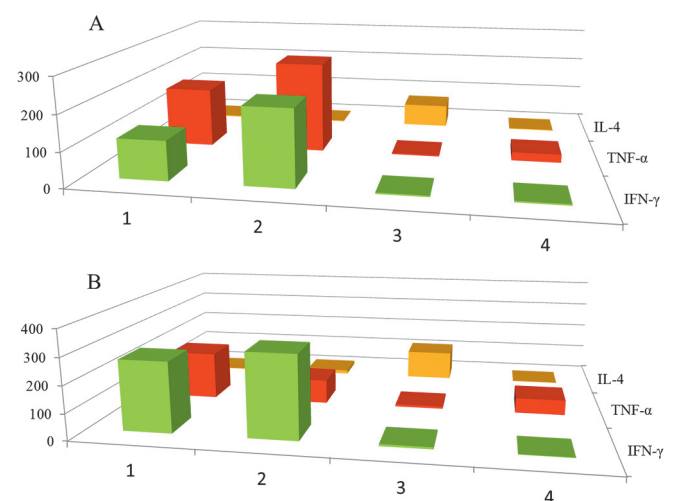


Рис. 1. Результаты определения уровней спонтанной продукции INF- γ , TNF- α и IL-4 в образцах крови лиц, проживающих в Лаганском (А) и Черноземельском (Б) районах Республики Калмыкия, до (1) и через 1 месяц (2), 6 месяцев (3), 12 месяцев (4) после второй ревакцинации ВЖЧ. По оси ординат – уровни спонтанной продукции цитокинов клетками крови (средние значения, пг/мл), по оси абсцисс – сроки ревакцинации ВЖЧ

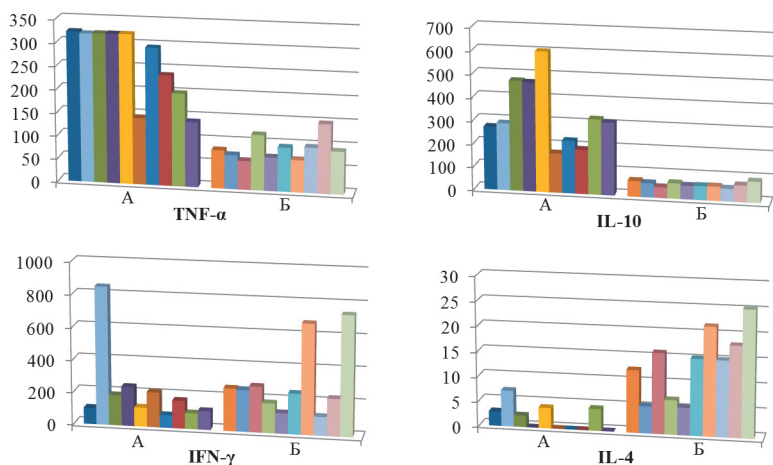


Рис. 2. Результаты определения уровней спонтанной продукции IL-4, INF-γ, TNF-α и IL-10 в образцах крови лиц, проживающих в Лаганском и Черноземельском районах Республики Калмыкия через 1 месяц после второй ревакцинации ВЖЧ. По оси ординат – уровни спонтанной продукции цитокинов клетками крови (пг/мл), по оси абсцисс – ревакцинированные лица Лаганского (А) и Черноземельского (Б) районов. Средние значения спонтанной продукции цитокинов клетками цельной крови лиц, проживающих соответственно в Лаганском и Черноземельском районах (пг/мл): IL-4 – (2,0±1,45) и (14,2±6,4); INF-γ – (217,7±7,7) и (313,2±23,8); TNF-α – (262,8±9,1) и (91,4±4,75); IL-10 – (286,9±20,3) и (64,2±11,45)

о наметившейся тенденции к изменению состояния иммунной системы, которое впоследствии выразится в переключении иммунного ответа с Th1 (клеточный) на Th2 (гуморальный). В эти же сроки у жителей Лаганского района отмечали достоверно более высокие уровни продукции TNF-α и IL-10. Цитокин IL-10, также как и IL-4, подавляет синтез IFN-γ, в то же время его ассоциируют с иммуносупрессией.

Выявленные нами различия в продукции цитокинов у людей в зависимости от района проживания могут быть связаны с превалированием аллели DQA1*03:01 в Лаганском районе, и аллели DQA1*05:01 в Черноземельском районе. Вместе с тем не исключено и влияние на иммунную систему внешних факторов. Для выяснения этого необходимо существенное расширение охвата обследуемых лиц.

