



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Jeļena Eglīte

HLA II klases DRB1, DQA1, DQB1
ģenētisko marķieru izpēte
ar HIV inficētiem un AIDS pacientiem

Specialitāte – imunoloģija

PROMOCIJAS DARBS

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. habil. med., profesors *Artūrs Sočņevs*

Dr. habil. med., profesore *Ludmila Vīksna*

Rīga, 2011



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Jeļena Eglīte

HLA II klases DRB1, DQA1, DQB1
ģenētisko marķieru izpēte
ar HIV inficētiem un AIDS pacientiem

Specialitāte – imunoloģija

PROMOCIJAS DARBS

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. habil. med., profesors *Artūrs Sočņevs*

Dr. habil. med., profesore *Ludmila Vīksna*

Rīga, 2011

ANOTĀCIJA

Šī darba mērķis ir izpētīt HLA II klases DRB1, DQA1, DQB1 gēnu polimorfismu dažādās HIV/AIDS inficēto pacientu grupās, kā arī Latvijas veselo iedzīvotāju grupās. HLA gēni veic imūnās reakcijas funkcijas, tādēļ tiem ir svarīga loma procesos, kas saistīti ar cilvēka organisma uzņēmību pret HIV infekciju un tās progresēšanu. Viena no hipotēzēm par AIDS skaidro, ka patoloģija attīstās noteiktas HLA haplotipa gadījumā.

HIV infekcijas attīstības prognoze ir ļoti svarīga, lai veiktu efektīvu ārstēšanu un pagarinātu pacientu dzīvildzi. Darbs ir veltīts korelācijai starp inficēšanos ar HIV un oportūnisko infekciju norisēm, izmantojot mūsdienīgu metodi – HLA genotipēšanu (PKR–SSP). Tas dos iespēju diezgan precīzi prognozēt komplikācijas slimības laikā un tādējādi savlaicīgi sniegt pacientiem nepieciešamo palīdzību. Šī pētījuma shēma pirmoreiz Latvijas klīniskajā praksē ļaus lietot HLA imūnģenētiskos marķierus dažādu patoloģiju riska vai protektīvo faktoru noteikšanai, plašāk atspoguļojot klīnisko ainu un dodot iespēju ordinēt terapiju, pamatojoties uz ģenētiski determinētu uzņēmību.

Šis darbs parāda galvenā audu saderības kompleksa lomu AIDS slimības predispozīcijā un pastāvīgumā.

Iegūtie rezultāti pierāda, ka, ja, identificējot alēli, iespējams izprast HIV infekcijas attīstības molekulāros mehānismus, tie var noderēt arī klīnisko rezultātu prognozēšanā. Izpētītie HIV infekcijas predispozīcijas veidi un predispozīcijas iespējamā attīstība AIDS stadijā devuši iespēju izprast HLA sistēmas lomu AIDS progresēšanas gadījumā.

ANNOTATION

Aim of the present paper is to investigate the polymorphy of HLA II class DRB1, DQA1, DQB1 genes in different groups of HIV/AIDS infected patients, and also in groups of healthy inhabitants of Latvia. HLA genes perform the functions of immune reaction so they have an important role in processes connected with susceptibility of human body to HIV infection and the progress thereof. One of the hypotheses about AIDS explains that pathology develops in case of definite HLA heliotype.

Prognosis of development of HIV infection is very important for efficient treatment and extension of patients' survival. The thesis is devoted to correlation between infection with HIV and progress of opportunistic infections applying an up-to-date method – HLA genotyping (PKR-SSP). It shall enable us to determine quite exactly the development of the complications during the illness and thus to offer the required help to the patients. The scheme of the present research for the first time will enable the use of the typing of the HLA immunogenetic markers for determination of risk of different pathologies or protective factors in the clinical practice, by displaying wider the clinical picture an enabling ordering therapy on the grounds of genetically determined susceptibility.

This thesis shows the role of the major histocompatibility complex in predisposition and consistency of AIDS-sickness.

The obtained results show that when identifying the allele class it is possible to conceive the molecular mechanisms of development of HIV infection, they can help also in forecasting of clinical results. The researched forms of HIV infection predisposition and the possible development of predisposition in AIDS phase have given an opportunity to understand the HLA system in case of AIDS progress.

SATURS

	Anotācija	2
	Pieņemtie saīsinājumi	7
	Galvenās definīcijas	10
1.	Ievads	11
1.1.	Darba aktualitāte	12
1.2.	Darba zinātniskā novitāte	14
1.3.	Praktiskais nozīmīgums	14
1.4.	Darba mērķis	15
1.5.	Darba uzdevumi	15
1.6.	Darba struktūra un apjoms	15
2.	Literatūras apskats	16
2.1.	HLA sistēma	16
2.1.1.	Galvenā HLA šūnu saderības kompleksa uzbūve	17
2.1.2.	HLA II klases gēnu uzbūve	18
2.1.3.	HLA antigēnu uzbūve un funkcijas	21
2.1.4.	HLA molekulas sintēze	23
2.2.	HLA sistēma un slimības	25
2.3.	HLA sistēma un infekciozās saslimšanas	26
3.	Imūndeficīta vīrusa atklāšanas vēsture	29
3.1.	HIV vīrusa struktūra	29
3.2.	HIV vīrusa atšķirīgo mehānismu mijiedarbība ar imūnās sistēmas šūnām	33
3.3.	HIV/AIDS definīcija un klasifikācija	37
4.	Materiāli un metodes	40
4.1.	Izmeklēto personu raksturojums (izmantotie DNS paraugi)	40
4.2.	Izmantotā aparatūra	42
4.3.	Ķīmiskie reaktīvi un fermenti	42
4.4.	Buferšķīdumi	43

4.5.	Cilvēka DNS izdalīšana no asinīm	44
4.6.	Klīniski laboratoriskās pētīšanas metodes	45
4.6.1.	HIV infekcijas diagnostika un slimības stadijas precizēšana	45
4.7.	Ūportūnistisko slimību diagnostika	46
4.8.	HIV izsīkšanas sindroms	48
4.9.	Imunoloģiskās pētīšanas metodes	48
4.9.1.	HLA-DRB1*, DQA1*, DQB1* noteikšana	48
4.9.2.	Limfocītu subpopulāciju CD4 noteikšana	50
4.10.	Sekvenēšana pētīšanas metodes Otrā eksona gēna HLA-DRB1*01 noteikšana	51
4.11.	Statistiskās apstrādes metodes	53
5.	Rezultāti	54
5.1.	HLA II klases DRB1*, DQA1*, DQB1* ģenētisko marķieru izpēte ar HIV inficētiem un AIDS pacientiem	54
5.1.1.	Gēnu polimorfisma analīze lokusā HLA – DRB1* dažādās HIV inficēto pacientu grupās	55
5.1.2.	Gēnu polimorfisma analīze lokusā HLA – DQA1* dažādās HIV inficēto pacientu grupās	60
5.1.3.	Gēnu polimorfisma analīze lokusā HLA – DQB1* dažādās HIV inficēto pacientu grupās	64
5.2.	HLA II klases haplotipu pētījumi	69
5.2.1.	HLA-DRB1*/ DQA1* haplotipu pētījumi dažādās HIV inficēto pacientu grupās	69
5.2.2.	HLA-DRB1*/ DQB1* haplotipu pētījumi dažādās HIV inficēto pacientu grupās	70
5.2.3.	HLA-DQB1*- DQA1* haplotipu lokusa pētījumi dažādās HIV inficēto pacientu grupās	70
5.2.4.	Starplokusu gēnu kombinācijas izpētīšana dažādās HIV/AIDS inficēto pacientu grupās	73
5.2.5.	Starplokusu gēnu kombinācijas pētīšana HIV inficētiem pacientiem Kopējā HIV/AIDS pacientu grupā	73
5.2.6.	Starplokusu gēnu kombinācijas pētīšana AIDS inficēto pacientu grupā	73

5.2.7.	Starplokusu haplotipu HLA DRB1/DQB1/DQA1 analīze HIV inficēto heteroseksuālo pacientu grupā	74
5.2.8.	Starplokusu haplotipu HLA-DRB1/DQB1/DQA1 izpēte HIV inficēto pacientu IVNL grupā	74
5.2.9.	Starplokusu haplotipu HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1* izpēte HIV inficētajiem pacientiem homoseksuāļu grupā	75
5.3.	Gēnu konformācijas polimorfisma pētījumi otrā eksona DRB1*0101, pie HIV inficētiem pacientiem AIDS stadijā	76
5.4.	Korelācijas pētījumi starp HIV vīrusa RNS kopiju skaits plazmā (HIV vīrusa slodzes), CD4+ limfocītu skaits subpopulācijās perifēriskajās asinīs un haplotipiem HLA II klases HIV/AIDS pacientiem	78
5.5.	Antiretrovīrusu terapijas (ART) efektivitātes salīdzinājums ar dažādiem HLA II klases haplotipiem	81
6.	Diskusija	85
7.	Secinājumi	93
8.	Praktiskāš rekomendācijas	94
9.	Ar pētījumu saistītās publikācijas un uzstāšanās	95
9.1.	Ziņojumi par darba rezultātiem	97
	Pateicības	98
10.	Literatūras saraksts	99
11.	Pielikumi	109

PIEŅEMTIE SAĪSINĀJUMI

ABC	–	<i>Abacavir</i>
AIDS	–	Iegūtais imūndeficīta sindroms (angļu val. – <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
ALAT	–	Alanīnaminotransferāze
Anti-HCV	–	Antivielas pret hepatīta C vīrusu
APC	–	Antigēna prezentējošās šūnas (angļu val. – <i>Antigen Presenting Cells</i>)
ART		Antiretrovīrusu terapija
ARVI	–	Akūtas respiratoriskas vīrusa infekcijas
ASAT	–	Aspartātamīnotransferāze
ASV	–	Amerikas Savienotās Valstis
AZT	–	<i>Azidothymidine</i>
Bakt	–	Bakterioloģiskas analīzes
BLC	–	Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs
bp, kbp, Mbp	–	Bāzu pāris, tūkstoš bāzu pāri, miljons bāzu pāri
CDC	–	Slimību ierobežošanas aģentūra ASV (angļu val. – <i>Centers of Diseases Control</i>)
CD4+	–	T helperi jeb līdzētājšūnas
CD8	–	Supresori jeb nomācējšūnas, citotoksiskās šūnas
CMV	–	Citomegalovīruss
CNS	–	Centrālā nervu sistēma
DNS	–	Dezoksiribonukleīnskābe
EFV	–	<i>Efavirenz</i> – atpakaļtranskripcijas nenukleotīdu inhibitors
EBV	–	Epšteina – Barra vīruss
ELISA	–	Enzimātiskais imunosorbentaists/īmūnfluorescences reakcija (angļu val. – <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>)
F	–	Fišera testa vērtība dispersiju analīzē
gf	–	Gēna sastopamības biežums
GKS	–	Glikokortikosteroīdi
gl	–	Glikoproteīds

HAART	– Augstas aktivitātes antiretrovirāla terapija (<i>Highly Active Anti-Retroviral Therapy</i>)
HBsAg	– B hepatīta virsmas (superficiālais) antigēns
HBV	– Hepatīta B vīruss
HCV	– Hepatīta C vīruss
HCV RNS	– Hepatīta C vīrusa ribonukleīnskābe
Hetero/sek. grupa	– Statistiski vislielākā, pacienti, kas inficējušies heteroseksuālu attiecību rezultātā
HIV	– Cilvēka imūndeficīta vīruss (angļu val. – <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HLA	– Cilvēka leikocītu antigēns (<i>Human Leukocyte Antigens</i>)
Homo/sek. grupa	– Pacienti, kas inficējušies homoseksuālu attiecību rezultātā
HSV	– <i>Herpes simplex</i> vīruss
HTLV	– Cilvēka T Limfotropais Vīrus (<i>Human T-cell leukaemia virus</i>)
Ig	– Imūnglobulīns
Imūnfl	– Imūnfluorescence
INH	– Isoniazīds
Ir	– Imūnās atbildes gēni (<i>Immuneresponse</i>)
ITP	– Idiopātiska trombocitopēnija
IVNL	– Intravenozu narkotisku un psihotropisku vielu lietotāji
KG	– Kontroles grupa
Klīn	– Klīniski
KMR	– Kodolmagnētiskā rezonanse
LIC	– Latvijas Infektoloģijas centrs
MAC	– <i>Mycobacterium Avium Complex</i>
MHC	– Galvenais audu saderības komplekss (angļu val. – <i>Major Histocompatibility Complex</i>)
Morf	– Morfoloģiski
N vai n	– Subjektu vai mērījumu skaits (<i>N – pacientu skaits; n – alēļu skaits</i>)
OR	– Izredžu attiecība (angļu val. – <i>odds ratio</i>)
P	– Varbūtība, būtiskuma līmenis, p vērtība
PCP	– <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneimonija

PGL	–	Persistējoša ģeneralizēta limfadenopātija
PKR	–	Polimerāzes ķēdes reakcija
PML	–	Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija
RNS	–	Ribonukleīnskābe
PPD	–	Poor proteīna atvasinājuma (<i>Poor protein derivate</i>)
PVO	–	Pasaules Veselības organizācija
RSU	–	Rīgas Stradiņa universitāte
Rtg	–	Rentgenoloģiski
RTV	–	<i>Ritonavir</i>
SD	–	Standartnovirze, standartdeviācija
SE	–	Standartklūda
SF	–	Sārmainā fosfatāze
SNP	–	Viena nukleotīda polimorfisms (<i>Single Nucleotide Polomorphism</i>)
SVA	–	Sabiedrības veselības aģentūra
SSV	–	Sistēmiskā sarkanā vilkēde
SQV	–	<i>Saquinavir</i>
t	–	Stjudenta (t testa koeficients)
6p	–	6. hromosomas īsais plecs
TAP	–	Transportieri antigēna apstrādei (<i>Transporters Antigen Processing</i>)
TBC	–	Tuberkuloze
Th	–	T limfocīti helperi (līdzētājšūnas)
TLR	–	Svečveidīgais receptors (angļu val. – <i>Toll-Like Receptor</i>)
TMP/SMX	–	Trimetoprima/sulfametoksazols
TNF-α	–	Audzēja nekrozes faktors alfa
V/A	–	Valsts aģentūra
WB	–	<i>Western blott</i>
3TC	–	<i>Lamivudine</i>

GALVENĀS DEFINĪCIJAS

Alēle – iedzimtības faktors, kas apzīmē kādas konkrētas pazīmes pāra alternatīvu variantu, piemēram, no viena vecāka mantotais ģenētiskais materiāls lokusā. Burtiskā nozīmē alēle ir viena no gēna alternatīvajām formām, kas ieņem atbilstošas pozīcijas (lokusus) uz pāra hromosomām, bet tikai viena alēle tiek ekspresēta haploīdā organismā.

Alēliskais gēns – dažādas viena un tā paša gēna alternatīvās formas, kas novietotas homologisku hromosomu identiskos lokusus un nosaka pazīmju fenotipisko dažādību. Gēns, kas kodē vienas un tās pašas pazīmes alternatīvu formu/variantu.

Gēns – gēni ir iedzimtības faktori, DNS vai RNS molekulu iecirkņi, kuru funkcija ir organisma specifisko īpašību noteikšana. Katrs gēns nosaka kāda funkcionāli aktīva produkta – RNS vai tās translācijas rezultāta – polipeptīda molekulas sintēzi. Viens gēns sastāv no 500 līdz 6000 nukleotīdu pāriem. Gēnu var konstatēt tāpēc, ka tam ir dažādas alternatīvas formas – alēles, kuru pastāvēšanu atklāj ar ģenētisko analīzi. Alēliskie un nealēliskie gēni savstarpēji mijiedarbojas.

Genotips – termins atvasināts no "genotipa", MHC izpētē šo terminu parasti lieto, lai apzīmētu indivīda galvenā audu saderības kompleksa alēļu kombināciju uz viena lokusa.

Haplotips – ir uz vienas hromosomas lokalizēto gēnu kopums, unikāla konkrētā lokusa alēļu kombinācija, kas pārmantojas neizmainītā veidā. MHC izpētē to parasti lieto, lai apzīmētu indivīda galvenā audu saderības kompleksa alēļu kombināciju uz vienas hromosomas.

HLA haplotips – īpašs HLA gēnu alēļu sakopojums uz vienas hromosomas, kas kodē tādas specifiskas īpašības vai funkcijas kā imūnsistēmas HLA marķieri. Termins cēlies sakarā ar saistītu HLA specifiskumu producēšanu, t.i. tādu specifiskumu, ko kontrolē saistīti lokusi, daži HLA haplotipi tiek pārlieku reprezentēti populācijā un šo fenomenu sauc par linkage disequilibrium – savienojuma līdzsvara traucējumu.

Lokuss – ir vieta hromosomā, kas satur gēna kodējošo daļu ar tai pieguļošajām gēna regulējošajām daļām.

1. IEVADS

Viena no mūsdienu cilvēces lielākajām veselības problēmām – imūndeficīta sindroms (AIDS) – parādījās 20. gs. beigās. Sociālo infekciju grupā HIV ieņem līdera pozīciju. AIDS ir multifaktoriālas etioloģijas, vīrusa izraisīta slimība [1].

Šis vīruss pazīstams kā cilvēka imūndeficīta vīruss (HIV), kurš izraisa AIDS – sindromkompleksu, kas rada lielas imunitātes pārmaiņas, kā rezultātā var provocēt pacienta nāvi [1, 2].

HIV infekcijai lēni progresējot līdz AIDS stadijai, svarīgs faktors ir asā lēkmes fāze, kura noved pie ātra virēmijas pazeminājuma, un tā ir imunitātes atbilde vīrusa infekcijai.

Šūnu un humorālā imūnatbilde uz HIV virzīta uz vīrusa ārējo olbaltumvielu apvalku, kā arī uz citām vīrusa olbaltumvielām, kas sintezētas inficētajās šūnās. Pret inficēšanos ar HIV *in vitro* ir uzņēmīgas dažādu tipu šūnas. Membrānas glikoproteīns gp120 HIV-1 (HIV-2 gadījumā gp105) pie CD4 šūnu receptora parāda šūnas inficēšanos ar vīrusu. Salīdzinot ar citām šūnām, lielākais daudzums CD4 receptoru atrodas uz T limfocītu (helperu) virsējās citoplazmatiskās membrānas [3].

Imūnkompetento šūnu nobriešanas gaitā identifikācijas marķieris CD4+ veidojas uz T limfocītu virsmas. Tas ir iespējams tikai uz šūnām, kam uz plazmatiskās membrānas ir galvenā audu saderības kompleksa II klases (HLA – II) antigēni – olbaltumvielas. Tā kā šīm šūnām ir arī receptori HLA – II klases olbaltumvielu pazīšanai, antigēnu atpazīstošie CD4+ limfocīti vienlaicīgi identificē gan svešu antigēnu, gan HLA – II klases olbaltumvielas, un tikai šajā gadījumā realizējas to reaktīvā proliferācija un imūnā atbilde [3].

Cilvēka (*Human Leukocyte Antigens* - HLA) audu gēnu saderības sistēma ir viena no daudzām polimorfoloģiski ģenētiskām sistēmām, kuras cilvēka organismā veic dažādas funkcijas. Svarīgākās no tām ir ģenētiskās kontrolimunitātes atbilde un imunitātes homeostāzes saglabāšana [4].

Ļoti aktuāls šis HLA pētīšanas virziens kļuva pēc tam, kad 1980. gada Nobela prēmijas laureāti *Baruj Benacerraf* (ASV), *Jean Dausset* (Francija) un *George D. Snell*

(ASV), kas balvu ieguva par ģenētiski determinētas struktūras atklāšanu uz šūnas virsmas, kas regulē imunoloģiskās reakcijas, ieguva pierādījumus bioģenētiskajai cilvēka individualitātei un polimorfismam [5,6]. *Zinkernagel R.M.* un *Doherty P.S.* atklāja, ka T limfocīti pazīst vīrusu imūno antigēnu caur galvenā audu saderības kompleksa olbaltumvielām. Šie un citi atklājumi ļauj secināt, ka ģenētiskās atšķirības lokusā, kas kodē HLA olbaltumvielas, var ietekmēt imūnatbildes intensitāti un efektīvu saimniekorganisma atbildi uz infekciju, nosakot savstarpējās ietekmes rezultātu [7, 8].

HLA polimorfisma progresu pētījumā ar polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR), kā arī ar jaunu metožu un tehnoloģiju pielietojumu HLA genotipēšanā atklāja Kary Mullis [9, 10].

Molekulārās tehnoloģijas ļauj izpētīt ģenētisko polimorfismu gēnu molekulārās ietekmes robežās.

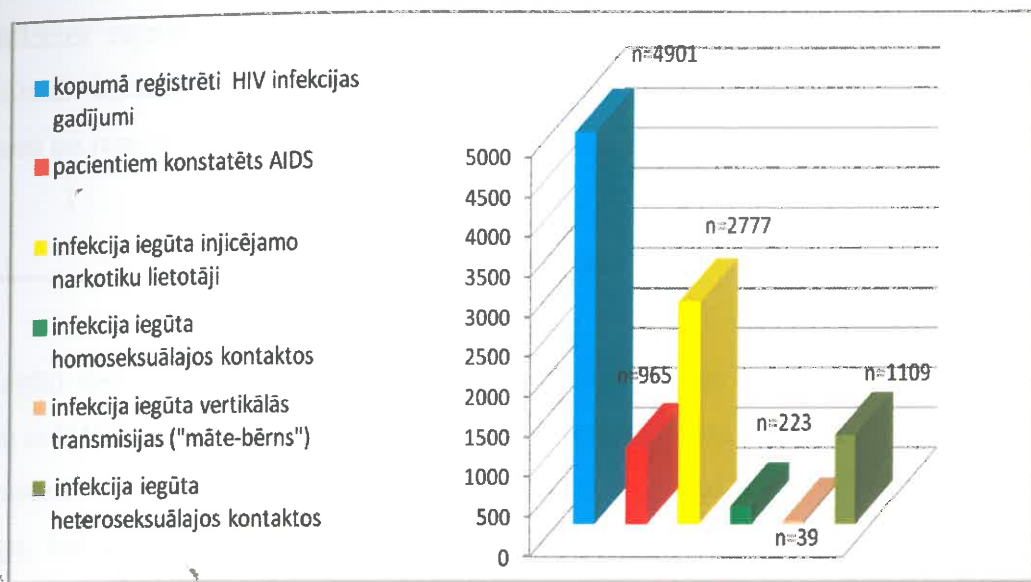
Pētījumos atšķirīgiem HLA gēniem iegūti dažādi asociāciju varianti ar izrietošo HIV infekcijas un šo gēnu savstarpējo nesaderību [11, 12, 13].

Šis fakts liecina, ka zināšanas par ģenētisko faktoru ietekmi uz slimības procesu, kā arī par HLA II klases lokusa ģenētiskā polimorfisma molekulāro gēnu robežu, kodējošā procesa prezēntāciju antigēndeterminantām T šūnām ir nepietiekamas [14–17].

Šo pētījumu praktiskā nozīme līdz šim tomēr nav pietiekami atspoguļota zinātniskajā literatūrā. Tāpēc salīdzinošie imūnģenētiskie pētījumi par HLA II klases gēniem HIV inficēto pacientu grupā ir ļoti aktuāli.

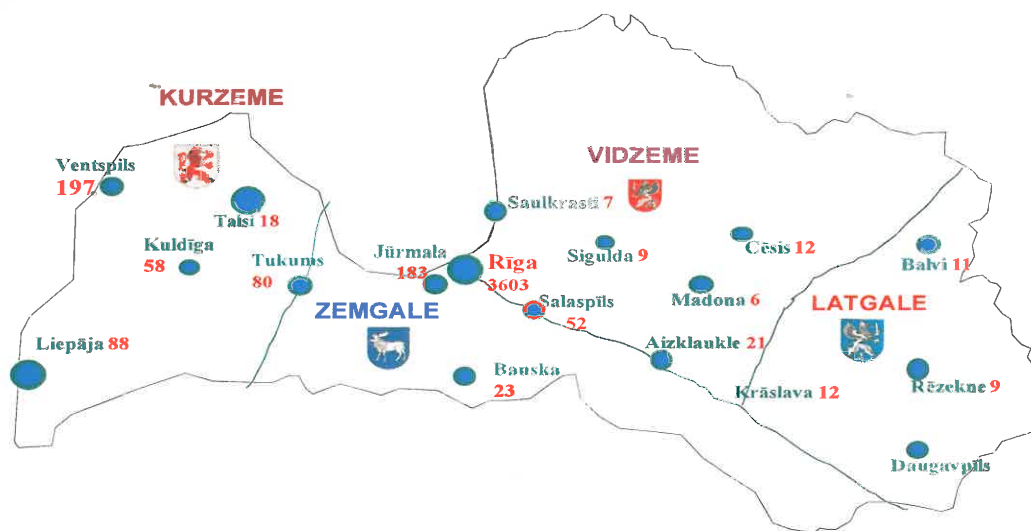
1.1. Darba aktualitāte

Latvijā gadu no gada pieaug HIV inficēto pacientu skaits. Saskaņā ar AIDS profilakses centra datiem pirmais HIV infekcijas gadījums Latvijā reģistrēts 1987. gadā (pacients Nr. 1), 2010. gada 31. decembrī saskaņā ar V/A „Latvijas Infektoloģijas centra” reģistra datiem Latvijā reģistrēti 4901 HIV infekcijas gadījumi un 928 AIDS gadījumi, miruši 603 cilvēki. Tomēr pēc PVO un UNAIDS aprēķiniem patiesais HIV inficēto personu skaits varētu būt aptuveni divreiz lielāks, nekā liecina oficiālie statistikas dati (*1.1. att.*). [1, 2].



1.1. att. Pēc V/A „Latvijas Infektoloģijas centrs” sniegtajiem datiem līdz 2011. gada 1. februārim Latvijā kopumā reģistrētie HIV infekcijas gadījumi.

Pēdējos gados novērota jaunu HIV infekcijas gadījumu skaita (incidences rādītājs) stabilizācija (296–350 gadījumi/gadā). HIV inficēšanās gadījumu ģeogrāfiskā izplatība Latvijā ir nevienmērīga (1.2. att.).



1.2. att. HIV infekcijas izplatība pa rajoniem (HIV infekcijas prevalences (absolūtos skaitļos/gadījumu skaits uz 100000 iedzīvotāju) 2011. gada 1. janvārī. (31.12.2010. AIDS profilakses centra dati)

Līdz 2011. gada 1. februārim visaugstākie HIV infekcijas izplatības rādītāji (prevalences rādītājs) bija Rīgā un Rīgas rajonā (3603 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju), kā arī Ventspils rajonā (197 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju), savukārt Ludzas rajonā

un Alūksnes rajonā minētie rādītāji bija viszemākie. Ņemot vērā HIV infekcijas ģeogrāfisko izplatību, atbilstoši ir plānoti HIV infekcijas izplatības ierobežošanas pasākumi un resursi.

1.2. Darba zinātniskā novitāte

Iegūti dati par HLA-DRB1*/DQA1*/DQB1* gēnu sastopamības biežumu un to saistību ar HIV/AIDS dažādās inficētu pacientu grupās Latvijas teritorijā.

Noteikti ģenētiskie marķieri dažādās grupās katrai grupai, kā arī kopējais marķieru genotips, kas asociējas ar predisponēšanu un rezistenci infekcijas procesa attīstībā ar HIV vīrusu inficētiem pacientiem.

Saņemti pirmie dati par nukleotīdu polimorfismu otrā eksona protektīvo gēnu DRB1*0101 HIV inficētiem pacientiem AIDS stadijā.

Balstoties uz pētījuma rezultātiem, izveidota jauna koncepcija gēnu HLA II klases izmantošanai par prognostikas marķieriem diferenciālajā analīzē HIV vīrusa infekcijas gadījumā. Izskatīta hipotēze par otrā eksona polimorfisma ietekmi uz HLA II klases antigēnu, tā ietekmi uz imūno atbildi infekcijas slimību gadījumā.

1.3. Praktiskais nozīmīgums

Dati par HLA-DRB*/DQA1*/DQB1* gēnu alēļu un haplotipu sastopamības biežumu dažādās HIV/AIDS inficēto grupās ir ģenētiski nozīmīgi un var tikt izmantoti kā bāze starptautiskiem pētījumiem, kā arī kvalitatīvai kontrolei, pētot HLA un slimību savstarpējo ietekmi.

Jaunākās metodes pamatā ir infekcijas slimību attīstības ģenētiska pētīšana, vērtējot haplotipus DRB1/DQA1/DQB1. Formulētā koncepcija "marķieru genotips," un hipotēze „funkcionālā imūnā atbilde”, var būt liels ieguldījums imūnģenētiskās un imunoloģiskās zinātnes teorijā, imūnfarmakogenomikas virziena attīstībā.

1.4. Darba mērķis

Novērtēt HLA II klases DRB1*, DQA1*, DQB1* ģenētisko polimorfismu asociāciju ar organisma aizsardzības spējām HIV infekcijas procesa laikā.

1.5. Darba uzdevumi

1. Noteikt HLA II klases gēnu alēles, genotipus un haplotipus HIV inficētiem pacientiem un kontroles grupai.
2. Noteikt un novērtēt ģenētisko marķieru lomu predisponēšanā un rezistencē HIV/ AIDS inficētiem pacientiem, kas savukārt noteiks slimības klīniskās gaitas attīstību.
3. Pētīt konformācijas polimorfismu otrajā eksonā HLA-DRB1*0101 HIV inficētiem pacientiem AIDS stadijā.

1.6. Darba struktūra un apjoms

Promocijas darba struktūra atbilst iepriekš formulētajiem pētījuma uzdevumiem. Darbs uzrakstīts latviešu valodā. Tam ir 10 daļas: anotācija latviešu un angļu valodā, ievads, zinātniskā darba aktualitāte, mērķis un uzdevumi, literatūras apskats, materiāli un metodes, rezultāti, iegūto rezultātu apspriešana, secinājumi un literatūras saraksts. Darbam ir 32 pielikumi, 61 lpp. apjomā.

Promocijas darba apjoms ir 181 lappuses, literatūras sarakstā iekļauti 157 avotu nosaukumi. Darbā ir 60 tabulas un 14 attēli.

Par disertācijas materiālu publicēti un iesniegti publicēšanai 9 darbi, 11 tēzes, 10 uzstāšanās ar mutisku ziņojumu un stenda referāti.

2. LITERATŪRAS APSKATS

2.1. HLA sistēma

HLA sistēma atklāta 1958. gadā [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Pamatetapi un HLA izpētes rezultāti ir apkopoti 2.1.tabulā.

2.1. tabula

HLA izpētes rezultāti (nozīmīgākie posmi)

Atklājumi	Autors, gads
Pirmie cilvēka šūnu saderības antigēni Mac (HLA-A2)	Dž. Dosē, 1958. gadā
Pierādīta HLA antigēnu noteicošā loma reakcijas attīstībā transplantāta atgrūšanas gadījumā	Dž. Van Rūds, 1966. gadā
Noskaidrota korelācija starp HLA alēļu variantiem un noteiktām slimībām	Z. Falčuks u.c., 1972. gadā
Noskaidrota HLA antigēna I klases struktūra	K. Nakamura u.c., 1973. gadā
Pierādīta antigēnu nozīme šūnu saderībā ierobežotas imūnās atbildes gadījumā (divkāršā noteikšana)	R. Cinkernagels, P. Dohertijs, 1974. gadā
Nobela prēmija fizioloģijā un medicīnā	Dž. Dosē kopā ar Baruhu Benacerafu un Džordžu D. Snellu, 1980. gadā
Noskaidrota izdalītās aminoskābes secība HLA II klases antigēnos	G. Kraticins u.c., 1981. gadā
Nodemonstrēts HLA antigēnu bioķīmiskais polimorfisms	R. Vasilovs u.c., 1983. gadā
Noskaidrota HLA-A2 antigēna telpiskā struktūra	P. Berkmanis u.c., 1987. gadā

Cilvēka organismā Galvenais audu saderības komplekss HLA (no angļu val.: MHC – Major Histocompatibility Complex vai HLA – Human Leukocyte Antigens) – uzskatāms par vissarežģītāko ģenētiskajā sistēmā. Šī daļa ietver imūnās atbildes gēnus un nosaka lielāko daļu ģenētisko predispozīciju (uzņēmību) dažādu slimību gadījumā, kas ir saistītas ar imūnsistēmu [3,19,20]. Šis ir „sākumpunkts” praktiskās imunoģenētikas (zinātne par imunoģenētisko daudzveidību un tās ietekmi uz imunitāti un nespecifisku organisma rezistenci) attīstībā. Polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) [9, 10] atklājums un uz tās pamata izstrādātās jaunās HLA genotipēšanas metodes

veicinājušas cilvēka audu saderības kompleksa HLA sistēmas polimorfisma izpētes progresu. Mūsdienās ir izveidota starptautiska HLA gēnu polimorfisma pētīšanas datu bāze (1. pielikums. HLA nomenklatūra 2011) [21,22,23,24].

2.1.1. Galvenā HLA šūnu saderības kompleksa uzbūve

HLA atrodas uz sestās hromosomas īsā pleca, 6p21.31- 6p21.32 reģionā (2.1. att.). Tā garums ir 4 miljoni bāzu pāru. HLA reģiona gēni un gēnu produkti (t.i., specifiskie antigēni) tiek iedalīti I klases, II klases un III klases gēnos un to produktos [3,19,20,24,25.]

HLA I klases klasiskie gēni – A, B, C, E, G un F. Sastopami uz visām nukleārajām šūnām; to nozīme izpaužas pārveidotu, īpaši, ar vīrusiem inficētu sava organisma šūnu atpazīšanā un iznīcināšanā. HLA I klases molekulas prezentē antigēnus citotoksiskajām CD8+ T šūnām.

HLA II klases klasiskie gēni – DP, DQ, DR. Atrodami galvenokārt uz imūnsistēmas APC šūnām (B limfocītiem, monocītiem – makrofāgiem u. c.). Regulē mijiedarbību starp imūno atbildi veicinošām šūnām. HLA II klases gēni prezentē antigēnus CD4 +T šūnām.

HLA III klases klasiskie gēni – C4, C2, faktors B, TNF- α ; TNF- β . Kodē noteiktus komplementa sistēmas antigēnus un regulē to līmeni serumā. Šie proteīni nedarbojas kā antigēnu prezentējošās molekulas.

HLA struktūras komplekss tiek uzskatīts par diezgan kompaktu, ar ko skaidrojams rets rekombinācijas biežums. HLA kompleksā ir apmēram 105–106 gēni, t. i., aptuveni 1/1000 no cilvēka kopējā genofonda [11].

Mūsdienās ir atklātas: pavisam 6 074 HLA allēles

HLA I klasei – 4 721 specifiskums;

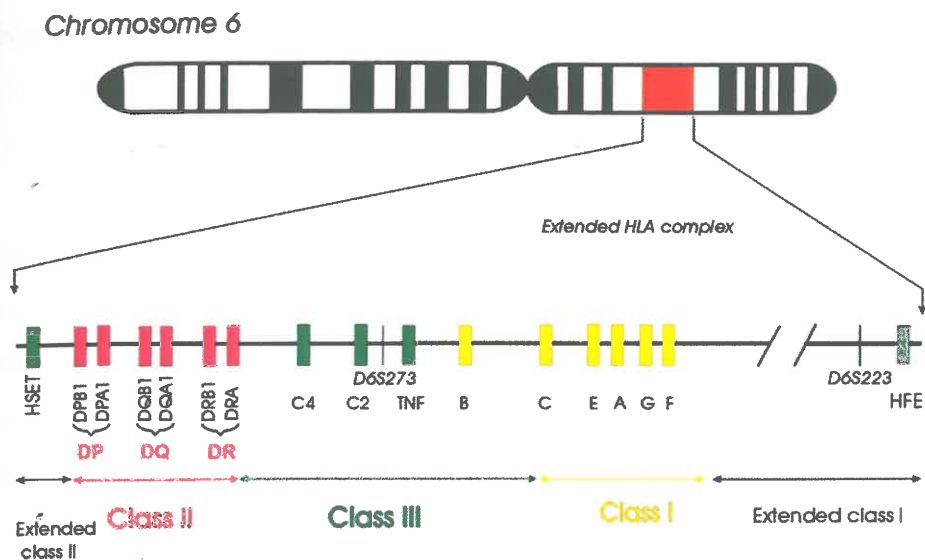
HLA II klasei – 1353 specifiskums;

HLA-DRB1* – 966;

HLA-DQA1* – 35;

HLA-DQB1* – 144 specifiskums (1. pielikums. HLA nomenklatūra 2011.)

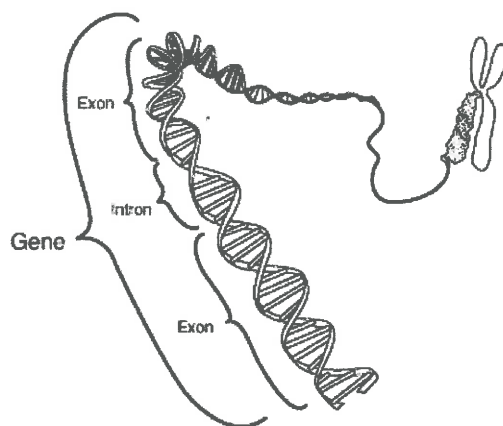
[21,22,23.]



2.1. att. 6. hromosomas uzbūve; galveno audu saderības kompleksu HLA saturošie gēni (Expert Reviews in Molecular Medicine 2003.g. Cambridge University Press.)

2.1.2. HLA II klases gēnu uzbūve

Visi HLA II klases gēni sastāv no sešiem eksoniem, kur katram no tiem ir sava funkcionāla nozīme un katrs atbild par noteiktas HLA molekulas daļas kodēšanu.



2.2. att. HLA II klases gēnu uzbūve (publishing Blackwell 2008.)

HLA II klases gēnu eksoniem, kas kodē atšķirīgas II klases molekulas polipeptīdu ķēdes, ir analogiska kesonu – intronu struktūra [19, 20, 24].

Pirmais eksons kodē 5' – netranslējamo un galveno sekvenci/secību.

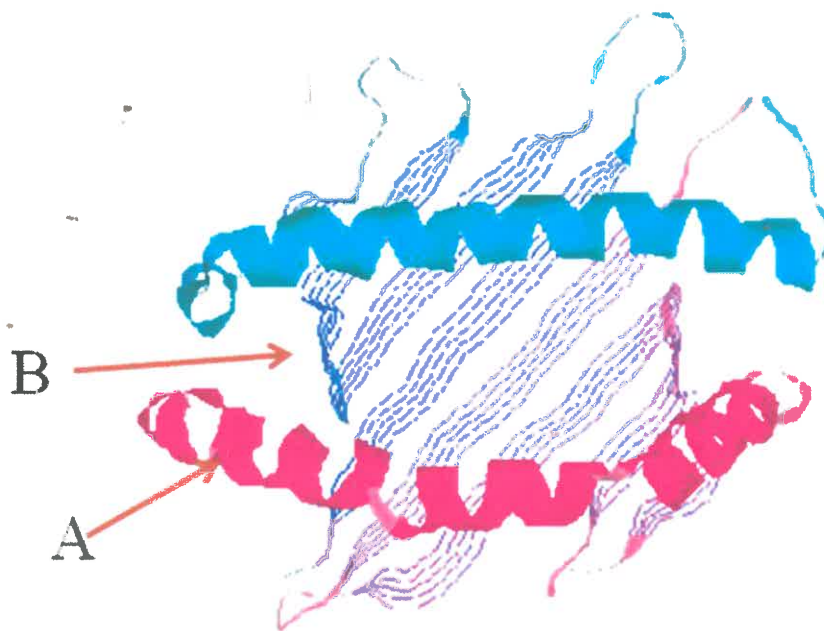
Otrā eksona pirmie (α -1 un β) domēni, kas veido peptīdsaistošo rievu un atbild par antigēnu prezentāciju.

Trešā eksona otrie (α -2 vai β -2) ārējie domēni veido rievu peptīdsaistošo sieniņu.

Ceturtais eksons kodē transmembrāno daļu, kura sastāv aptuveni no 25 hidrofobām aminoskābes atlikuma daļām.

Piektais eksons kodē īso C beigu daļas citoplazmatisko „astes” posmu, kurš sastāv aptuveni no 10 līdz 20 aminoskābju atlikumiem (2.2. att.).