При типировании аллелей гена HLA-DRB1, в подавляющем большинстве проб от жителей обоих районов отмечен только один из 13 известных аллельных вариантов – DRB1*04. Исключением составил один образец, в котором выявлена аллель DRB1*01. Согласно базе данных <http://www.allelefreqencies.net>, частота встречаемости варианта DRB1*01 относительно других аллелей HLA-DRB1 у жителей Российской Федерации крайне низкая, в то время как гаплотип DRB1*04 встречается чаще всех остальных.

При проведении комплексного иммунологического исследования мы обратили внимание на возможную ассоциацию аллели HLA-DRB1*01 с вы-

соким уровнем спонтанной и индуцированной продукции IL-10, активирующего клетки гуморального иммунитета и связанного с иммуносупрессией. У единственного носителя этой аллели уровень спонтанной и индуцированной продукции IL-10 в различные сроки после ревакцинации был значительно выше нормы и среднего значения для жителей двух районов (рис. 3). Не исключено, что гиперпродукция IL-10 у носителя варианта DRB1*01 повышает риск развития нежелательных поствакцинальных осложнений. Высокая иммунореактивность часто приводит к аутоиммунным заболеваниям [12]. В частности, есть сведения о связи аллели DRB1*01 с развитием поствакцинального макрофагального миозита [6]. С другой стороны, вероятность ассоциации аллели HLA-DRB1*01 с показателями иммунитета против чумы подтверждается литературными данными. Так, в исследовании по изучению взаимодействия эпитопов антиген Cafl *Y. pestis* с Т-клетками гуманизированных мышей со встроенным в геном гаплотипом DRB1, лучший Т-клеточный ответ вызывал эпитоп, ассоциированный с аллелью HLA-DRB1*01 [8].

Скрининг других показателей поствакцинального иммунитета – уровень продукции INF-γ, TNF-α и IL-4, содержания в сыворотке крови антител к капсальному антигену фракции 1 чумного микроба, не позволил выявить статистически достоверной корреляции с гаплотипами, определенными у жителей Лаганского и Черноземельского районов Республики

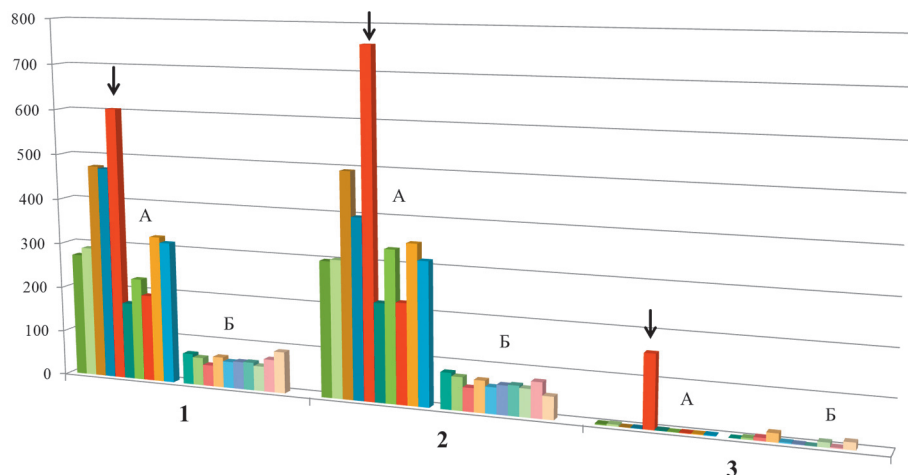


Рис. 3. Результаты определения уровней спонтанной (1) и индуцированной (2, 3) продукции IL-10 (индивидуальные значения) в образцах крови лиц, проживающих в Лаганском (А) и Черноземельском (Б) районах Республики Калмыкия через 1 месяц (1, 2) и 6 месяцев (3) после второй ревакцинации ВЖЧ. Стрелкой обозначен носитель аллели HLA-DRB1*01

Калмыкия. Дальнейшая работа по выявлению ассоциации гаплотипов HLA-DQA1 и HLA-DRB1 с функциональной активностью клеточного и гуморального звеньев иммунитета в случаях вакцинации (ревакцинации) декретированного контингента ВЖЧ предполагает расширение охвата обследуемых лиц.