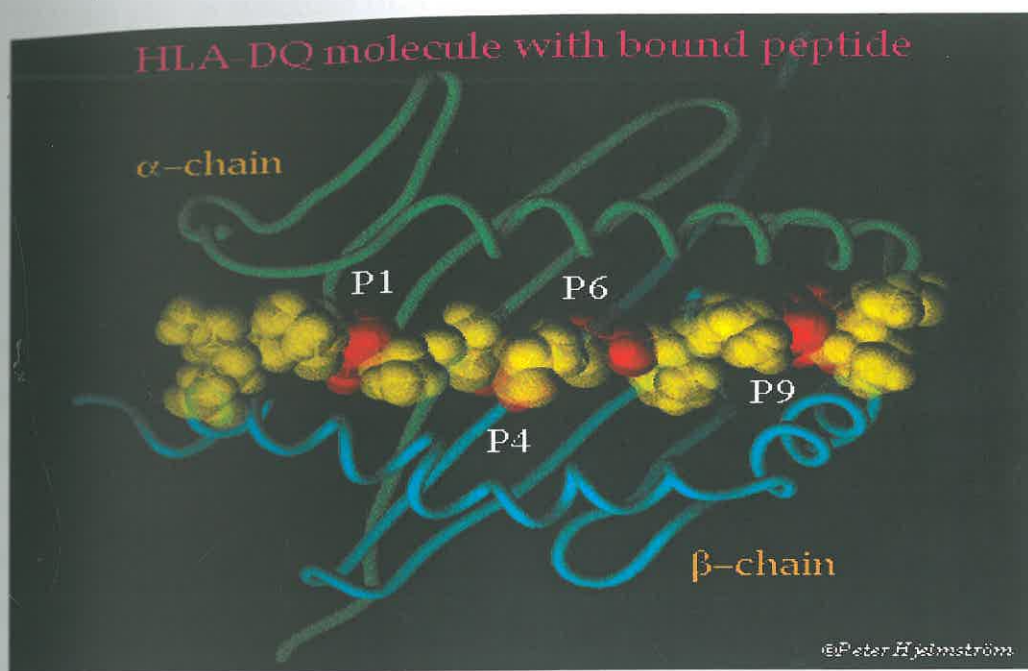
Īpaši nozīmīgs ir otrais eksons, kas kodē HLA molekulā ārējo α -1 un β -1 domēnu, kufi izveido peptīdsaistošo rievu un atbild par antigēnu prezentāciju (2.3. att.). Peptīdsaistošās rievas sieniņa ir veidota no spirālveidīga α -1 domēna, rievas pamats ir veidots no β -1 domēna b-ieloču struktūras. Beta ķēde sastāda aptuveni 26-28 kDa. DR β ķēde molekulas robežās satur visu polimorfismu, kas precizē saistošā peptīda specifiskumu.[25, 26.]



2.3. att. HLA I un II klases molekulas antigēna saistošā sprauga. B slānis veido spraugas pamatu, A slānis izveido sieniņu (publishing Blackwell 2008)

Atšķirība starp II klases molekulas antigēnsaistošo spraugu un I klases molekulas antigēnsaistošo spraugu ir tāda, ka II klases molekulā tā ir veidota no divām atšķirīgām ķēdēm. 2.3. att. [20, 25, 26, 27].

Domēni, kas veido spraugu, it īpaši β -ķēdes pirmais domēns, ir ļoti polimorfis. Polimorfisma daļas ir veidotas vairākās hipervariablās daļās, piemēram, HLA-DQ β -ķēdē tie atbilst aminoskābju atlikumiem stāvoklī 52-58, 70-77, 84-90. (2.4. att.)



2.4.att. HLA molekulas saistīšanās ar peptīdu (modelis). (Molekulas antigēnu saistošā sprauga satur 4 galvenās kabatas (P1;P4;P6;P9), kas nosaka peptīdu saistīšanas specifiskumu) (publishing Blackwell 2008.)

Uzskata, ka viena no šīm daļām atrodas spraugas apgabalā – stāvoklī, kas ir optimāls antigēna saistīšanai, savukārt citi veido determinantes, kuras savstarpēji iedarbojas ar CD4+ šūnas receptoriem.

Dažu aminoskābju aizvietošana HLA molekulas polimorfajā daļa var izraisīt strukturālas pārmaiņas, kuras ir nozīmīgas „kabatu” veidošanās brīdī, jo šajā daļā saistās noteiktie prezentējošie peptīdi. Šīs pārmaiņas var pat pilnībā izjaukt pareizu peptīdu saistīšanos, tādējādi traucējot sekmīgai antigēna prezentācijai, kā arī ietekmējot T šūnu kompleksa „peptīdmolekulas HLA” atpazīšanu [24–27].

Pētot mutantās I-A (d) molekulas (galvenā kompleksa I-A-molekulas audu saderībai pelēm), Bryant et al. secināja, ka pareizu peptīdu saistīšanos spraugā nodrošina β -ķēdes daļa (stāvoklī 80-82). Tāpat tika konstatēts, ka vienīgās ūdeņraža saites izzušana stāvoklī 81 vai divu ūdeņražu saišu izzušana pozīcijā 82 ir pietiekama, lai II klases I-A (d) molekula nespētu mijiedarboties ar peptīdiem, lai gan process molekulu veidošanā kopā ar intakto invariānto ķēdi šajā gadījumā netiek izjaukts [19, 20, 26].

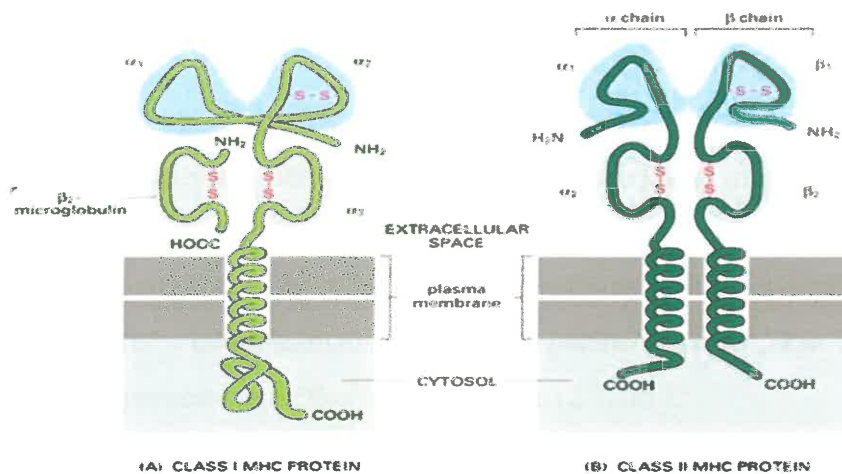
Pamatojoties uz iegūtajiem rezultātiem, Bryant et al. uzskata, ka stabila II klases HLA molekulas mijiedarbība ar peptīdiem ir atkarīga arī no ūdeņraža saites blīvuma starp aminoskābju atlikumiem alfa spirāles HLA molekulā un no saistošā peptīda [26, 27]. Tādējādi gēni un molekulas HLA struktūrā ir nosacīti ierobežotas.

2.1.3. HLA antigēnu uzbūve un funkcijas

Viena no vissvarīgākajām HLA sistēmas fizioloģiskajām funkcijām ir imūndominānto peptīdu procesēšanas un prezentācijas nodrošināšana (2.1. att.). Tāds peptīds ir saimņiekšūnā notikušas svešķermeņa – antigēna proteolīzes produkts, pret ko arī tiks inducēta un vēlāk veidosies imūnā atbilde. Šo antigēnu sistēmas HLA funkciju veicina tās molekulu uzbūve, kuras, neskatoties uz antigēna HLA molekulu I un II klases struktūras atšķirībām, ļauj izveidot uz to ārējiem galiem t.s. peptīdsaistošo rievu, kurā arī atrodas atpazīšanai nepieciešamais peptīds. HLA–III klases audu saderības kompleksa gēni, kas atrodas starp I un II klases apgabaliem, kodē olbaltumvielas, kuras nespēj atpazīt (noskaidrot) antigēnu.

HLA–I klases molekulas ir membrānas glikoproteīni, kas sastāv no divām daļām: glikozilētās polipeptīda smagās ķēdes ar molekulāro masu 44000 un no β_2 -mikroglobulīna ar molekulāro masu 12000. Shematiski I un II klases HLA molekulas uzbūve ir parādīta 2.5. attēlā. HLA–I molekula sastāv no 3–x α -ķēdes domēniem un viena β_2 -mikroglobulīna (β_2 microglobulin) un saites starp tiem, kuru stabilizē kalneksīns (calnexin). Starp α_1 un α_2 domēniem atrodas rievā, kura nepieciešama antigēna piesaistīšanai. Pēc tam, kad antigēns ir piesaistīts un aktivēts, HLA molekulas konformācijas izmaiņu rezultātā notiek β_2 -mikroglobulīna atbrīvošanās.

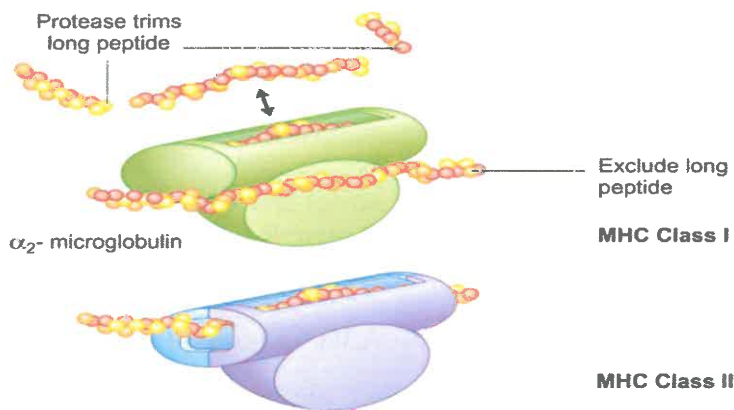
HLA-II klases molekulas arī tiek uzskatītas par glikoproteīniem (2.5. att.), taču α un β (attiecīgi ar molekulāro masu 34000 un 29000) ķēdes ir saistītas ar divām nekovalentajām saitēm [3]. Daudzveidīgais domēns α_1 un β_1 veido rievu, lai aktivētu antigēnu. Turklāt α -1 domēns veido rievas sānu daļas, bet β -1 domēns – tās apakšējo daļu. Kopumā β -ķēdi HLA-DR, DP, DQ raksturo mazāka heterogenitāte un tā uz šūnām izplatīta ierobežotākā daudzumā, atrodas galvenokārt uz makrofāgiem, B limfocītiem, aktivētās Tšūnās un hemopoēzes priekšteču šūnās [19, 24, 25, 26, 27].



2.5. att. HLA I un II klases molekulu uzbūve (HLA molekulas saista antigēnu peptīdus rievīnā, kura izveidota ar divām α -spirālēm (HLA I klases molekulas) un HLA II klases molekulas sastāv no α/β - spirālēm, lai veidotu (HLA-Peptīds), kompleksu, kuru atpazīst T šūnu receptori) (publishing Blackwell 2008.)

Viena no svarīgākajām HLA I sistēmas fizioloģiskajām funkcijām ir prezentēt vīrusa antigēnus CD8+ limfocītiem. Šo funkciju realizē HLA sistēmas molekulas, kuras struktūras ārējos galos veido tā saucamo peptīdsaistošo rievu un notur tajā atpazīšanai nepieciešamo peptīdu. Katrs peptīds saista (un notur) antigēnu tam paredzētajā konkrētajā antigēnpresentējošajā vietā (2.6. att.)

Tāpēc konkrētais vīrusa peptīds, saistoties noteiktā HLA – antigēna vietā, tiek kodēts ar dažādiem HLA gēnu alēļu variantiem, kas arī ir imūnās atbildes ģenētiskās kontroles pamatā. Šis process pierāda, ka HLA molekulas kodējošie gēni ir gēnu imūnatbilde un norāda procesu virzienu imūnsistēmā [20, 25, 28, 29].

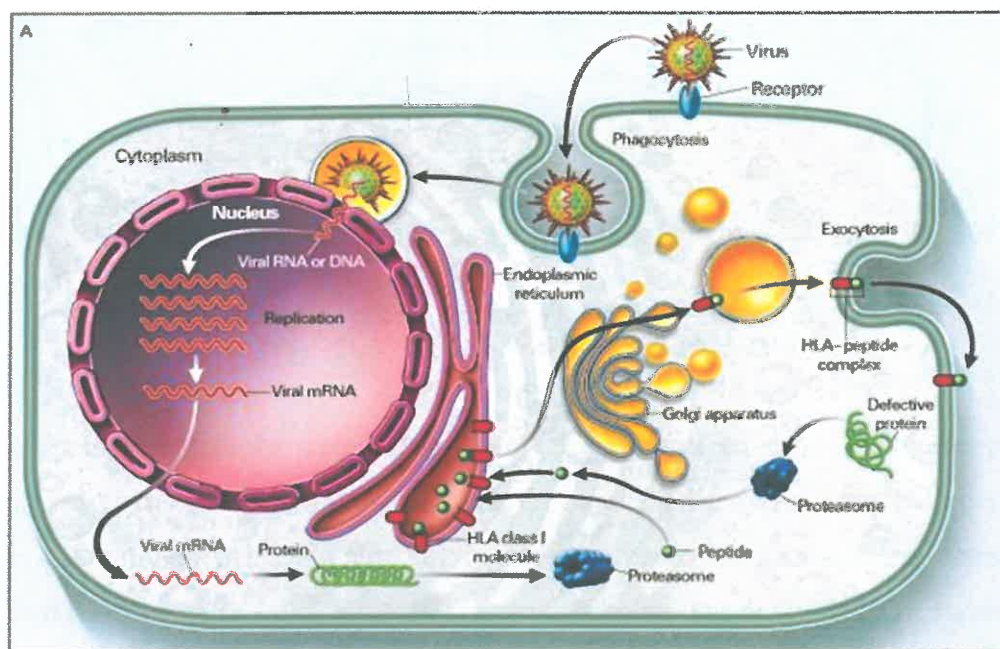


2.6. att. Antigēnu peptīdi rievīnā saistīti ar HLA I un II klases molekulām. (HLA I klases molekulas ir noslēgtas no abām pusēm, bet HLA II klases molekulas ir atvērtas galos, kas ļauj izveidot saistošo garo peptīdu.) (publishing Blackwell 2008.)

2.1.4. HLA molekulas sintēze

HLA I un II klases molekula sintezējas endoplazmatiskajā tīklā. Antigēna peptīdu sintēzei, protekcijai, transportam un aktivācijai kalpo papildmolekulas un fermenti (accessory molecules): šaperoni (chaperones); TAP-1 un TAP-2 ("transporters associated with antigen processing"), kas ir kā proteosomas epitopu endogēno antigēnu (a proteasome) „vārti” endoplazmatiskajā tīklā; tapazīns (tapasin), kas ir galvenais antigēna aktivācijas procesa regulētājs uz HLA rievās (2.7. att.).

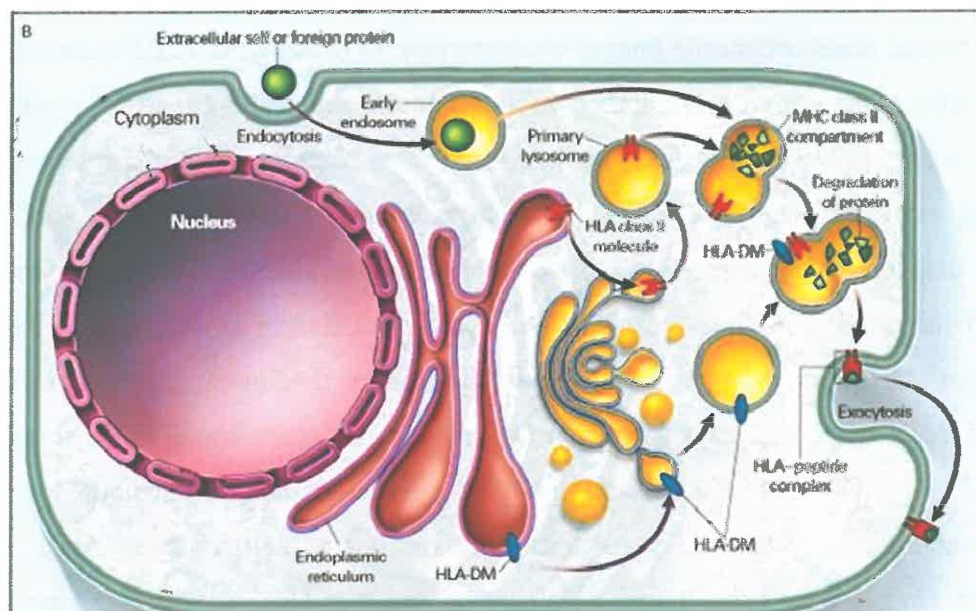
Procesēšana (processing) ir antigēna makromolekulas fermentatīva katalīze antigēnu prezentējošajā šūnā. Procesēšanas rezultātā atbrīvojas antigēna dominējošā determinante (imūnaktīvais peptīds), aktivizējot HLA I/II rievās molekulas, kas tiek transportētas uz šūnas virsmu T šūnu prezentācijai (presentation). Atkarībā no antigēnu ģenēzes (raššanās vietas) tie tiek iedalīti divos veidos – endogēnajā (2.7. att.(A)) un eksogēnajā (2.7. att.(B)).



2.7.(A) att. Endogēnajā ceļā (pastarpināts HLA I klases antigēniem)
(The HLA System. N Engl J Med 2000.)

Endogēnajā ceļā (pastarpināts HLA I klases antigēniem) – antigēna peptīds kompleksā ar HLA I klases molekulu tiek prezentēts Tšūnas antigēna receptoram CD8+. Citoplazmas antigēni tiek transportēti citozolā, kur notiek to sadalīšana – milzīgā proteolīzes kompleksā – proteosomā (proteasome), kas sastāv no trim komponentiem (LMP-2, LMP-7 un MECL-1). Pēc tam antigēna peptīds endoplazmatiskajā tīklā tiek

transportēts caur „tuneļveidīgu” molekulu TAP-1/TAP-2. Vienlaikus tur notiek HLA I molekulas sagatavošana, salikšana un tās rievā (pēc HLA II Ii-ķēdes analogijas) atrodas šaperonu „aizsardzībā” (sākumā kalneksīna – calnexin, pēc tam kalretikulīna – calreticulin). Visas HLA molekulas salikšanu turpmāk stabilizēs papildmolekulas (tapsin, ERp57 u.c.). Pēc tam notiek antigēna peptīdu aktivācija uz HLA I klases molekulas rievas kompleksa veidā, kas tiek transportēts uz šūnas virsmas (2.7.(A) att.) [25, 26, 28, 30].



2.7.(B) att. Eksogēnajā ceļā (pastarpināts HLA II klases antigēniem)
(The HLA System. 3N Engl J Med 2000.)

Eksogēnā ceļā (pastarpināts HLA II klases antigēniem) – antigēna peptīds kompleksā ar HLA II klases molekulu tiek prezentēts T limfocītu antigēna receptoram CD4+. Šie antigēni tiek endocitēti un degradēti ar proteolīzes fermentiem endosomās (lizosomās). Tajā pašā laikā HLA-II klases molekulas, kas ir saistītas ar šaperoniem (chaperones) – kalneksīnu (calnexin) un invariānto ķēdi (invariant chain – Ii), sintezējas un uzkrājas endoplazmatiskajā tīklā.

Ii-ķēde, ieskaitot CLIP („class II linked invariant-chain peptode”) daļu, nepieciešama HLA molekulas rievas aizsardzībai līdz tam brīdim, kamēr tiks aktivizēts antigēnais peptīds. Pēc tam HLA II/Ii-ķēdes komplekss tiek transportēts caur Goldži aparātu endosomās, kur Ii-ķēde tiek sadalīta, bet rievas aizsargfunkcijas pilda papildmolekulas – HLA-DM un HLA-DO. Galu galā antigēna peptīds aktivējas uz HLA-II molekulas rievas, un šis komplekss ekspresējas uz šūnas virsmas [28, 30].

2.2. HLA sistēma un slimības

HLA molekulas, pateicoties savai funkcijai – nodrošināt starpšūnu mijiedarbību, tieši piedalās patoloģiskā procesa realizēšanā. HLA molekula ir ne tikai kādas noteiktas slimības imūnģenētiskais marķieris, bet arī neapstrīdams dominējošais posms iekaisuma mehānisma patoģenēzē, tādējādi piedaloties slimības izraisīšanā [32, 33].

Pašlaik pētnieki ieguvuši nepārprotamus „HLA lomas pierādījumus slimības attīstībā”, kas ir saistīti ar imūnsistēmu. Astoņdesmitajos gados pētnieki īpaši pētīja sakarību starp HLA antigēniem un reproduktīvo orgānu slimībām. Bieži laulātajiem vai partneriem ār neizskaidrojamu neauglību tika pētītas HLA antigēnu sakritības [32]. Autoimūnās slimības pamatā ir mehānisms, kas sistemātiski bojā visdažādākās organisma sistēmas, turklāt, jo cilvēks ātrāk saslimst, jo spilgtāk izpaužas ģenētiskā komponente. Vieni no galvenajiem gēniem, kas īpaši izpaužas autoimūnu slimību attīstības patoloģijā, ir imūnās atbildes HLA II klases gēni [32]. Pētījumu rezultātā zinātnieki no visas pasaules ir ieguvuši datus par HLA gēnu nozīmi dažādu autoimūno slimību attīstībā. Konstatētas kā pozitīvas, tā negatīvas sakarības starp HLA II klases gēnu variantiem slimību attīstības gaitā. (2. pielikums 2.2. tab.) [33–48].

HLA gēnu saistība ar I tipa cukura diabētu ir „klasiska” autoimūna slimība. I tipa cukura diabēts (CD1) ir viena no visplašāk izplatītajām un visvairāk pētītajām autoimūnajām multifaktoru slimībām. Noskaidrots, ka slimībai ir ģenētisks pamats. Mūsdienās ir zināmi aptuveni 20 kandidātģēni, kas predisponē CD1. Lai gan lielākā nozīme no zināmajiem ģenētiskajiem CD1 marķieriem ir gēniem, kas atrodas cilvēka galvenajā audu saderības kompleksa daļā (HLA) uz 6p21.3 (IDDM1) hromosomas [49, 50].

Tādējādi, detalizēti izpētot HLA antigēnu izkārtojumu dažādos patoloģiskajos procesos, ir iespējams savlaicīgi noteikt ģenētisko atbildi vai toleranci pret antigēnu. Tāpēc ir iespējams ne tikai savlaicīgi noteikt, vai indivīdam būs atbildes reakcija uz vakcīnu, kura iedarbojas pret slimību izraisīto aģentu, bet arī paredzēt, cik ļoti šī atbilde izpaudīsies fizioloģiski. Tas ļaus prognozēt iespējamās autoimūnās ģenēzes attīstības gaitu (piemēram, reimatoīdais artrīts un autoimūnais diabēts), kuras pamatā, iespējams, ir infekciozo aģentu imūndominanto peptīdu komplementaritātes konkrētajiem alēles HLA epitopiem [31–50].

2.3. HLA sistēma un infekciozās slimības

Organisma imūnās atbildes reakcija pret vīrusa un mikrobu aģentiem tiek kontrolēta ģenētiski un noteiktās situācijās ir saistīta ar HLA fenotipu. Var pieņemt, ka infekcijas procesa aktivitāte organismā ir saistīta ar HLA fenotipu. Jāatzīmē, ka HLA antigēnu saistība ar infekciozām slimībām nav pietiekami izpētīta. Šajā jomā izpētīts neliels skaits slimību – lepra, tuberkuloze, B hepatīts u.c. [51–58, 60–65] (3. pielikums 2.3. tab.)

De Vries et al. [59] pētīja lepras slimību, veicot ģenētiskās analīzes slimnieku ģimenes locekļiem. Šajos pētījumos slimajiem cilvēkiem atklāja ievērojami vairāk līdzīgu haplotipu nekā veselajiem. Pētījumu gaitā tika noskaidrota Epšteina-Barra vīrusa ietekme uz humorālo imunitāti, atklājot, ka, saslimstot ar šo vīrusu, paaugstināts antivielu līmenis ir novērojams 95% cilvēkiem, kuriem ir HLA-A10 antigēns. Svarīgi atzīmēt, ka tā ir ļoti augsta HLA antigēna korelācija ar dažādām vīrusa infekcijām [66–69].

Ļoti oriģinālu izmeklēšanas pieeju saistībā ar HLA antigēnu infekcijas slimību rašanās gadījumā aprakstījis De Vries et al. [59]. Pētnieki tipēja holandiešu eiropisko populāciju, kas pirms 200 gadiem pārcēlās uz kādu apvidu Surīnās. Pēc pārceļošanas lielākā daļa saslima ar vēdertīfu vai arī ar dzelteno drudzi un vēlāk nomira. Holandiešu populācijā, kas pašlaik apdzīvo šo reģionu, ir noskaidrota ievērojami paaugstināta antigēnu HLA-B13, B17, Bw38, Bw50, kā arī HLA-Aw30 sastopamība, kas ir ļoti cieši saistīta ar antigēniem HLA-B13 un HLA-B17. Retāk sastopami antigēni HLA-B7 un HLA-B12. Pētījuma autori salīdzināja šo populāciju ar populāciju Holandē. Rezultātā noskaidroja, ka personas, kuru fenotipā ir antigēni HLA-B7 un HLA-B12, ir uzņēmīgākas pret vēdertīfa un dzeltenā drudža ierosinātājiem. Turpretī indivīdiem, kuriem bija antigēni HLA-B13, B17 un Bw38, novēroja rezistenci pret šo slimību izraisītājiem [70, 71, 72].

Pētot HLA antigēnu saistību ar meningokoku infekciju, tika izmeklēti 50 bērni, kuri bija slimojuši ar meningītu. Raksturīgākais visiem slimības veidiem, ko izraisīja meningokoks, bija tas, ka tika novērots liels antigēna B – HLA-Bw16 lokusa sastopamības biežums. Tādējādi uzņēmība pret meningokoku saistījās ar antigēnu HLA-Bw16. Saslimšana smagā formā visbiežāk ir pacientiem ar antigēnu HLA-B12. Iespējams, ar šo antigēnu ir saistīta organisma atbildes reakcija, kas rada akūtu slimības klīnisko ainu. Acīmredzot ar antigēnu HLA-B8 saistīta rezistence pret meningokoku

[73–76]. Izpētot ērcu encefalīta slimniekus, tika iegūti antigēni HLA DRB1; DQA1; DQB1. Pacienti ar ērcu encefalītu konstatēja paaugstinātu antigēnu HLA DRB1*05(11\12); DQA1*0401; DQB1*0301; DQB1*0302 sastopamības biežumu. Retāk tika novēroti HLA DRB1*01; HLA DRB1*15; DQB1*0602-8 antigēni. Arī mūsu pētījumi atklāja būtisku antigēnu atšķirību, salīdzinot vieglā un smagā formā saslimušos ar ērcu encefalītu. Noskaidrots, ka smagā formā saslimst personas ar haplotipiem HLA DRB1*03/ DQB1*0301/ DQA1*0102, vieglā formā – HLA DRB1*01/ DQB1*0303/ DQA1*0201, kas liecina par noteiktu ģenētisko faktoru lomu ērcu encefalīta slimības attīstībā [77, 78, 79].

Vīrusā hepatīts B ir infekcijas slimība, kuras izraisītājs ir HBV vīruss. Šīs slimības klīniskās ainas varianti lielā mērā ir atkarīgi no ierosinātāja daudzuma organismā. Precīzāk sakot, asimptomātiska vīrusa hepatīta B pārnēsāšana ir novērojama, inficējoties enterāli, un šajā gadījumā organisms visbiežāk inficējas ar nelielu vīrusa daudzumu. Taču liela nozīme slimības attīstībā acīmredzot ir mikroorganisma ģenētiskajai struktūrai, visbiežāk gēnu saistībai ar HLA, kas ir atbildīga arī par imūnsistēmas atbildes reakciju [60–65, 80].

Tipējot saslimušos ar vīrushepatītu C, tika noskaidrots, ka viņiem ir palielināta antigēnu DRB1*05(11;12) (OR=3,5; $p<0,18$), DQB1*0302, OR=2,25; $p<0,5$); DQA1*0102, (OR=2,25; $p<0,5$), DQA1*0501, (OR=3,5; $p<0,18$) sastopamība. Citi rezultāti tika iegūti, tipējot saslimušos ar akūtu vīrusa hepatīta klīnisko ainu, kas vienmēr beidzas ar izveseļošanu. Pacienti šajā grupā atklāja biežāku antigēnu DRB1*01(OR=0,64; $p<0,50$); DQB1*0501, (OR=0,38; $p<0,31$) DQA1*0101, (OR=0,58; $p<0,61$) sastopamību. Turpretī antigēnu HLA–DRB1*01; DQB1*0501; DQA1*0101 esamība fenotipā vienmēr saistās ar spēcīgu atbildes reakciju organismā, bet antigēni HLA–DRB1*05, DQB1*0302, DQA1*0102, DQA1*0501 – ar mazāk intensīvu vai vieglu imūnreaktivitāti [81–86].

Akūtās respiratoriskās vīrusu infekcijas (ARVI) ieņem līderpozīcijas infekcijas patoloģijā. Pēdējos gados ir mainījies gripas un ARVI slimības attīstības raksturs: ļoti bieži novēro akūtās stenozes laringītu, laringotraheītu un laringotraheobronhītu. Bērniem ar terminu „Akūts stenozes laringīts, laringotraheīts un laringotraheobronhīts” saprot sindromu, kas izraisa tādus klīniskos simptomus kā apgrūtināta elpošana caur balseni, traheju un bronhiem. Pētījuma laikā tika atklāts, ka pacienti, kuru fenotipā ir HLA–B14, ir riska grupā, kurā ir paaugstināta iespējamība akūtu respiratorisku vīrusu

infekciju laikā atkārtoti saslimt ar laringotraheītu. Turpretī pacientiem ar fenotipu HLA-B15 ir novērojama rezistence pret atkārtotu saslimšanu [87, 88].

Iegūtie rezultāti liecina par aktualitāti sistēmisku infekcijas slimību gadījumos izpētīt HLA. Tādējādi iespējams noskaidrot „risku grupu” kādas noteiktas patoloģijas gadījumā un veicināt slimības profilaksi.

3. IMÜNDEFICĪTA VĪRUSA ATKLĀŠANAS VĒSTURE

1970. gadu beigās ārsti ASV sāka ārstēt jaunus, seksuāli aktīvus, homoseksuālus pacientus, kuriem bija konstatēts smags imūndeficīts un imūnās disfunkcijas cēlonis nebija zināms [89].

Par simptomiem arvien biežāk tika spriests dažādos simpozijos un konferencēs un 1983. gadā *Montagnier* [90] Pastēra institūtā Francijā AIDS pacientiem izdalīja HIV vīrusu. To izdalīja no limfodenomas T šūnām un nosauca par LAV (*Lymphadenopathy Associated Virus*) [48]. 1984. gadā ASV Nacionālajā veselības institūtā *Roberto Gallo* no sliņa cilvēka asinīm izdalīja AIDS vīrusu, un to nosauca par HTLV-III [89, 90].

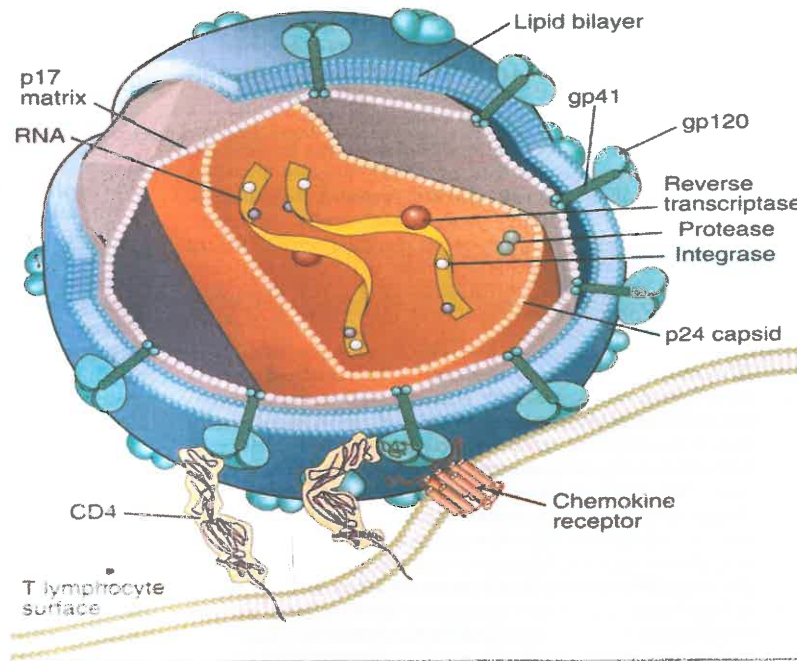
Nosaukums HIV (cilvēka imūndeficīta vīruss) tika oficiāli piešķirtais AIDS vīrusu 1986. gadā maijā *Starptautiskā komiteja taksonomiju Vīrusi*. Tajā pašā gadā Pastēra institūta darbinieki no slimu Austrumāfrikas iedzīvotāju asinīm izdalīja citu vīrusa izraisītāju – HIV2, kam ir noteiktas imunoloģiskas atšķirības. Tomēr abi tika nosaukti par cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV-1, HIV-2). 1988. gadā AIDS slimniekiem, kas apdzīvo Dienvidāfriku, atklāja HIV-3.

Pašlaik ir zināmi trīs AIDS slimības izraisītāji: HIV-1, HIV-2, HIV-3. HIV-1 izraisa saslimšanu galvenokārt Ziemeļāfrikā un Eiropā. Tas ievērojami vairāk ir līdzīgs pērtiķu imūndeficīta vīrusam. Mūsdienās HIV-2 izplatības biežums AIDS slimniekiem, kā arī vīrusa nēsātāju skaits sastāda 0,2%. Vīruss ir neizturīgs ārējā vidē: iet bojā 56 °C temperatūrā 30 minūšu laikā, 78 °C – 10 minūšu laikā, 10 minūšu laikā inaktivējas etilspirtā, kā arī acetonā, 1% glutāraldehīda šķīdumā, 0,2% nātrija hidrohlorīda šķīdumā. Vīruss spēj saglabāties izžāvētā veidā 4-6 dienas 22 °C temperatūrā, bet zemākā temperatūrā – ievērojami ilgāk [91, 92, 93].

3.1. HIV vīrusa struktūra

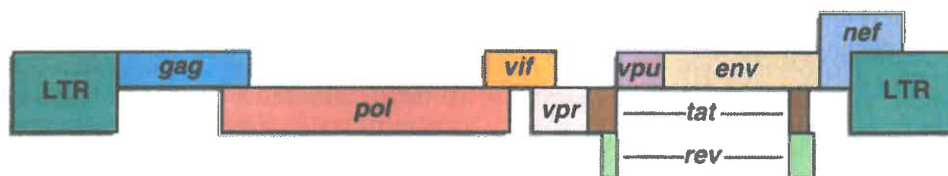
- Ārējā apvalkā starp lipīdu molekulām atrodas divas Gp molekulas: Gp120 un Gp41, kas atgādina dzeloņus. Molekula Gp120 ir pamatolbaltumviela, atrodas uz vīrusa virsmas, bet transmembranozā molekula Gp41 ir piestiprināta pie tās un atrodas vīrusa lipīdu membrānā. Pirmā ir izvirzīta uz āru un saistās ar CD4+ receptoru, bet otrā ir transmembranozā kājiņa, kas nodrošina membrānu saplūšanu (3.1. att.)

- Mproteīns – matrices apvalks sastāv no proteīna p17, kam ir divpadsmit šķautnes un kas atrodas nelielā attālumā no ārējā apvalka.
- Kapsīds sastāv no proteīna p24 un tam ir spirāles forma – dobs konuss ar atvērtu augšgalu un robainu apakšējo daļu.



3.1. att. HIV vīrusa ārējais apvalks (publishing Blackwell, 2008)

HIV vīrusa genoms sastāv no 9749 nukleotīdiem un ietver 11 gēnus, kas realizē regulējošo struktūru ekspresijas kontroli LTR (3.2. att.).



3.2. att. HIV vīrusa genoms (publishing Blackwell 2008)

Gēni

Gag gēns atbild par trīs serdes proteīnu sintēzi (p17, p25, p15) un saistīšanos ar CD4 receptoriem.

Pol gēns kodē fermentu sintēzi (revertāze, integrāze, polimerāze), atbild par tiltiņu veidošanos starp vīrusa apvalka lipīdiem un inficēto šūnu.

Env gēns kodē divu apvalka glikoproteīnu sintēzi: Gp120 un Gp41.

Tat gēns ir pozitīvais regulators, kas aktivizē visus gēnus, atbild par proteīnu transaktivatora (14K) sintēzi un vīrusa replikācijas uzliesmojumu T4 limfocītu pastarpināta iekaisuma gadījumā; aktivējot citu vīrusu gēnus, spēj paātrināt vīrusa replikācijas ātrumu 1000 reizes.

Rev gēns ir regulatorais gēns, kam piemīt selektīva iedarbība uz regulējošajiem proteīniem un komponentiem; realizē iespēju pāriet no latentā tipa infekcijas uz aktīvu vīrusa formu, kas spēj vairoties. Replikācijas gaitā, savstarpēji mijiedarbojoties, Tat un Rev gēniem, ir iespējams apturēt vīrusu vairošanos, kā rezultātā tiek noturēts pastāvīgs līdzsvars ar mērenu HIV reprodukciju. Replikācijas ierobežošana ļauj HIV vīrusam ilgstoši vairoties, neiznīcinot inficētās šūnas. Tātad līdzīga ģenētiskās regulācijas forma saimniekiem ar ilgu dzīvotspēju (cilvēki, primāti u.c.) dod iespēju izraisīt retrovīrusa adaptāciju.

Vif gēns kodē olbaltumvielu p23, kas ir atbildīga par to, lai ar vīrusu efektīvi tiktu inficētas citas šūnas, kam nepiemīt CD4+ struktūra (CNS B-šūnas).

Vpr gēns un **Vpu gēns** ir nepietiekami izpētīts.

Nef gēns ir negatīvais regulators, kas nomāc visus gēnus, kā arī kodē proteīnu p17. Spēj palēnināt vai pilnībā aizkavēt vīrusa vairošanos.

HIV dzīves cikls sākas, kad vīrusa Gp120 tiek piesaistīta mērķa šūnas membrānai (CD4+) un vīrusa genoms satur divas vienādas RNS ķēdes.

HIV gēnu struktūras elementi:

LTR – garš gala atkārtojums, kas, flankējot ar integrēta provīrusa gēnu DNS secību, satur svarīgas regulētāja daļas transkripcijas uzsākšanai un poliadenilēšanai.

TAR – Tat olbaltuma un šūnu olbaltumu saistīšanas iecirknis, sastāv no pirmajiem 45 mRNS nukleotīdiem HIV1 (vai pirmajiem 100 nukleotīdiem HIV2). RNS – TAR izveido tapiņu ar sānu cilpu, lai olbaltumviela Tat varētu sasaitīties un funkcionēt.

RRE – RNS elementi, kas tiek kodēti Env daļā. Sastāv aptuveni no 200 nukleotīdiem (7327–7530 no HIV1 transkripcijas sākuma, savieno gp 120 un gp 41 malas). Nepieciešams Rev gēna darbībai. Ar augstu afinitāti pret Rev saiti. RRE veido sekundārā kompleksa struktūru, nepieciešams specifiskai olbaltumvielu saistīšanai.

CRS – inhibē struktūras olbaltumvielu ekspresiju Rev trūkuma gadījumā.

INS – atrodas starp HIV1 struktūras gēniem. Inhibē posttranskripcijas ekspresiju. Mutācijas rezultātā šajā apgabalā inaktivē INS, rodas paaugstināta gēnu ekspresija.

Fermenti:

1. Atgriezeniskai transkriptāzei (revertāzei) piemīt dažāda veida fermentatīvās aktivitātes.
2. DNS-polimerāzes, kas rodas vienķēdes DNS sintēzē, komplementārā vīrusa RNS.
3. Ribonukleāzes, kas veidojas RNS sašķelšanas rezultātā, kam seko DNS otrās ķēdes sintēze uz pirmās matricas.
4. Integrāzes, kas veidojas kodolā nokļuvušās vīrusa DNS iebūvēšanai šūnas kodolā esošajā hromosomas DNS.

Aprakstīto darbību rezultātā veidojas provīruss, kas ilgstoši eksistē šūnā un integrācijas stadijā tiek nodots tālāk visām meitšūnām. HIV dzīves cikla otrā daļa – jaunu virionu producēšanās – notiek sporādiski un tikai noteiktās inficētajās šūnās. Šis process sākas, kad garie gala atkārtojumi (LTR) iniciē jaunu vīrusa gēnu transkripciju. Turklāt saimnieka šūnas fermenti sintezē provīrusa RNS kopijas. Daļa no tām ir jaunās ģenētiskā materiāla vīruša daļiņas. Zināmas RNS ķēdes tiek izmantotas par matricām mRNS – olbaltumvielu un fermentu struktūras – producēšanai, kas tiks iekļautas jaunu virionu sastāvā. Kātrs virions nokomplektējas no dažādu olbaltumvielu molekulu kopijām attiecībā 20:1. Vīruss no šūnas izklūst pumpurošanās ceļā, to ieskauj šūnas membrānas apvalks. Saskaņā ar literatūras datiem HIV gēns satur sešus regulatoros gēnus. Regulatorie gēni kodē ne tikai attiecīgās olbaltumvielas, bet katrs no tiem ietekmē arī citus strukturālos un regulatoros gēnus (t.i. – paši sevi!). Atsevišķi vai kopā, regulatorie HIV gēna ekspresijas mehānismi nosaka nākamos atbilstošos šūnas un vīrusa stāvokļus:

- uzliesmojumu;
- vīrusa replikāciju;
- stabilu, mērenu vīrusa vairošanās līmeni;
- miera stāvokli.