Таким образом, нами определены аллельные варианты гаплотипов HLA-DQA1, HLA-DQB1 и HLA-DRB1 II класса главного комплекса гистосовместимости у жителей Лаганского и Черноземельского районов Республики Калмыкия, проживающих на территории Прикаспийского природного очага чумы и ревакцинированных ВЖЧ по эпидпоказаниям. Выявлены различия в распределении аллельных вариантов HLA-DQA1 и выраженности продукции Th1 и Th2-ассоциированных цитокинов (INF- γ , TNF- α , IL-4 и IL-10) по районам проживания. Отмечено, что аллель HLA-DRB1*01 сопряжена с высоким уровнем спонтанной и индуцированной продукции IL-10 в различные сроки после ревакцинации ВЖЧ. Дальнейшее изучение генов, кодирующих или регулирующих активность клеточных и гуморальных факторов иммунитета, наряду с иммунологическими методами позволит прогнозировать индивидуальный ответ на иммунизацию существующей вакциной для специфической профилактики чумы, персонифицировать ее применение, а также прогнозировать иммуногенность и эффективность разрабатываемых вакцинных препаратов.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Хаитов Р.М., редакторы. Вакцины и вакцинация: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 880 с.
2. Шуковская Т.Н., Смолькова Е.А., Шмелькова Т.П., Ключева С.Н., Бугоркова С.А. Индуцированная продукция IFN γ и IL-4 как показатель функциональной активности Th1- и Th2-клеток у вакцинированных против чумы людей. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. 2011; 6(61):78–83.
3. Barreiro L.B., Quintana-Murci L. From evolutionary genetics to human immunology: how selection shapes host defence genes. *Nat. Rev. Genet.* 2010; 11:17–30. DOI: 10.1038/nrg2698.
4. Cardozo D.M., Marangon A.V., Sell A.M., Visentainer L.J.E., de Souza C.A. HLA and Infectious Diseases. In: Yongzhi Xi, editor. HLA and Associated Important Diseases. InTech; 2014. Available from: <https://www.intechopen.com/books/hla-and-associated-important-diseases/hla-and-infectious-diseases>. DOI: 10.5772/57496.
5. Castiblanco J., Anaya J.M. Genetics and vaccines in the era of personalized medicine. *Curr. Genomics.* 2015; 16(1):47–59. DOI: 10.2174/1389202916666141223220551.
6. Guis S., Pellissier J.F., Nicoli F., Reviron D., Mattei J.P., Gherardi R.K., Pelletier J., Kaplanski G., Figarella-Branger D., Roudier J. HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheumatism.* 2002; 46(9):2535–7. DOI: 10.1002/art.10465.
7. Matzaraki V., Kumar V., Wijmenga C., Zernakova A. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biology.* 2017; 18(1):76. DOI: 10.1186/s13059-017-1207-1.
8. Musson J.A., Ingram R., Durand G., Ascough St., Waters E.L., Hartley M.G., Robson T., Maillere B. Repertoire of HLA-DR1-Restricted CD4 T-Cell Responses to Capsular Cpf1 Antigen of *Yersinia pestis* in Human Leukocyte Antigen Transgenic Mice. *Infect. Immun.* 2010; 78(10):4356–62. DOI: 10.1128/IAI.00195-10.
9. Ovsyannikova I.G., Pankratz V.S., Vierkant R.A., Pajewski N.M., Quinn C.P., Kaslow R.A., Jacobson R.M., Poland G.A. Human leukocyte antigens and cellular immune responses to anthrax vaccine adsorbed. *Infect. Immun.* 2013; 81(7):2584–91. DOI: 10.1128/IAI.00269-13.
10. Ovsyannikova I.G., Poland G.A. Vaccinomics: current findings, challenges and novel approaches for vaccine development.

11. Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M., Smith D.I. Heterogeneity in vaccine immune response: the role of immunogenetics and the emerging field of vaccinomics. *Clin. Pharmacol. Therap.* 2007; 82(6):653–64. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100415.
12. Reviron D., Foutrier C., Guis S., Mercier P., Roudier J. DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis in southern France. *Eur. J. Immunogenet.* 2001; 28(1):83–7.
13. Tan P.L., Jacobson R.M., Poland G.A., Jacobsen S.J., Pankratz V.S. Twin studies of immunogenicity-determining the genetic contribution to vaccine failure. *Vaccine.* 2001; 19(17–19):2434–9. DOI: 10.1016/S0264-410X(00)00468-0.
14. Trowsdale J., Knight J.C., Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2013; 14:301–23. DOI: 10.1146/annurev-genom-091212-153455.
15. Zvi A., Rotem S., Zauberman A., Elia U., Aftalion M., Bar-Haim E., Mamroud E., Cohen O. Novel CTL epitopes identified through a *Y. pestis* proteome-wide analysis in the search for vaccine candidates against plague. *Vaccine.* 2017 Jun 9. pii: S0264-410X(17)30762-4. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.05.092. [Epub ahead of print].

References

1. Zverev V.V., Semenov B.F., Khaitov R.M., editors. [Vaccines and Vaccination: National Guidelines]. M.: "Geotar-Media"; 2011. 880 p.
2. Shchukovskaya T.N., Smol'kova E.A., Shmel'kova T.P., Klyueva S.N., Bugorkova S.A. [Induced production of IFN γ and IL-4 as an index of functional activity of Th1- and Th2-cells in persons vaccinated against plague]. *Epidemiol. Vaksino profilakt.* 2011; 6(61): 78–83.
3. Barreiro L.B., Quintana-Murci L. From evolutionary genetics to human immunology: how selection shapes host defence genes. *Nat. Rev. Genet.* 2010; 11:17–30. DOI: 10.1038/nrg2698.
4. Cardozo D.M., Marangon A.V., Sell A.M., Visentainer L.J.E., de Souza C.A. HLA and Infectious Diseases. In: Yongzhi Xi, editor. HLA and Associated Important Diseases. InTech; 2014. Available from: <https://www.intechopen.com/books/hla-and-associated-important-diseases/hla-and-infectious-diseases>. DOI: 10.5772/57496.
5. Castiblanco J., Anaya J.M. Genetics and vaccines in the era of personalized medicine. *Curr. Genomics.* 2015; 16(1):47–59. DOI: 10.2174/1389202916666141223220551.
6. Guis S., Pellissier J.F., Nicoli F., Reviron D., Mattei J.P., Gherardi R.K., Pelletier J., Kaplanski G., Figarella-Branger D., Roudier J. HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheumatism.* 2002; 46(9):2535–7. DOI: 10.1002/art.10465.
7. Matzaraki V., Kumar V., Wijmenga C., Zernakova A. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biology.* 2017; 18(1):76. DOI: 10.1186/s13059-017-1207-1.
8. Musson J.A., Ingram R., Durand G., Ascough St., Waters E.L., Hartley M.G., Robson T., Maillere B. Repertoire of HLA-DR1-Restricted CD4 T-Cell Responses to Capsular Cpf1 Antigen of *Yersinia pestis* in Human Leukocyte Antigen Transgenic Mice. *Infect. Immun.* 2010; 78(10):4356–62. DOI: 10.1128/IAI.00195-10.
9. Ovsyannikova I.G., Pankratz V.S., Vierkant R.A., Pajewski N.M., Quinn C.P., Kaslow R.A., Jacobson R.M., Poland G.A. Human leukocyte antigens and cellular immune responses to anthrax vaccine adsorbed. *Infect. Immun.* 2013; 81(7):2584–91. DOI: 10.1128/IAI.00269-13.
10. Ovsyannikova I.G., Poland G.A. Vaccinomics: current findings, challenges and novel approaches for vaccine development. *AAPS J.* 2011; 13(3):438–44. DOI: 10.1208/s12248-011-9281-x.
11. Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M., Smith D.I. Heterogeneity in vaccine immune response: the role of immunogenetics and the emerging field of vaccinomics. *Clin. Pharmacol. Therap.* 2007; 82(6):653–64. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100415.
12. Reviron D., Foutrier C., Guis S., Mercier P., Roudier J. DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis in southern France. *Eur. J. Immunogenet.* 2001; 28(1):83–7.
13. Tan P.L., Jacobson R.M., Poland G.A., Jacobsen S.J., Pankratz V.S. Twin studies of immunogenicity-determining the genetic contribution to vaccine failure. *Vaccine.* 2001; 19(17–19): 2434–9. DOI: 10.1016/S0264-410X(00)00468-0.
14. Trowsdale J., Knight J.C., Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2013; 14:301–23. DOI: 10.1146/annurev-genom-091212-153455.
15. Zvi A., Rotem S., Zauberman A., Elia U., Aftalion M., Bar-Haim E., Mamroud E., Cohen O. Novel CTL epitopes identified through a *Y. pestis* proteome-wide analysis in the search for vaccine candidates against plague. *Vaccine.* 2017 Jun 9. pii: S0264-410X(17)30762-4. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.05.092. [Epub ahead of print].

Authors:

Kudryavtseva O.M., Shchukovskaya T.N., Mikshis N.I., Klyueva S.N., Bugorkova S.A., Shcherbakova S.A. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.
 Sandzhiev D.N., Konusheva S.V., Savchenko S.P., Khasyikova B.A. Rosptrebnadzor Administration in the Republic of Kalmykia. 8, Balakaeva St., Elista, 358000, Russian Federation. E-mail: rpnrk1@yandex.ru.

Об авторах:

Кудрявцева О.М., Шуковская Т.Н., Миших Н.И., Ключева С.Н., Бугоркова С.А., Щербакова С.А. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.
 Санджиев Д.Н., Конушева С.В., Савченко С.П., Хасыикова Б.А. Российская Федерация, 358000, Республика Калмыкия, г. Элиста, ул. Балакаева, д. 8. E-mail: rpnrk1@yandex.ru.

Получила 03.07.17.