Visi vīrusi, kas ir tuvi HIV vīrusam, tiek dēvēti par „lēniem vīrusiem”; to raksturīgākā īpašība ir tā, ka tie attīstās lēni un izraisa hronisku infekciju. Vīruss spēj integrēties ar inficētās šūnas ģenētiskā aparātu genomu. Tādā veidā vīruss, neskatoties

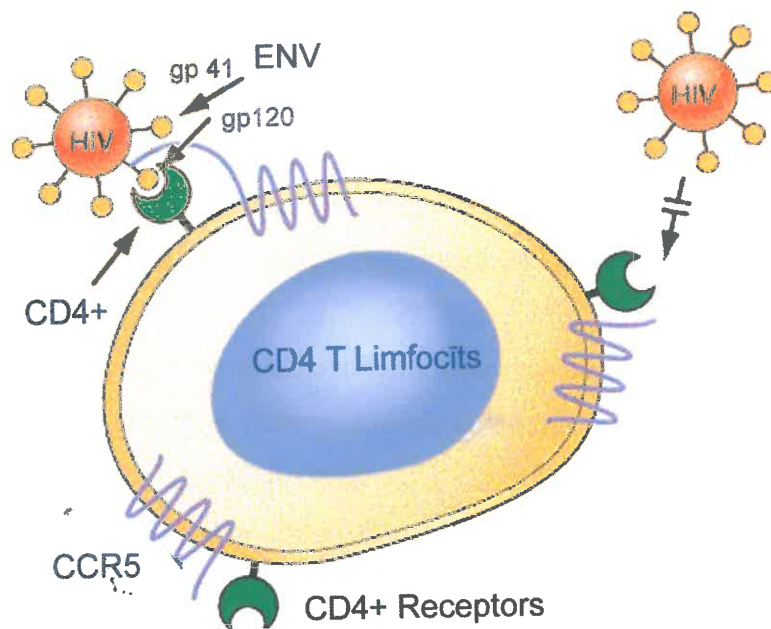
uz mazu inficēto indivīdu skaitu, spēj atrasties tajās ilgstoši. Turklāt vīruss tiek nodots pēcnācējiem un iespējams vēl tālāk – saistībā ar evolūcijas procesu. Tāda izturība ir neiespējama vīrusam, kas izraisa saasinātu infekciju un spēj ātri iznīcināt inficēto organismu. Attiecīgi, mazs vīruss var ilgstoši eksistēt, inficējot nelielu cilvēku skaitu, bet par to nav saglabājušās vēstures liecības, un pašlaik slimība tiek uzskatīta par jaunu [94–97].

3.2. HIV vīrusa atšķirīgo mehānismu mijiedarbība ar imūnsistēmas šūnām

HIV vīrusa un šūnu produktīvai mijiedarbībai ir vairākas fāzes:

- vīrusa adsorbēšana;
- iekļūšana šūnā;
- vīrusa „izgērbšana”;
- vīrusa komponentu biosintēze;
- vīrusa daļiņu formēšana;
- vīrusa izkļūšana no šūnas.

Vīruss būtiski maina šūnas metabolismu, un transformētā šūna mijiedarbojas citādi – kā ar līdzīgām, tā arī citām organisma šūnām. Imūnās atbildes rezultātā antivielas kavē vīrusa izplatīšanos organismā, bet būtiski neietekmē tā reprodukcijas procesu. Antivielas nenosaka primārās vīrusa infekcijas iznākumu, turklāt spēj maskēt vīrusu asins cirkulārajā sistēmā un citos organisma šķidrumos. Vairāk izteikti inficēšanās sākuma periodā ir nespecifiskās imūnās aizsardzības faktori – paaugstināta temperatūra, paaugstināts inhibitoru, interferonu līmenis u.c. HIV ierosinātajam ir izteikts tropisms ar T limfocītiem un citām šūnām ar antigēna formulu CD4+Th (T helperi, B šūnas, monocīti, makrofāgi). Ārkārtīgi augstā viriona glikoproteīna ārējā apvalka afinitātes tieksme ar receptoru CD4+, kas atrodas uz T helperu virsmas, ir nosacīti ierobežota. Pierādīts, ka limfocītu CD4+ membrānas olbaltums ir receptors HIV vīrusa Gp120 molekulai. Kas attiecas uz vīrusa olbaltumvielām, tad tikai viena no tām ar molekulāro masu 11 000 D (olbaltums Gp120) spēj saistīties ar CD4+ olbaltumu.



3.3. att. Vīrusa iekļūšana šūnā (Harrison's Principles of Internal Medicine, 17e)

Pēc vairāku zinātnieku domām, AIDS patoģenēzē noteicošā nozīme ir citopātiskā vīrusa selektīvajai iedarbībai uz T limfocītu – helperu – induktoru. Tieša vīrusa citopātiskā iedarbība kļūst nozīmīgāka CD4+ šūnu subpopulācijas pavājināšanās laikā, kas ilgā laika posmā kļūst par autoimūnās ģenēzes fenomenu. Tā galvenokārt izpaužas pavājinātās pretvīrusu, pretmikrobu un pretaudzēju imunitātes gadījumā. Šīs sekas rodas tāpēc, ka vīruss uzkrājas asinīs un intensīvi izplatās organismā, pastiprinot slimības norisi un neatgriezenisku oportūnisko infekciju attīstību.

Selektīvā citodestruktīvā vīrusa iedarbība uz T helperu – induktoru ir saistīta ar šādiem rādītājiem:

- limfopēniju;
- samazinātu CD4+ šūnu skaitu asinsritē;
- mainīgu CD4+/CD8+ korelāciju;
- proliferācijas nomākšanu T limfocītu atbildes iedarbībā uz mitogēniem (fitohemaglutinīns, konkanavalīns A, specifiskie antigēni);
- samazinātu vai pilnīgi nomāktu ādas hiperjutīguma reakciju pret ādas alergēniem;
- samazinātu leikocītu gamma globulīna produkciju pacientiem ar oportūniskām infekcijām;
- samazinātu interleikīnu-2 T šūnu receptoru ekspresiju;

- limfokīnu produkcijas trūkumu, poliklonālās B limfocītu aktivācijas un milzīga daudzuma gamma globulīna veidošanos
- paaugstinātu cirkulējošo imūno kompleksu līmeni;
- nenoskaidrotu antilimfocitāro antivielu specifiskumu;
- paaugstinātu alfa-interferonu līmeni un labilitāti.

Tomēr aprakstītās imūnās anomālijas nav raksturīgas tikai HIV, tās ir sastopamas arī citas etioloģijas imūndeficīta gadījumā; bojājuma specifiskuma diferenciācija ir īpaši apgrūtināta slimības sākuma periodā.

Nesen atklāts, ka HIV imūnsistēmā vispirms inficē makrofāgus un monocītus, ar kuru palīdzību vīruss izplatās organismā. Tikpat labi tie var atrasties trombocītos, B limfocītos, epiteliālajās šūnās un nervu sistēmas gliālajās šūnās.

Šajā darbā mēs apskatām imūnsistēmas un HLA II klases savstarpējo iedarbību, tāpēc pēc iespējas detalizētāk aprakstīsim vīrusa ietekmes mehānismu uz T helperiem. Pastāv neskaitāmas mijiedarbības iespējas starp HIV un T helperu šūnām, kas cita citu papildina. Daži no šiem mehānismiem vēl ir apstrīdami, turklāt tie var būt mainīgi; pētījumos tiek noskaidrotas aizvien jaunas niansas, kā HIV ietekmē imūnsistēmu.

1. mehānisms. Reprodukcijas gaitā un, izkļūstot no limfocītiem, HIV intensīvi veicina (vai lizē) T helperu sabrukšanu. Pat ja vīruss spontāni pumpurojas no T helperiem (bez tā lizēšanas), šūna nespēj atjaunot membrānu, citoplazmas molekulas brīvi eliminē no šūnas, un T helperi iet bojā. Tā kā T helperi ir 60% no cirkulējošajām T šūnām, ātra to bojāeja inficētajam cilvēkam izraisa nopietnus imūnsistēmas darbības traucējumus. AIDS rodas akūtas CD4+ limfocītu nepietiekamības gadījumā.

2. mehānisms. Pēc tam, kad limfocīti tiek inficēti ar vīrusu, kas tos noved pie „organisma novājināšanas”, notiek limfocītu metabolisma stimulācija un vīrusa genoma un šūnu integrācija. Infekcijas diseminācija skar nozīmīgu daudzumu T limfocītu helperu ar CD4+ fenotipu, tāpēc hroniskās infekcijas un citi ietekmējoši faktori izraisa papildus CD4+ populācijas stimulēšanu. Pēc T šūnu pastiprinātas proliferācijas notiek supresoro mehānismu aktivācija, tiek palielināts CD8+ limfocītu (T – citotoksiskais) skaits un strauji paātrinās to funkcijas.

3. mehānisms. HIV daļiņas maina T helperu ārējā apvalka reaktogēno zonu, kas veicina dzīvotnespējīgo sincītijū veidošanos. Vīrusa apvalka komponenti, no kuriem reprodukcijas procesa laikā tiek sintezēts vīruss, izjauc saimnieka šūnas citoplazmatisko membrānu, kā rezultātā eliminācijas protoplazmas šūnām salīp un izveidojas

dzīvotnespējīgas daudzkodolu struktūras. Sincītiju veidošanās iespējama tikai pēc hemaglutinējošā efekta tipa, kad veselie limfocīti, saskaroties ar inficētiem limfocītiem, ieslēdz virsējos vīrusa olbaltumus savā apvalkā un receptorās zonas mijiedarbība izraisa milzīgu, dzīvot nespējīgu konglomerātu veidošanos.

4. mehānisms. HIV neiznīcina CD4+ limfocītus, bet gan izmaina un ievērojami palēnina to augšanu periodiskajā kultūrā tad, kad citi T-šūnu veidi spēj normāli vairoties. Zināms, ka inficēto šūnu bojāeja ir proporcionāla CD4+ receptoru skaitam uz konkrētās šūnas apvalka. Ar laiku CD4+ šūnu skaits kļūst mazāks, lai gan kāda to daļa izdzīvo un saglabā vīrusu latentā stāvoklī provīrusa veidā.

5. mehānisms. HIV maskē CD4+ marķieri. Pierādīts, ka izdzīvojušais CD4+ limfocītu vīruss spēj maskēt CD4+ marķieri uz šūnas virsmas vai novērst tā veidošanos. Rezultātā iznāk, ka CD4+ šūnu skaits ir mazāks, nekā bija uzrādīts. Līdz ar CD4+ šūnu izzušanu pazeminās IL-2 līmenis, un tāpēc palēninās nobriedušo T šūnu, kas inducē limfocītu, augšana. Palēninātas interferonu un interleikīnu sintēzes dēļ samazinās T šūnu un makrofāgu aktivitāte, kas normālos apstākļos tos stimulē.

Uz HIV inficēto šūnu virsmas ir samazināts HLA I klases olbaltumu daudzums. Tā kā T citotoksiskie limfocīti spēj saistīt antigēnu tikai kopā ar HLA I klases olbaltumu, šis efekts kavē ar vīrusu inficēto šūnu atpazīšanu un iznīcināšanu. Tādā veidā HIV spēj „izvairīties” no jebkādas imūnsistēmas iedarbības, tātad veido „imūnparalīzes” situāciju.

6. mehānisms. Inficētajās CD4-šūnās HIV izraisa supresijas šķīstošā faktora sekrēciju. Šī viela bloķē imūno reakciju, kura ir atkarīga no T šūnām gan *in vitro*, gan *in vivo*. Turklāt tiek nomākta specifisko antivielu veidošanās un T šūnu proliferācija. Uzskata, ka vīrusa genoms nekodē supresijas šķīstošo faktoru secību, bet tikai inducē CD4-šūnā tā sintēzi.

7. mehānisms. Cilvēka imūndeficīta vīruss izraisa CD4-limfocītu virsmas pārmaiņas. Pēc tam CD4-limfocītus imūnsistēma uztver kā svešķermeņus un provocē to iznīcināšanu. Inficētās CD4+ šūnas iet bojā no tā, ka tām uzbrūk T limfocīti – slepkavas. Tādā veidā notiek T helperu daudzuma samazināšanās asinīs, limfmezglos, liesā un citos audos („Vannas” fenomēns). Tajā pašā laikā CD8+ limfocītu skaits nesamazinās un pat nedaudz pieaug, tādējādi samazinot Th/Tc indeksu.

8. mehānisms. Iekļūstot limfocītos, HIV izmaina T helperu genomu, un rezultātā tie zaudē spējas transformēties un izraisīt normālu atbildes reakciju uz IL-2. Tādā veidā pastāv vislielākā iespējamība, ka šie mehānismi veidosies arī autoimūno reakciju

ietekmē, un, kā uzskata vairākums zinātnieku, realizācija notiek galvenokārt caur audu saderības antigēniem, kas īsteno imūnās atbildes ģenētisko kontroli.

HLA I klases molekulas nepieciešamas, lai atpazītu antigēnus uz šūnas virsmas, bet II klases molekulas – lai kontrolētu atbildi. HIV pārveido T helperus par supresējoša faktora donoru. *R. Gallo* secinājis, ka HIV izraisa ne tikai CD4+ šūnu skaita samazināšanos un limfocītu izdalītā supresijas šķīstošā faktora izdalīšanos, , bet arī neļauj veselajām šūnām realizēt pirmo noteicošo imūnās atbildes posmu – antigēna atpazīšanu. Tas izskaidrojams tādējādi, ka vīruss izraisa antigēna receptora bojājumu uz CD4+ šūnas virsmas. Šis receptors ir līdzīgs slēdzenei: lai notiktu T šūnas atbilde, ir nepieciešams ievietot „atslēgu”, kas ir antigēnu apvienojums ar HLA klases olbaltumu [99, 100, 101].

3.3. HIV/AIDS definīcija un klasifikācija

Saskaņā ar literatūras datiem, 1993. gadā CDC tika publicēts jauns pārskats un papildināta AIDS definīcija un klasifikācija, noteikts pacientu sadalījums klīniskajās kategorijās, kas ārstam palīdz plānot izmeklējumu veikšanu vai to atkārtošānu, noteikt ārstēšanas stratēģiju un taktiku, izvēloties katram pacientam piemērotāko terapiju, kā arī prognozēt slimības norisi (3.1. tab.) [102-107].

3.1. tabula

HIV/AIDS klasifikācija pēc CD4+ šūnu skaita un klīniskajām diagnozēm

CD4+ šūnu skaits (š/mm ³)	Klīniskās kategorijas		
(N 700 – 1100)	A	B	C
CD4 >500	A I	B I	C I
CD4 200–500	A II	B II	C II
CD4 <200	A III	B III	C III

A klīnisko kategoriju raksturo:

- asimptomātiska norise;
- akūts retrovīrusu sindroms;
- persistējoša ģeneralizēta limfadenopātija – t. i., trīs mēnešus un ilgāk ir konstatēti palielināti divu vai vairāku grupu ekstraingvinālie limfmezgli, kuru diametrs ir vismaz 1 cm.

B klīnisko kategoriju raksturo:

- bacilāra angiomatoze;
- mutes dobuma kandidoze;
- pērsistējoša, recidivējoša vai ārstēšanai rezistenta vulvovagināla kandidoze;
- dzemdes kakla vēzis *in situ*;
- dzemdes kakla displāzija;
- mutes dobuma plūksnainā leukoplākija;
- vismaz divas *Herpes zoster* izraisītas epizodes viena gada laikā;
- idiopātiska trombocitopēnija;
- listerioze;
- perifēriska polineuropātija;
- iegurņa iekaisuma slimības (ja tās komplicējas ar olnīcu, olvadu abscesiem).

C kategoriju raksturo oportūnistiskas jeb indikatorslimības:

- barības vada kandidoze;
- invazīvs dzemdes kakla vēzis;
- kokcidioidomikoze (ekstrapulmonāla);
- histoplazmoze (ekstrapulmonāla);
- kriptokokoze (ekstrapulmonāla);
- kriptosporidioze (kas ilgst ilgāk par mēnesi);
- diseminēta CMV infekcija;
- izosporioze;
- HSV izraisītas gļotādu čūlas, kas saglabājas ilgāk par mēnesi;
- HSV izraisīts ezofagīts, pneimonija, bronhīts;
- HIV izraisīta encefalopātija;
- HIV izraisīts izsīkšanas sindroms;
- ne Hodžkina B šūnu limfoma;
- nokardioze;
- Kapoši sarkoma;
- CNS limfoma;
- recidivējoša salmonellu (izņemot *Salmonella typhi*) izraisīta sepse;

- diseminēta *Mycobacterium avium* vai *Mycobacterium intracellulare* infekcija;
- *Mycobacterium tuberculosis* infekcija;
- rečidivējoša bakteriāla pneimonija (biežāk kā divas reizes gadā);
- strongiloidoze;
- progresējoša multifokāla leikoencefalopātija;
- toksoplazmoze;
- *Pneumocystis jirovecii* pneimonija.

Saskaņā ar literatūras datiem, pastāv korelācijas starp pacienta CD4+ limfocītu skaitu asinīs un HIV klīniskām izpausmēm [108,114]. Tomēr ir fakti, kas ne vienmēr ļauj tam piekrist.

Arī citās valstīs tiek izmantoti līdzīgi HIV inficētu pacientu izmeklēšanas algoritmi, kas publicēti gan Eiropas, gan ASV HIV/AIDS ārstēšanas vadlīnijās. [115, 120].

4. MATERIĀLI UN METODEDES

4.1. Izmeklēto personu raksturojums (izmantotie DNS paraugi)

Kopumā Latvijā 2011. gada 01. februārī bija reģistrēti 4901 HIV inficēti pacienti, no tiem 965 ir AIDS stadijā (dati no ambulatorām kartēm Valsts aģentūrā „Latvijas Infektoloģijas centrs”). Darba gaitā tika analizēta 2500 pacientu medicīniskā dokumentācija (stacionārās un ambulatorās kartes) par laika periodu no 1991. līdz 2004. gadam, un veikta pacientu izmeklēšana – epidemioloģisko datu aptauja, klīniska – objektīva izmeklēšana, HIV diagnozes primārā un apstiprinošā diagnostika, kā arī oportūnistisko slimību diagnostika, kas balstīta uz klīniskiem, seroloģiskiem, bakterioloģiskiem, radioloģiskiem, morfoloģiskiem, funkcionālās diagnostikas izmeklējumiem. Visiem pacientiem noteikti HLA II klases DRB1*; DQA1* un DQB1* gēni un to kombinācijas (alēles, haplotipi un genotipi). 100 pacientiem ar HIV/AIDS tika sekvenēts gēna DRB1*0101 otrais eksons. Pētījumā tika iekļauti abu dzimumu pacienti ar dažādiem inficēšanās ceļiem, gan HIV, gan AIDS stadijās. Pacientu izmeklēšana tika veikta laika dinamikā – gan klīniski, gan laboratoriski (pilna asins aina, HIV vīrusa slodzes tests – divas reizes gadā, limfocītu skaits noteikšana subpopulācijās – reizi trīs mēnešos).

Pacientu ieslēgšanas kritēriji:

1. HIV I inficēti pacienti – sievietes un vīrieši vecāki par 18 gadiem;
2. HIV inficēti pacienti visās HIV infekcijas stadijās (AI, AII, AIII, BI, BII, BIII, CI, CII, CIII).
3. HIV I inficētie pacienti ar dažādiem inficēšanās ceļiem

Pacientu izslēgšanas kritēriji:

1. pacienti jaunāki par 18 gadiem;
2. grūtnieces;
3. pacienti, kas atrodas ieslodzījumā vai pirmstiesas izmeklēšanas izolatorā;
4. pacienti, kas ilgstoši uzturas vai strādā ārzemēs;
5. pacienti, kam veikta splenektomija vai kas lieto glikokortikosteroīdus;
6. pacienti, kas nav Latvijas pilsoņi vai pastāvīgi iedzīvotāji;
7. nelīdzestīgi pacienti;

8. pacienti, kas vecāki par 18 gadiem, bet HIV infekciju ieguvuši vertikālās transmisijas ceļā;
9. pacienti ar HIV 2 infekciju.

Balstoties uz iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem, izanalizējot 2500 pacientu medicīnisko dokumentāciju, šajā darbā tika izmantoti 1180 slimo personu dati. Visi pētījumā iekļautie 1180 HIV pozitīvie pacienti ir dinamiskajā novērošanā valsts aģentūrā „Latvijas Infektoloģijas centrs” un ir iepazinušies ar dokumentu „Informācija pacientam” un parakstījuši „Pacienta piekrišanas apliecinājumu”. No 1180 pētījumā iekļautajiem pacientiem 898 (75%) ir vīrieši un 302 (25%) – sievietes. 185 pacienti, kuri tika iekļauti pētījumā, bija ar HIV infekciju AIDS stadijā. Vidējais pacientu vecums ir 33,6 gadi. Visiem pacientiem (100%) HIV infekcija tika apstiprināta ar primāro testu, nosakot antivielas pret HIV un *Western Blot* testu.

Pētījuma gaitā tika izmeklētas dažādas grupas:

- **Kopējā HIV/AIDS grupa** – visi inficētie – 1180 pacienti (100%)
- **AIDS grupa** – inficētie pacienti AIDS stadijā – 185 pacienti (16%)

Pacientu sadalījums pēc HIV infekcijas inficēšanās ceļa. Inficēšanās ar HIV dalās trīs grupās:

- **Hetero/sek. grupa** (statistiski vislielākā) – pacienti, kas inficējušies heteroseksuālu attiecību rezultātā (577 pacienti jeb 49%).
- **Homo/sek. grupa** – pacienti, kas inficējušies homoseksuālu attiecību rezultātā (59 pacienti jeb 5%).
- **IVNL grupa** – pacienti, kas inficējušies, lietojot kopīgas šļirces un adatas, ievadot intravenozi narkotiskas un psihotropas vielas (544 pacienti jeb 46%).

Novērtēt HLA – II klases gēnu, kā ģenētisko marķieru, kas noteiks klīniskās gaitas attīstību HIV inficētiem pacientiem:

- **Grupa HIV inficētiem pacientiem (N=360)** veikts korelācijas pētījums starp HLA II klases haplotipiem un HIV vīrusa RNS kopiju skaitu plazmā (HIV vīrusa slodze), CD4+ limfocītu subpopulāciju skaitu perifērās asinīs;
- **Grupa HIV inficētiem pacientiem (N= 254)** noteikta saistība starp HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1* haplotipiem un terapijas efektivitāti.

Pētot gēna DRB1* 0101 otrā eksona polimorfismu, pacienti tika sadalīti trīs grupās:

- G-1 (N=21) – pacienti, kam vairāk par 6 gadiem tika novērota ilgstoša remisija;
- G-2 (N=7) – pacienti, kam vairāk par 6 gadiem tika novērota remisija saņemtās terapijas rezultātā;
- G-3 (N=10) – pacienti, kam tika reģistrēta fulminanta AIDS sindroma attīstība.
- G – (N=23) - kontroles grupa (veselie asins donori).

Veicot imūnģenētikas izmeklējumus, kontroles grupā iekļauti 173 nejauši izvēlētie veseli asins donori (137 jeb 79% - vīrieši un 36 jeb 21% – sievietes), kuri visi ir Latvijas iedzīvotāji. Pētījumā izmantotais materiāls ņemts no Rīgas Stradiņa universitātes Imunoloģijas un Imunogēnētikas starpkatedru laboratorijas asins bankas.

4.2. Izmantotā aparatūra

- "CAPA" mikroskops (Vācija)
- Daudzkanālu PĶR aparāts "Tercik MC2" (DNK-Tehnology, Krievija)
- Real Time PĶR aparāts "DT-32" (Krievija)
- Horizontālās elektroforēzes aparāts "Elf-200" (Krievija)
- UV gaismas transiluminātors "2001 Macro Vue" (BioSan, Latvija)
- Sekvenēšanas sistēma "ABI Prism 3100 Genetic Analyzer" (Applied Biosystems, ASV)
- Mikrocentrifūga "Micro-Spin" (BioSan, Latvija)
- Termostats "2219 Multitemp II" (LKB Bromma, Zviedrija)
- Spektrofotometrs "DMR 10" (Zeiss, Vācija)
- Centrifūgas: "TJ-6 Beckman" (Beckman, ASV), "Centrifuge 5415C" (Ependorf, Vācija)
- PH metrs "525 WTW" (Vācija)
- Magnētiskais maisītājs "MM 2A" (Čehija)

4.3. Ķīmiskie reaktīvi un fermenti

Akrilamīds, N, N' – metilēnbisakrilamīds, amonija persulfāts (Electran, Lielbritānija)

TEMED (*Renal*, Ungārija)

Etdīdija bromīds, etilēndiamīntetraacetāts (EDTA) (*Serva*, Vācija)

Na acetāts (*Sigma*, ASV)

Guanidīn – izo – tiocianāts (*Merck*, Vācija)

Formamīds (*Merck*, Vācija)

Saharoze (*ICN Biochemicals*, ASV)

Agarozē (*Applied Biosystems*, ASV)

Fermenti:

Taq DNS polimerāze; PĶR komplekts “DNA Amplification Kit” (*Applied Biosystems*, ASV)

Big Dye Terminātor mix (*Applied Biosystems*, ASV)

Restriktāzes:

MseI, *AluI*, *HinfI*, *RsaI*, *NlaIII*, *BamHI*, *Avall*, *BstOI*, *AccI*, *DdeI*, *HaeII*, *HaeIII*
(*Fermentas*, Lietuva, *New England Biolabs*, ASV)

DNA Extraction Kit (*Fermentas*, Lietuva)

Praimeru maisījums, Kits ar gēnu DRB1* (10 alēļu), DQA1* (8 alēļu) un DQB1* (10 alēļu) variantiem (AS ДНК -Технология, Krievija).

4.4. Buferšķīdumi

TAE buferis:

40 mM Tris-acetāts (pH 8.0)

20 mM Na acetāts

1 mM EDTA

TE buferis:

10 mM Tris-HCl (pH 8.0)

1 mM EDTA

10xTBE buferis:

1 M Tris-HCl (pH 8.0)

0.83 M borskābe

10 mM EDTA

Lizējošais buferis:

0.32 M saharoze

10 mM Tris-HCl (pH 7.6)

5 mM EDTA

5 % Tritons

Mazgājāmais buferis:

0.32 M saharoze

10 mM Tris-HCl (pH7.6)

5 mM EDTA

Neitralizējošais buferis:

7.5 M Na acetāts (pH 4,5)

Guanidīn-izo-tiocianāta (GT) šķīdums:

4.2 M GT

10 mM Tris-HCl (pH7.6)

10 mM EDTA

2 % (w/v) sarkozils

PKR buferis (15 mkl. reakciju maisījuma tilpums) saturēja:

1 μ L DNS parauga,

50 mM NaCl,

1.5 mM MgCl₂,

10 mM Tris-HCl (pH 8,3)

1,5 μ L katra dNTP's (25mmol/l),

0.6 μ L specifisk praimers (0,2 mmol/l),

1,0 μ L (0,5 U) termostabilas Tag-DNS-polimerāzes

0.1 mg/ml želatīna,

mM 2-merkaptoetanolā

4.5. Cilvēka DNS izdalīšana no asinīm

Materiāls pieder RSU KIIS laboratorijas unikālai kolekcijai un tika izmantots DNS pētījumiem.

➤ 10 ml EDTA saturošās asinis pārnes 50 ml stobriņos un pievieno 10 ml lizējošo buferi, labi sajaucot stobriņu saturu.

➤ Centrifugē 10 min. pie 5900 apgr./min. pie 4⁰C Uzmanīgi augšējo slāni (supernatantu) pārnes jaunos stobriņos un saglabā nogulsnes, kas satur leikocītu

kodolus. Piepilda ar 200 µl mazgājamā bufera un samaisa, līdz nogulsņu suspendēšanai, tad pieliek 9,5 ml mazgājamo buferi (kopējais tilpums - 10 ml).

➤ Centrifugē 10 min. ar 4800 apgr./min. Nolej supernatantu un pie izgulsnētiem kodoliem pievieno 200 µl mazgājamo buferi un samaisa, nogulsnes resuspendē, tad pieliek 4,8 ml mazgājamo buferi (kopējais tilpums - 5 ml).

➤ Centrifugē 10 min. ar 4800 apgr./min. Nolejot supernatantu, pieliek 50 µl mazgājamo buferi (viens piliens). Šajā posmā leikocītu suspendētos kodolus var glabāt - 20^o C.

➤ Proteīnus denaturē ar 10 ml guanidīn-izo-tiocianāta šķīdumu (GT šķīdums). Viegli sajauc un inkubē 15 min. 37^oC.

➤ Neitralizē 700 µl 1 7,5 M Na acetāta šķīdumā, viegli sajaucot un atstājot inkubēties divas stundas 37^oC, pēc katras pusstundas samaisot.

➤ DNS precipitē, pārnesot DNS saturošo šķīdumu 10 ml 95 % etanolā, noliecot stobriņu līdz DNS precipitēšanai (izskatās kā kokvilna).

➤ Pārnes DNS citā stobriņā un mazgā 2 ml 70 % etanolā, nolej etanolu un žāvē 10 min. Izšķīdina 1 ml TE buferī 24 h 37^oC. Lai noteiktu DNS koncentrāciju, nomēra absorbciju pie 260 nm un 280 nm. Attīrītās DNS absorbcijas attiecība (A260/280) bez proteīniem ir ~1,8-1,9. Izdalītais DNS tālāk tiek izmantota DNS molekulāriem pētījumiem.

4.6. Klīniski laboratoriskās pētīšanas metodes

4.6.1. HIV infekcijas diagnostika un slimības stadijas precizēšana

Primārais tests:

- ELISA – GENSCREEN HIV1/2 version 2. Bio-Rad, Francija un Axym system HIV1/2 0.ABBOTT, ASV;

- Enzygnost HIV Integral (enzyme immunoassay for the detection of HIV infection based on the determination of HIV p24 antigen, antibodies to HIV1 and HIV2, Genscreen HIV1/2, Screening kit for the detection of antibodies to HIV 1 and HIV 2 inserum/plasma by enzyme immunoassay, SANOFI Diagnostics PASTEUR, Francija;

- HIV apstiprinošais tests – New Law Blot 1, Ac-Ab-Ak for the detection of human anti HIV1 antibodies in serum/plasma confirmatory kit, SANOFI Diagnostics PASTEUR, Francija;

- HIV I antigēns – ELISA/INNOTEST HIV Antigen Mab, INNOGENETICA, Beļģija;
- HIV vīrusa RNS kopiju skaits – vīrusa slodzes – noteikšana plazmā PQR kvantitatīvi, Amplicor HIV 1 Monitor Test, V.1.5., Roche, ASV;
- Limfocītu skaits noteikšana subpopulācijās perifērās asinīs – plūsmas citofluorimetrija Simultest IMK Plus Becton Dickenson flow cytometer „Becton Dickenson”, ASV.[121].
- Polimerāzes ķēdes reakcija (PQR) HIV RNS kvantitatīvai noteikšanai
HIV-1 ribonukleīna skābes daudzums asins plazmā tika noteikts ar PQR metodi (bDNA; Chiron Corp., Emeryville, Kalifornija, ASV, 1994), pielietojot testa sistēmas (Branchburg, Ņūdžersija, ASV). Līmeņi tika attēloti kā kopijas mililitrā un zemākie jutīguma līmeņi bija 400 kopijas/ml (bDNA prove) un 50 kopijas/ml Mēs ziņojam par apsvērtiem ar bDNA provi vīrusa līmeņiem, kad kopiju daudzums ir vairāk par 500 kopijām/ml un ultrajutīgo PQR provi, kad bDNA prove bija zemāk vai vienāda 500 kopijām/ml.

4.7. Oportūnistisko slimību diagnostika

CMV infekcija:

- Asinis – IgM un IgG antivielu noteikšana ar ELISA metodi - Enzygnost Anti-CMV IgM, Dade Behring, Vācija un ELISA / Enzygnost Anti-CMV IgG, Dade Behring, Vācija.
- Asinis – CMV – DNS – kvalitatīva noteikšana – Amplification and detection of viral nucleic acids. Amplification of cDNA or DNA viruses, Amplisens, Maskava, Krievija.
- Cerebrospinālais šķidrums – CMV DNS kvalitatīva noteikšana – Amplification and detection of viral nucleic acids. Amplification of cDNA or DNA viruses, Amplisens, Maskava, Krievija.
- Cita bioloģiskā materiāla izmeklēšana – zarnu biopsijas un/vai plaušu biopsijas morfoloģiskā izmeklēšana – hemotoksilīna eozīna standartkrāsojuma metode, 100-400 reižu palielinājums, "CAPA" mikroskops, Vācija.

Herpes simplex 1/2 vīrusa infekcija:

- Asinis – IgM un IgG antivielu noteikšana ar ELISA metodi – ELISA/Enzygnost Anti- HSV1/2 IgM, Dade Behring, Vācija.

Kriptokoku infekcija:

- **Asinis un cerebrospinalais šķidrums** – Cryptococcus antigēna noteikšana ar Latex aglutinācijas testu - cryptococcus polisaharīdu noteikšana Bio-Rad, Sanofi, Francija.

Toksoplazmoze:

- Asinis - IgM un IgG antivielu noteikšana ar ELISA metodi- IgM antivielas pret Toxoplasma gondii ELISA, Platelia ToxoIgM, Bio- Rad, Francija.
- IgG antivielas pret Toxoplasma gondii ELISA, Platelia ToxoIgG, Bio-Rad, Francija.

Kandidoze:

- Funkcionālas diagnostikas metodes – ezofagogastroskopija – barības vada kandidozes diagnosticēšanai.
- Asinis – kandidu antigēna noteikšana Latex aglutinācijas reakcija, kandidu polisaharīdu noteikšana, Bio-Rad, Pastorex, Sanofi, Francija.

Tuberkuloze:

- Radioloģiska izmeklēšana plaušām – rentgenogramma krūšu kurvja orgāniem, KT plaušām, KMR plaušām.

***Pneumocystis jirovecii* pneimonija:**

- Radioloģiska izmeklēšana - rentgenogramma krūšu kurvja orgāniem, KT plaušām, KMR plaušām.
- Krēpas, bronhu skalojamais materiāls - *Pneumocystis jirovecii* antigēna noteikšana ar imunfluorescences metodi, Monoflu Kit.P.carinii, Bio-Rad, Francija.

Atipiskā mikobakterioze:

- Asinis - bakterioloģiska izmeklēšana – uzsējums uz cietām un mīkstām barotnēm.
- Morfoloģiska izmeklēšana – biopsijas materiāla – limfmezglu biopsija, kaula smadzeņu, aknu biopsijas materiāls – hemotoksilīna eozīna standartkrāsojuma metode, 100-400 reižu palielinājums, "CAPA" mikroskops, Vācija.

4.8. HIV izsīkšanas sindroms

- Ķermeņa masas indeksa noteikšana (kg/m^2). Zemādas tauku slāņa noteikšana ar *Dexa scan* metodi, KT zemādas audiem.
- HIV encefalopātija
- Psihiatra un neirologa konsultācija – klīniskās diagnozes precizēšanai, specifiskas terapijas nozīmēšanai.
- Neiropsihiatrijas testi – pacienta intelektuālo spēju novērtēšanai – piktogrammas, Lamdolta gredzeni, Krepelīna tests, Vekslera tests, klasifikācijas tests.
- Elektroencefalogrāfija
- Radioloģiskā izmeklēšana – KMR galvas smadzenēm.
- Smadzeņu biopsijas materiāla morfoloģiska izmeklēšana – hemotoksilīna eozīna standartkrāsojuma metode, 100-400 reižu palielinājums, "CAPA" mikroskops, Vācija.

4.9. Imunoloģiskās pētīšanas metodes

4.9.1. HLA-DRB1, DQA1, DQB1 noteikšana

Materiāls pieder RSU KIIS laboratorijas unikālai kolekcijai un tika izmantots DNS pētījumiem. Genomiskā DNS tika izdalīta no asins parauga ar standarta fenolohloroforma ekstrakcijas metodi. DNS paraugi $100 \text{ ng}/\mu$ koncentrācijā glabājās pie $+4^\circ\text{C}$.

Imūnģenētiskie izmeklējumi tika veikti Rīgas Stradiņa universitātes Klīniskās imunoģenētikas un imunoloģijas starpkatedru laboratorijā. HLA II klases DRB1* DQA1* un DQB1* allēļu specifiskuma noteikšana ar polimerāžu ķēžu reakciju un amplifikācija ar sikvences-specifisku praimeru. (ar gēnu DRB1* (10 alēļu), DQA1* (8 alēļu) un DQB1* (10 alēļu) variantiem). Amplificēšanu tika veikta ar daudzkanālu amplifikatoru "MC-2" ДНК-Технология" (Krievija). Ieprogrammētu apjomam $15 \mu\text{L}$ aktīvajā regulēšanas režīmā "fast". $15 \mu\text{L}$ reakciju maisījuma tilpums saturēja: $1 \mu\text{L}$ DNS parauga PQR buferis satur: 50 mM NaCl , 1.5 mM MgCl_2 , 10 mM Tris-HCl (pH 8,3) $1,5 \mu\text{L}$ katra dNTP's (25 mmol/l), $0.6 \mu\text{L}$ specifisk praimers ($0,2 \text{ mmol/l}$), kā arī $1,0 \mu\text{L}$ ($0,5 \text{ U}$) termostabilas Tag-DNS-polimerāzes vienību 0.1 mg/ml želatīna, mM 2-merkaptotetanolā [71,72]. Amplificēšanu veica ar daudzkanālu amplifikatoru "MC-2"

ДНК- Технология" (Krievija). Ieprogrammētu apjomam 15 µL aktīvajā regulēšanas režīmā "fast":

HLA-DRB1* 01;*15;*16; *03(*17*18); *04; *05(*11; 12); *06(*13; *14); *07; *08; *09; *10 gēna tipēšanai - 2 etapi 35 cikli:

1. etaps - denaturācija 94°C (60 sek.) – 1 reize;

Praimeru atkvēlināšana 94°C (20 sek.); 67°C (2 sek.) – 7 reizes;

Ķēdes sintēze 93°C (2 sek.); 65°C (4 sek.) – 28 reizes;

2. etaps - 15 µL tilpums aktīvā precīzas regulēšanas režīmā ("Precise"). Ķēdes sintēze 93°C (5 sek.); 64°C (10 sek.) – 15 reizes;

HLA-DQA1 *0201, *0301; *0401; *0501; *0601; *0101; *0102; *0103; – gēna tipēšanai – 3 etapi:

1. etaps – denaturēšana 94°C (60 sek.) – 1.reize:

Praimeru atkvēlināšana 94°C (20 sek.); 58°C (5 sek.) – 7 reizes;

Ķēdes sintēze 92°C (5 sek.); 56°C (10 sek.) – 28 reizes;

2. etaps – 15 µL tilpums aktīvā precīza regulēšanas režīmā ("Precise")

Ķēdes sintēze 93°C (5 sek.); 62°C (10 sek.) – 12 reizes;

3. etaps – 15 µL tilpums aktīvā precīza regulēšanas režīmā ("Precise")

Ķēdes sintēze 93°C (5 sek.); 62°C (10 sek.) – 12 reizes;

HLA-DQB1 *0201, *0301; *0303; *0304; *0305, *0401-2, *0501; *0502-4; *0503*0601; *0602-8 gēna tipēšanai – 3. etapi:

1. etaps – denaturēšana 94°C (60 sek.) – 1 reize:

Praimeru atkvēlināšana 94°C (20 sek.); 67°C (5 sek.) – 7 reizes;

Ķēdes sintēze 93°C (1 sek.); 65°C (2 sek.) – 28 reizes;

2. etaps - 15 mkl tilpums aktīvā precīza regulēšanas režīmā ("Precise")

Ķēdes sintēze 93°C (1 sek.); 67°C (2 sek.) – 12 reizes;

3. etaps – 10 µL tilpums aktīvā precīza regulēšanas režīmā ("Precise")

Ķēdes sintēze 93°C (1 sek.); 67°C (2 sek.) – 12 reizes;

Produktu identificēšanu veicām ar transiluminatoru caurejošā ultravioletā gaismā. Elektroforēzi veic 15 minūtes ar 10 V/cm spriegumu, izmanto: 0.5mM TBE – buferi; ar etidija bromīdu krāsoto 3% agarozo gēlu (0,5 gēla µk/ml) [122,123].

4.9.2. Limfocītu subpopulāciju CD4 noteikšana

Limfocītu subpopulāciju – kopīgo T palīgšūnu (CD4+), T citotoksisko šūnu (CD8+) – daudzums tika noteikts ar imūnfluorescences metodi, izmantojot monoklonālās antivielas. Metodes pamatā ir dažādu subpopulāciju limfocītu virsmas specifiskos receptorus noteikšana ar pret tiem vērstām specifiskām, ar fluorofhormu iezīmētām, monoklonālām antivielām [124].

Limfocītu subpopulāciju noteikšanai tika ņemtas asinis no vēnas *Vacurette* tipa stobriņos ar antikoagulantu. 2 ml samaisītu asiņu ievietoja mēģenē ar 2 ml PBS šķīduma. Pēc tam atšķaidītās asinis noslāņoja mēģenē ar 2 ml *Histopaque* šķīdumu. Pēc 30 – 35 minūšu ilgas centrifugēšanas (1400–1600 apgr./min.) radušos limfocītu slāni ievietoja tīrā mēģenē, pievienoja PBS šķīdumu līdz 6 ml atzīmei un atkal centrifugēja 10 minūtes (800–1000 apgr./min.). Virsnogulšņu šķidrumu nolēja, mēģenes saturam pievienoja vēl 6 ml PBS un nogulsnes resuspendēja. Centrifugēja 10 minūtes pie 800–1000 apgr./min. Pēc virsnogulšņu šķidruma noliešanas 5 µl atlikušās limfocītu suspensijas tika sajaukti ar 95 µl krāsu. Gorjajeva kamerā tika skaitīta limfocītu koncentrācija – 100 lielajos kvadrātos, un iegūto skaitli reizināja ar 50. Tālāk pēc limfocītu suspensijas atšķaidīšanas līdz koncentrācijai 0,5–1,0 milj./ml katras atsevišķās limfocītu subpopulācijas noteikšanai tika ņemts pa 10 µl šūnu suspensijas un tika ievietots imunoloģiskās planšetes iedobēs. Tika pievienots 10 µl CD (3+, 4+, 8+, 16+, 19+) specifiskuma atšķaidītās monoklonālās antivielas (Immunotech, Marseille, France). Pēc inkubācijas 2–8°C 30 minūtēm katrā iedobē tika pievienots 120 µl PBS šķīduma un, tālāk, centrifugēts pie 1400–1500 apgr./min. 10 minūtes. Pēc tam pievienoja 10 µl atšķaidītas anti-peļu AV + FITC katrā lodziņā un vēl inkubēja pie 2–8°C 30 minūtes. Pēc inkubācijas atkārtoja 120 µl PBS šķīduma pievienošanu un centrifugēšanu. Pēc planšetes atbrīvošanas no liekā šķidruma katrā iedobē tika pievienots 4 µl PBS glicerīna šķīduma. Beigās katras iedobes saturu pārvietoja uz marķēta priekšmetstikliņa un pilienu nosedza ar segstikliņu. Limfocītus skaitīja uzreiz ar luminiscences mikroskopa palīdzību, izmantojot filtru ar optimumu pie 525 nm, objektīvu 90–100x un okulāru 10–15x. Rezultātu novērtēja, uzskaitot 100 limfocītus un izsakot procentos spīdošo limfocītu skaits. Limfocītu uzskatīja par spīdošu, ja tam bija homogēns vai punktveida membrānas spīdums. Ja difūzi spīdēja visa šūna, to uzrādīja par nedzīvu un tā netika pieskaitīta [122-127].

4.10. Sekvenēšana pētīšanas metodes otrā eksona gēna

HLA-DRB1*01 noteikšana

8157..8426 – 2. eksona gēna HLA-DRB1*0101 noteikšana automātiskā sekvenēšana ar “Big Dye Terminator mix” (*Applied Biosystems*, ASV)

ORIGIN (270 bp) 8157.. 8426 – 2.eksons gēna HLA-DRB1*01

1 cacgtttcct gtggcagcct aagagggagt gtcatttctt caatgggacg gagcgggtgc
61 ggttcctgga cagatacttc tataaccagg aggagtccgt gcgcttcgac agcgacgtgg
121 gggagtccg ggcggtgacg gagctggggc gccttgacgc tgagtactgg aacagccaga
181 aggacctcct ggagcagagg cgggccgagg tggacaccta ctgcagacac aactacgggg
241 ttggtgagag cttsacagtg cagcggcgag

PQR reakcijā izmantoti praimeru:

PQR matrica ir cilvēka genomiskā DNS (50ng/μl). Amplifikācijai izmanto tiešo praimeru:

5'- tcccagt gcccgaccc c -3' – forward primer (18 nt)

5'-gagctggga atctgagtgt gt -3' – reverse primer (21 nt)

5'-tcagtgtc ttctcaggag gc -3' – sequencing primer (20 nt) (*Kotsch et al., 1999*

Tissue antigens (53): 486-497 (primers))

Multipleksa polimerāzes ķēdes reakcija (PQR)

4,5 μl. PQR reakciju maisījuma tilpums saturēja:

maisījums 1 paraugam (kopā 4,5 μl)

Sterils H₂O 3,14 μl

Gold Star 10x buferis 0,5 μl

„PowerPlex Y” praimeru maisījums 0,5 μl

100% DMSO* 0,25 μl

5U/μl AmpliTaq Gold DNS polimerāze 0,11 μl

parauga DNS (konc. 50 ng) 0,5 μl

* DMSO izmanto PQR reakcijā, lai inhibētu DNS matricas vai oligonukleotīdu sekundāro struktūru.

PQR reakcijas parametri:

95°C 11 min.

96°C 1 min.

ramp 100%; 94°C 30 sek.

ramp 29%; 60°C 30 sek.

} 10 cikli

ramp 23%; 70°C 1 min.
ramp 100%; 90°C 30 sek. } 20 cikli
ramp 29%; 58°C 30 sek. }
ramp 23%; 70°C 1 min.
60°C 30 min.
4°C 5 min.

ramp – karsēšanas un dzesēšanas ātrums, ar kuru tiek sasniegta noteikta temperatūra.

PĶR produktu attīrīšana pirms sekvenēšanas

572bp PĶR fragmentus pirms sekvenēšanas reakcijas attīrīja no agarozes ar DNA Extraction komplektu (*Fermentas*, Lietuva), kurā ietilpst:

Silica Powder Suspension (silikagēla pulveris)

DNS saistīšanas buferis (Binding solution)

skalošanas buferis

Attīrīšanas procedūra:

10 µl DNS saturošo maisījumu uznes uz 1,5% agarozes gēla un veic elektroforēzi.

Fragmenta atrašanās vietu nosaka, krāsojot gēlu ar etīdija bromīda šķīdumu un apskatot UV gaismā. Vajadzīgo zonu no gēla izgriež ar skalpeli, cenšoties paņemt pēc iespējas mazāk tukša gēla.

Izgrieztam agarozes gabaliņam pievieno 100µl saistīšanas bufera, viegli sajauc. Inkubē 5 minūtes pie 55°C termostatā, agarozei jābūt izkusušai.

Pievieno 5µl silikagēla matriksa, sajauc un inkubē 5 min. 55°C. Ik pa laikam viegli sakrata stobriņu, lai paaugstināt saistīšanas aktivitāti.

Centrifugē stobriņus 30 sek. uz mikrocentrifūgas un noņem supernatantu. Mazgā matriksu trīs reizes ar 250 µl skalošanas buferi, katru reizi resuspendējot matriksu un nosēdinot to ar īslaicīgu centrifugēšanu. Noņem supernatantu.

Nogulsnes žāvē 5–10 minūtes istabas temperatūrā.

DNS eluē no matriksa, pievienojot 10 µl TE bufera vai destilēto ūdens (attiecība pret matriksu 1:1 vai vairāk) un inkubējot 5 min. 55°C temperatūrā. Stobriņus centrifugē 30 sek., un DNS fragmentu saturošo supernatantu pārnes jaunajos stobriņos [125].

4.11. Statistiskās apstrādes metodes

Datu statistiskā analīze veikta, izmantojot datorprogrammas: *Microsoft Office Excel 2003* un *DOS StatCalc* [126]. ARLEQUIN 3.11 datorprogramma [127].

Statistiskā analīzi veica datorā Microsoft Excel programmā. Rezultātu atšķirības ticamība izvērtēta pēc Stjudenta (t) testa un Pīrsona testa kritērijiem. Rādītāju atšķirības nozīme izvērtēta pie ticamības $p \leq 0.05$. Izredžu attiecība (OR jeb odds ratio) tika izrēķināta pēc Volfa metodes, izmantojot formulu $(axd)/(bxc)$, kur a – slimnieku skaits ar konkrēto alēli; b – slimnieku skaits, kuriem nav konkrētās alēles; c – veselo personu skaits ar konkrēto alēli; d – veselo personu skaits, kuriem nav konkrētās alēles. Gadījumā, ja kāds no lielumiem a, b, c vai d ir nulle, izredžu attiecība tiek rēķināta pēc Haldane modificētās formulas, kas paredzēta mazām skaitļu grupām $[(2a+1)(2d+1)] / [(2b+1)(2c+1)]$. Statistiskā ticamība tika noteikta pēc Fišera kritērija. 95% ticamības intervāls (95%CI) tika noteikts pēc formulas: $95\%CI = \ln OR \pm 1,96$.

5. REZULTĀTI

5.1. HLA II klases DRB1, DQA1, DQB1* ģenētisko marķieru izpēte

HIV inficētiem un AIDS pacientiem

Balstoties uz iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem, izanalizēti 2500 pacientu medicīniskā dokumentācija, šajā darbā izmantoti 1180 pacientu dati. Visi pētījumā iekļautie 1180 HIV pozitīvie pacienti atrodas dinamiskajā novērošanā valsts aģentūrā „Latvijas Infektoloģijas centrs” un ir iepazinušies ar dokumentu „Informācija pacientam” un parakstījuši „Pacienta piekrišanas apliecinājumu”. No 1180 pētījumā iekļautajiem pacientiem 898 (75%) ir vīrieši un 302 (25%) – sievietes. 185 pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā, bija HIV infekcija AIDS stadijā. Vidējais pacientu vecums ir 33,6 gadi. Pētījuma gaitā tika izmeklētas dažādas pacientu grupas:

Kopējā HIV/AIDS grupa – visi inficētie – 1180 pacienti (100%).

AIDS grupa – inficētie AIDS stadijā – 185 pacienti (16%).

Pacientu sadalījums pēc inficēšanās ceļa ar HIV. Inficējušos ar HIV dala trīs grupās:

Heteroseksuāļu grupa (Hetero/sek.)(statistiski vislielākā) – pacienti, kas inficējušies heteroseksuālu attiecību rezultātā (577 pacienti jeb 49%);

Homoseksuāļu grupa (Homo/sek.)– pacienti, kas inficējušies homoseksuālu attiecību rezultātā (59 pacienti jeb 5%);

Intravenozo narkotiku lietotāju grupa (IVNL grupa) – pacienti, kas inficējušies, lietojot kopīgas šļirces un adatas, intravenozi ievadot narkotiskas un psihotropiskas vielas (544 pacienti jeb 46%).

Veicot imūnģenētiskos izmeklējumus, kontroles grupā (kontrolgrupa) iekļauti 173 nejauši izvēlēti veseli asins donori (137 jeb 79% – vīrieši un 36 jeb 21% – sievietes) – Latvijas iedzīvotāji. Pētījumā izmantotais materiāls ņemts no Rīgas Stradiņa universitātes Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorijas asins bankas.

Jaunu datu iegūšanai par saistību starp HLA II klases gēniem un ar HIV vīrusu inficētiem pacientiem tika meklētas sakarības HIV/AIDS gadījumos starp imūnģenētiskiem riska marķieriem un protektīvajiem marķieriem HLA II klases lokusus DR un DQ.

Lai noteiktu iespējamo saslimstības riska pakāpi (OR), salīdzina konkrētā cilvēka gēna genotipa klātbūtni vai neesamību inficētajiem pacientiem un kontrolgrupai. Pozitīvas OR asociācijas ir tādas, kur OR ir vienāds vai lielāks par 1,0. Tās, kurām OR mazāks par 1,0, saistās ar protektīvo gēnu. Par statistiski ticamiem rezultāti tika uzskatīti tādi rezultāti, ja *Fischer* testa korekcija, izdarot nedaudzus mērījumus, bija $p \leq 0,05$. Hipotēzes pārbaudei izmantoja Hī kvadrātsaknes testu (χ^2) un gēna sastopamības biežumu (gf).

5.1.1. Gēnu polimorfisma analīze lokusā HLA-DRB1* dažādās HIV inficēto pacientu grupās

Pētot HLA II klases gēnus un saslimšanas sakarību, sāk ar polimorfisma HLA-alēļu, genotipu un haplotipu HIV analīzi inficētiem pacientiem un kontrolgrupai.

Sākumstadijā tika pētīts raksturīgais specifiskums HLA II klases lokusa DRB1 kopējā grupā, kurā bija iekļauti visi HIV/AIDS inficētie pacienti. Analizējamajos paraugos tika noteikti gēna DRB1 14 alēļu varianti, kuriem tika atrastas dažādas ietekmes pakāpes (gaņ pozitīvas, gan negatīvas). Rezultāti parādīti 5.1. tab., ar mazāko infekcijas riska pakāpi dotajiem gēniem grupā ar HIV inficētiem pacientiem.

5.1. tabula

HLA II klases alēļu lokusā DRB1* sastopamības biežums starp kopējās HIV/AIDS grupas (N=1180, n=2360 alēļu skaits) un kontrolgrupas pacientiem (N=173, n=346 alēļu skaits)

DRB1* alēles	Kopējā HIV/AIDS grupa n=2360	Kopējā HIV/AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=346	Kontrolgrupa gf	OR	p<
*01	210	0,09	56	0,16	0,55	0,000
*15	549	0,23	65	0,19	1,31	0,063
*03(17;18)	368	0,16	27	0,08	2,18	0,000
*04	119	0,05	38	0,11	0,46	0,000
*05(11;12)	470	0,20	70	0,20	0,98	0,890
*06(13;14)	110	0,05	48	0,14	0,30	0,000
*07	444	0,19	18	0,05	4,22	0,000
*08	49	0,02	16	0,05	0,44	0,003
*09	21	0,01	3	0,08	1,03	0,966
*10	20	0,01	5	0,08	0,58	0,278

gf – gēna sastopamības biežums; OR – izredžu attiecība (angļu val. – odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, N – pacientu skaits; n – alēļu skaits (1180 pacienti = 2360 alēles)

Statistiski nozīmīgs alēļu biežuma palielinājums konstatēts grupās HLA-DRB1*03(17;18) (0,16/0,08, OR=2,18, p<0,000); un DRB1*07 (0,19/0,05 OR=4,22, p<0,000).

Liels relatīvs riska rādītājs lokusā DRB1* (OR=2,18 alēlei DRB1*03 un OR=4,22 alēlei DRB1*07) uzrāda pirmo raksturīgi augsto asociācijas parametru.

Analizējot HIV/AIDS inficētos pacientus no kopējās HIV/AIDS grupas, konstatēja, ka alēles no alēļu grupas HLA-DRB1*06(13;14) (0,05/0,014, OR=0,30, p<0,000); DRB1*04 (0,05/0,11, OR=0,46, p<0,000); DRB1*01 (0,09/0,16, OR=0,55, p<0,000) DRB1*08 (0,02/0,05, OR=0,44, p<0,003) sastopamas retāk un ir protektīvi šajā pacientu grupā. (5.1. tab.)

Veicot HIV/AIDS analīzes nosauktajām pacientu grupām, kopējā HIV/AIDS grupa ieguva pozitīvu asociācijas rezultātu inficētiem pacientiem no alēļu grupas HLA-DRB1*03, DRB1*07 un protektīvu – no HLA-DRB1*06; HLA-DRB1*04; HLA-DRB1*01; HLA-DRB1*08, no kā izriet, ka tās (protektīvās) ir marķieru alēles, kuras vairo hronisku HIV infekciju.

5.2. tabula

HLA II klases alēļu lokusā HLA-DRB1* sastopamības biežums AIDS pacientu grupā (N=185, n=370 alēļu skaits) un kontrolgrupas pacientiem (N=173, n=346 alēļu skaits)

DRB1* alēles	AIDS grupa n=370	AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=346	Kontrolgrupa gf	OR	p<
*01	50	0,16	56	0,19	0,81	0,314
*02	57	0,18	65	0,23	0,79	0,229
*03	52	0,16	27	0,08	1,93	0,007
*04	30	0,09	38	0,12	0,72	0,19
*05	87	0,31	70	0,25	1,21	0,289
*06	33	0,10	48	0,16	0,61	0,036
*07	43	0,13	18	0,05	2,40	0,002
*08	12	0,03	16	0,05	0,69	0,3451
*09	6	0,02	3	0,01	1,88	0,365

gf – gēna sastopamības biežums; OR – izredžu attiecība (angļu val. – odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, N – pacientu skaits; n – alēļu skaits (1180 pacienti = 2360 alēles)

Veicot analīzi HLA II klasei lokusā HLA-DRB1 AIDS inficēto pacientu grupā, reģistrēts statistiski ticams palielināts gēnu sastopamības biežums HLA-DRB1*03(17;18) (0,16/0,08 OR=1,93, p<0,007); DRB1*07 (0,13/0,05 OR=2,40, p<0,002); salīdzinājumā ar kontrolgrupu (N=173), tajā pašā laikā gēni HLA-

DRB1*06(13;14) (0.10/0,16, OR=0,61, $p<0,036$) (5.2. tab.) konkrētajā grupā uzskatāmi par protektīvajiem gēniem.

Pētāmā pacientu grupa tika sadalīta atsevišķās grupās atkarībā no inficēšanās ceļa – heteroseksuālā ceļa, homoseksuālā un intravenozā ceļa.

5.3. tabula

HLA II klases alēļu lokusā HLA-DRB1* sastopamības biežums dažādās klīniskās grupās HIV inficētiem pacientiem

DRB1 alēles	Hetero/sek grupa n=1154	Kontrolgrupa n=346	OR	p<	Homo/sek grupa n=118	OR	P<	IVNL grupa n=1088	OR	p<
*01	78	56	0,37	0,000	19	0,99	0,983	154	0,85	0,352
*02	209	65	0,96	0,775	22	0,99	0,973	179	0,85	0,314
*03	255	27	3,35	0,000	10	1,09	0,816	189	2,48	0,000
*04	69	38	0,52	0,001	9	0,67	0,297	74	0,59	0,011
*05	364	70	1,82	0,000	24	1,01	0,980	137	0,57	0,000
*06	58	48	0,33	0,000	12	0,70	0,301	56	0,34	0,000
*07	75	18	1,27	0,380	15	2,65	0,006	271	6,04	0,000
*08	28	16	0,51	0,034	3	0,54	0,244	14	0,27	0,000
*09	8	3	0,80	0,483	2	1,97	0,376	8	0,85	0,517
*10	10	5	0,60	0,251	2	1,18	0,567	6	0,38	0,100

OR – izredžu attiecība (angļu val. – odds ratio); $p<$ – būtiskuma līmenis, N – pacientu skaits; n – alēļu skaits (1180 pacienti = 2360 alēles)

Veikta gēnu asociācijas analīze lokusā HLA-DRB1* dažādām inficētām grupām un tika atrasta atsevišķa alēļu asociācija heteroseksuāļiem (N=577), kontrolgrupai (N=173) HLA-DRB1*03(17;18) (0.22/0,08, OR=3,35, $p<0,000$); DRB1*05(11;12) (0,32/0,20, OR=1,82, $p<0,000$), kā arī protektīvās alēles HLA-DRB1*01 (0,07/0,16, OR=0,37, $p<0,000$); DRB1*06(13;14) (0,05/0,14, OR=0,32, $p<0,000$); (Homo/sek.). Homoseksuāļu (N=59), kontrolgrupai (N=173) HLA-DRB1*07 (0,13/0,05, OR=2,65, $p<0,006$); protektīvās alēles HLA-DRB1*04; DRB1*06(13;14), HLA-DRB1*08, kurām nebija statistiski noteiktu rezultātu (5.3. tab.).

IVNL grupas gēnu asociācijas analīzes (N=544) deva šādus rezultātus: DRB1*03(17;18) (0,17/0,08, OR=2,48 $p<0,000$); DRB1*07 (0,25/0,05, OR=6,04, $p<0,000$); kā arī protektīvās alēles HLA-DRB1*06(13;14) (0,05/0,14, OR=0,34 $p<0,000$); DRB1*05(11;12) (0,13/0,20, OR=0,568 $p<0,000$) (5.3. tab.).

Kopējā HIV/AIDS pacientu grupā veiktās analīzes parādīja dažu genotipu sastopamības biežumu, kuriem gandrīz nevienam nav statistiskas ticamības, piemēram, HLA-DRB1*03/06; OR=2,69, $p<0,116$; un DRB1*02/07, (OR=1,03, $p<0,952$).

Tomēr protektīvo genotipu analīze parādīja ticamus rezultātus attiecībā pret gēniem HLA-DRB1*05/06 OR=0,11, $p<0,000$; DRB1*04/05, OR=0,12, $p<0,000$; HLA-DRB1*01/06 OR=0,48, $p<0,005$; DRB1*01/15, OR=0,38, $p<0,000$ (4. pielikums 5.4. tab.).

AIDS grupai lokusa DRB1 alēļu kombinācijas analīze (8. pielikums 5.8. tab.) parādīja sastopamības biežumu HLA-DRB1 02/05 (0,06/0,03 OR=2,08, $p<0,036$). Protektīvo genotipu analīze deva ticamus rezultātus gēniem HLA-DRB1*06/06 (0,05/0,10, OR=0,54, $p<0,048$).

Heteroseksuālo HIV inficēto pacientu grupai (N=577), kontrolgrupai (N=173). Alēļu analīzes rezultāti HLA II klases lokusam HLA-DRB1 (5. pielikums 5.5. tab.) parādīja sastopamības biežumu genotipiem HLA-DRB1*05/07 (0,04/0,02, OR=1,86, $p<0,039$); DRB1*05/05, 0,15/0,12, OR=1,34, $p<0,034$); DRB1*07/07 (0,06/0,03, OR=2,26, $p<0,002$). Protektīvo gēnu sastopamības biežumam HIV inficētajiem pacientiem grupā DRB1*06/06, (0,06/0,09, OR=0,65 $p<0,010$) un genotipam DRB1*01/06, DRB1*02/04 nav ticamu statistisku datu.

Ja salīdzinā lokusa alēļu kombinācijas HLA-DRB1* kontrolgrupā ar IVNL HIV inficētajiem pacientiem (N =544), novērojams palielināts sastopamības biežums šādiem genotipiem: HLA-DRB1*01/03(0,02/0,01, OR=2,19, $p<0,037$), DRB1*01/07(0,03/0,01, OR=2,48, $p<0,014$), DRB1*02/03(0,02/0,01, OR=2,89, $p<0,020$), DRB1*02/05(0,05/0,03, OR=1,77, $p<0,022$); DRB1*02/07 (0,02/0,01, OR=2,54, $p<0,028$), DRB1*03/06(0,02/0,001, OR=6,10, $p<0,004$), kā arī protektīvās alēles HLA-DRB1*02/04(0,02/0,05, OR=0,39, $p<0,000$); DRB1*05/06 (0,001/0,02, OR=0,22, $p<0,000$); DRB1*06/06 (0,06/0,10, OR=0,60, $p<0,001$) (6. pielikums 5.6. tab.)

Homoseksuālo pacientu grupai (N=59), kontrolgrupai (N=173). Alēļu analīzes rezultāti HLA II klases lokusam HLA-DRB1 (7. pielikums 5.7. tab.) parādīja sastopamības biežumu HLA-DRB1*02/03 (OR=3,58, $p<0,036$); DRB1*02/05, (OR=2,12, $p<0,032$); DRB1*06/06, (OR=4,12, $p<0,000$); DRB1*07/07, (OR=2,54, $p<0,007$); protektīvais genotips DRB1*02/04 OR=0,36 $p<0,044$. HLA-DRB1*01/04; DRB1*01/06(13;14) nav ticamu statistisku datu.

Secinājumi

Meklējot saikni starp asociatīvajiem HLA II klases DRB1* alēliem, var izdarīt secinājumu par riska gēnu dažādību. HIV inficēto pacientu grupā biežāk sastopami ir alēļu grupas DRB1*03, DRB1*07. Šie gēni bija bieži sastopami arī citās grupās – AIDS un IVNL HIV inficēto grupās. Homoseksuāļu grupā gēnam DRB1*03 nebija ticama rezultāta. Homoseksuāļu grupā neparādījās alēle DRB1*07. Heteroseksuāļu grupā DRB1*03 pozitīvajiem konstatēts lielāks DRB1* 05(11;12) alēles sastopamības biežums (heterozigoti).

Jāatzīmē, ka HLA-DRB1*06 kā protektīvā alēle parādās visās pētāmajās grupās. Heteroseksuāļu grupā arī konstatēja DRB1* 01; DRB1*04; DRB1*06, homoseksuāļu grupā – DRB1*04; DRB1*06, IVNL grupā – DRB1*05, DRB1*06, (5.9. tab.). Citu alēļu sastopamība starp slimajiem un veselajiem indivīdiem maz atšķirās vai arī nebija statistiskas ticamības (5.9. tab.).

5.9. tabula

Imūngēnētiskie HIV/AIDS marķieri ar gēnu HLA-DRB1* specifiskumu dažādās pētāmajās grupās

Kopējā HIV/AIDS grupa	AIDS grupa	Hetero/sek. grupa	Homo/sek. grupa	IVNL grupa
imūngēnētiskie riska marķieri (predisponēšanas marķieri)				
03; 07		03;05	07	03;07
protektīvie marķieri (rezistences marķieri)				
01; 06		01; 04; 06	04;06	05;06

Kas attiecas uz lokusa HLA-DRB1* genotipiem, tad iegūtos rezultātus sadalīja piecās grupās un tika konstatētas dažas sakritības. Riska genotips parasti sastāv no atklātiem gēniem, kā arī riska gēni kārtējo reizi apstiprina dažādu gēnu ietekmes pakāpi uz atšķirīgu klīnisko variantu attīstības ģenētisko predispozīciju infekcijas slimības norises procesā. Protektīvo gēnu esamība ietekmē noteiktu indivīdu rezistenci attiecīgajos patoloģiskos procesos.

Praktiski pierādītas riska alēles DRB1*03; DRB1*05; DRB1*07 visās apsekotajās grupās. Lielāka riska pakāpe pastāv ar HIV vīrusu inficētajiem pacientiem.

Genotipi DRB1*02/03; DRB1*02/05, DRB1 07/07, kuri sastāv no alēļu riska teorētiskā pierādījuma visās grupās, uzrādīja paaugstinātu risku (5.10. tab.).

Protektīvās alēles DRB1*04, 06, kopējā grupā 01, palēnina infekcijas procesu.

Var secināt, ka genotips DRB1*02/03; DRB1*02/05, DRB1 07/07 ir ģenētiskais marķieris ar palielinātu HIV infekcijas procesu rašanās risku. Alēles DRB1*01; DRB1*06 uz šo slimību attiecas, radot minimālu risku, un no tā izriet, ka tas mazina infekcijas procesu, kā arī nerada komplikācijas pēc slimības.

Vēl nepieciešams izpētīt alēļu savstarpējās sakarības mehānismu, kā arī haplotipu un genotipu kombinācijas (5.10. tab.).

5.10. tabula

HLA genotipu imunoģenētiskās analīzes specifiskums HLA II klases lokusa DRB1* dažādās izpētes grupās

Kopējā HIV/AIDS grupa	AIDS grupa	Hetero/sek. grupa	Homo/sek. grupa	IVNL grupa
imūnģenētiskie riska genotipi (predisponēšanas genotipi)				
02/03	02/05	03/07	01/05	01/03
01/07		05/05	02/03	01/07
02/07		05/07	2/03	02/03
03/06		07/07	02/05	03/06
protektīvie genotipi (rezistences genotipi)				
06/06	04/04	06/06	02/04	05/06
04/04	06/06		01/08	06/06

5.1.2. Gēna polimorfisma analīze lokusā HLA-DQA1* dažādu grupu HIV inficētiem pacientiem

Turpmāk HIV inficētajiem pacientiem analizējamās izlases veidā tiek noteikti gēna DQA1 8 alēļu varianti (5.11. tab.).

5.11. tabula

HLA II klases alēļu lokusā DQA1* sastopamības biežums starp Kopējās HIV/AIDS grupas (N=1180, n=2360 alēļu skaits) un Kontrolgrupas pacientiem (N=173, n=346 alēļu skaits)

DQA1* alēles	Kopējā HIV/AIDS grupa n=2360	Kopējā HIV/AIDS grupa gf	Kontrol-grupa n=346	Kontrol-grupa gf	OR	p<
*0101	564	0,24	52	0,15	1,78	0,000
*0102	324	0,14	69	0,20	0,64	0,002
*0103	88	0,04	28	0,08	0,44	0,000
*0201	395	0,17	43	0,12	1,42	0,042
*0301	488	0,21	46	0,13	1,70	0,001
*0401	51	0,02	17	0,05	0,43	0,002
*0501	426	0,18	84	0,24	0,69	0,006
*0601	24	0,01	7	0,02	0,50	0,105

gf – gēna sastopamības biežums; OR – izredžu attiecība (angļu val. – odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, N – pacientu skaits; n – alēļu skaits (1180 pacienti = 2360 alēles)

Veicot alēļu sastopamības biežuma izpēti lokusā HLA-DQA1* ar HIV vīrusu inficētiem pacientiem, secināts, ka kopējā HIV/AIDS grupā un grupā ar veselīgiem donoriem (kontrolgrupas) (5.11. tab.) tika novērota liela alēļu DQA1*0101, (0,24/0,15, OR=1,78, $p<0,0002$); DQA1*0201, (0,17/0,12, OR=1,42, $p<0,042$); DQA1*0301, (0,21/0,13, OR=1,70, $p<0,001$;) sastopamība un liels relatīvā riska rādītājs. Turklāt tika konstatēts neapšaubāmi mazāks sastopamības biežums un relatīvā riska rādītājs alēlei DQA1*0401, (0,02/0,05, OR=0,43, $p<0,002$) (5.11. tab.).

5.12. tabula

HLA II klases alēļu lokusā DQA1* sastopamības biežums starp AIDS pacientu grupas (N=185, n=370 alēļu skaits) un kontrolgrupas (N=173, n=346 alēļu skaits)

DQA1* alēles	AIDS grupa n=370	AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=346	Kontrolgrupa gf	OR	p<
*0101	61	0,16	52	0,15	1,12	0,593
*0102	70	0,19	69	0,20	0,94	0,729
*0103	28	0,08	28	0,08	0,93	0,802
*0201	49	0,13	43	0,12	1,08	0,744
*0301	49	0,13	46	0,13	1,00	0,984
*0401	7	0,02	17	0,05	0,37	0,025
*0501	103	0,28	84	0,24	1,20	0,279
*0601	3	0,01	7	0,02	0,40	0,21

gf – gēna sastopamības biežums; OR – izredžu attiecība (angļu val. – odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n – alēļu skaits; N – pacientu skaits.

Veicot analīzi HLA II klasei lokusā HLA-DQA1* AIDS inficēto pacientu grupā, statistiski nozīmīgas riska alēles netika konstatētas. Kas attiecas uz šī lokusa protektīvajām alēlēm, tad alēlei HLA-DQA1*0401 ir statistiski nozīmīga vērtība (OR=0,37, $p<0,025$) (5.12. tab.).

Izpētot alēļu izkārtojumu pacientu grupās (5.13. tab.), tika konstatēta neapšaubāma ($p<0,05$) palielināta gēna DQA1*0101 (OR=1,37, $p<0,06$) sastopamība heteroseksuālu HIV pacientu grupā un DQA1*0601 (OR=2,53, $p<0,018$) – IVNL HIV pacientu grupā. Neapšaubāmu protektīvo rezultātu apliecina alēle DQA1*0501 (OR=0,74, $p<0,038$) IVNL HIV pacientu grupā. Citu alēļu biežums lokusā DQA1* gan slimajiem, gan veselajiem indivīdiem atšķīrās maz vai arī šī atšķirība bija nenozīmīga.

HLA-II klases alēles lokusā HLA-DQA1* sastopamības biežums dažādās klīniskās grupās HIV inficētiem pacientiem

DQA1* alēles	Hetero /sek. grupa n=1154	Kontrol-grupa n=346	OR	p<	Homo/sek. grupa n=118	OR	P<	IVNL grupa n=1088	OR	p<
*0101	225	52	1,37	0,06	18	1,02	0,953	188	1,18	0,329
*0102	189	69	0,79	0,123	18	0,72	0,26	176	0,77	0,105
*0103	81	28	0,86	0,500	8	0,83	0,646	80	0,90	0,65
*0201	117	43	0,80	0,226	14	0,95	0,872	158	1,20	0,328
*0301	144	46	0,93	0,688	22	1,49	0,156	160	1,12	0,515
*0401	36	17	0,62	0,113	4	0,68	0,492	64	1,21	0,496
*0501	324	84	1,22	0,164	32	1,16	0,539	208	0,74	0,038
*0601	38	7	1,65	0,225	2	0,83	1,00	54	2,53	0,018

OR – izredžu attiecība (angļu val. – odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n – allēļu skaits; N – pacientu skaits

Analizējot lokusa HLA-DQA1* genotipēšanas iegūtos rezultātus (9. pielikums 5.14. tab.), tika konstatēts, ka visbiežāk HIV inficētiem pacientiem sastopams genotips HLA-DQA1*0103/0501 (OR=9,65, p<0,000); nākamais visbiežāk sastopamais genotips HLA-DQA1*0102/0301 (OR=4,23, p<0,001); DQA1*0401/0501 (OR=3,85, p<0,011); HLA-DQA1*0101/0501 (OR=2,85, p<0,004); HLA-DQA1*0102/0501 (OR=1,78, p<0,026).

AIDS grupa (n=185), kontrole (n=173). Analīzes parāda, ka alēles HLA II klases izvietojuma kombinācijas lokusā HLA-DQA1* (10. pielikums 5.15. tab.) visbiežāk sastopami genotipi HLA-DQA1*0101/0501, (OR=2,80, p<0,0005); DQA1*0102/0301 (OR=3,73, p<0,000); DQA1*0102/0501, (OR=2,16, p<0,013); DQA1*0103/0201, (OR=5,85, p<0,0021); DQA1*0103/0501, (OR=7,23, p<0,000); DQA1*0201/0501, (OR=2,98, p<0,0006); protektīvajiem genotipiem nebija statistiski precīzi rezultāti.

Alēļu HLA II klases izkārtojuma kombinācijas analīze lokusā HLA-DQA1* heteroseksuālo pacientu grupā (11. pielikums 5.16. tab.) parāda palielinātu dažu gēnu sastopamības biežumu: HLA-DQA1*0103/0501 (OR=8,22, p<0,000); HLA-DQA1*0101/0501 (OR=5,29, p<0,000); HLA-DQA1*0102/0301 (OR=3,60, p<0,003); taču minētajā grupā statistiski drošu protektīvo genotipu nav (11. pielikums 5.16. tab.).

Izpētot HIV grupas inficētos narkomānus (12. pielikums 5.17. tab.), tika konstatēts, ka visvairāk izpētīto pacientu alēļu kombinācijas (genotipi) ir HLA-

DQA1*0101/0201, (OR=3,99, p<0,000); HLA-DQA1*0101/0301, (OR=3,99, p<0,001); HLA-DQA1*0101/0501, (OR=4,46, p<0,000); HLA-DQA1*0102/0301, (OR=3,30, p<0,000); HLA-DQA1*0102/0501, (OR=2,09, p<0,001.); HLA-DQA1*0103/0301, (OR=4,05, p<0,044.); HLA-DQA1*0201/0301, (OR=3,59, p<0,002.). Protektīvo gēnu biežums narkomānu grupā nav statistiski ticams HLA-DQA1*0102/0103, (OR=0,25, p<0,083); citas alēļu kombinācijas lokusā DQA1* gan slimajiem, gan veselajiem indivīdiem atšķīrās maz vai arī šī atšķīrība bija nenožīmīga.

Analizējot iegūtos rezultātus genotipiem lokusā HLA-DQA1* (13. pielikums 5.18. tab.), tika konstatēts, ka visbiežāk sastopamais genotips HIV inficētajiem homoseksuāļiem ir HLA-DQA1*0101/0301, (OR=9,37, p<0,000); tālāk pēc nozīmības visbiežāk sastopamī genotipi HLA-DQA1*0103/0501, (OR=6,54, p<0,001); DQA1*0102/0301, (OR=3,37, p<0,005); HLA-DQA1*0102/0501, (OR=2,19, p<0,038); HLA-DQA1*0103/0501, (OR=6,54, p<0,001); HLA-DQA1*0201/0301, (OR=5,44, p<0,001); HLA-DQA1*0201/0501, (OR=2,70, p<0,042); HLA-DQA1*0401/0501, (OR=5,38, p<0,008); HLA-DQA1*0401/0501, (OR=5,38, p<0,008).

Konkrētājā situācijā HIV inficēto homoseksuāļu grupā neapšaubāmas atšķīrības starp protektīvajiem genotipiem netika konstatētas.

Secinājumi

Analizējot gēna polimorfismu DQA1* lokusā dažādās HIV inficēto pacientu grupās, tika konstatētas riska asociācijas ar specifisku HLA-DQA1*0101; 0601; 0201; 0301 un protektīvas asociācijas ar DQA1*0103; 0401; 0501 (5.19. tab.).

Citu gēnu HLA-DQA1* sastopamība slimajiem un veselajiem indivīdiem atšķīras maz vai arī šī atšķīrība ir nenožīmīga.

5.19. tabula

Imūnģenētiskie HIV/AIDS marķieri ar gēnu HLA-DQA1* specifiskumu dažādās pētāmajās grupās

Kopējā HIV/AIDS grupa	AIDS grupa	Hetero/sek. grupa	Homo/sek. grupa	IVNL grupa
Imūnģenētiskie riska marķieri (predisponēšanas marķieri)				
0101; 0201; 0301;		0101;		0601;
protektīvie marķieri (rezistences marķieri)				
0102; 0103; 0401;	0401;			0501;

Kas attiecas uz lokusa HLA-DQA1* genotipu (5.20. tab.), tad iegūtie rezultāti ir iedalīti piecās grupās un norāda uz dažām sakritībām.

5.20. tabula

HLA genotipu imunoģenētiskās analīzes specifiskums HLA-II klases lokusa DQA1* dažādās izpētes grupās

Kopējā HIV/AIDS grupa	AIDS grupa	Hetero/sek. grupa	Homo/sek. grupa	IVNL grupa
Imūnģenētiskie riska genotipi (predisponēšanas genotipi)				
0101/0501; 0102/0301;;	0101/0501; 0102/0301;;	0101/0501; 0102/0301	0101/0301; 0102/0301;;	0101/0501; 0102/0301;
protektīvie genotipi (rezistences genotipi)				
0601/0601;	0101/0401; 0102/0401;			0102/0103; 0103/0103; 0601/0601;

Protektīvo gēnu pastāvēšana genotipā ietekmē attiecīgo indivīdu rezistenci pret attiecīgiem patoloģiskajiem procesiem. Mehānismi savstarpēji saista alēles, bet genotipu kombinācijām nepieciešama tālāka izpēte (5.20. tab.).

5.1.3. Gēnu polimorfisma analīze lokusā HLA-DQB1* dažādās HIV inficēto pacientu grupās

Pētot alēles lokusā HLA-DQB1* HIV inficēto kopējā HIV/AIDS pacientu grupā (n=1180), tika konstatēts nozīmīgs, statistiski ticams, palielināts sastopamības biežums alēlēm HLA-DQB1*0302, (0,21, OR=4,99, p<0,000); DRB1*0501, (0,31, OR=2,67, p<0,000); salīdzinot ar kontroles grupu (n =173), tajā pašā laikā, kad alēles HLA-DQB1*0301, (0,10, OR=0,39, p<0,000); DQB1*0303, (0,03, OR=0,59, p<0,048); DQB1*0401-2, (0,02, OR=0,43, p<0,003); DQB1*0601, (0,01, OR=0,21, p<0,001); DQB1*0602-8, (0,13, OR=0,50, p<0,000) sastopamas retāk (5.21. tab.). Šīs alēles tiek apskatītas kā protektīvas konkrētajā grupā.

HLA II klases alēļu lokusā DQB1* sastopamības biežums starp kopējās HIV/AIDS grupas (N=1180, n=2360 alēļu skaits) un kontrolgrupas pacientiem (N=173, n=346 alēļu skaits)

DQB1* alēles	Kopējā HIV/AIDS grupa n=2360	Kopējā HIV/AIDS grupa gf	Kontrol-grupa n=346	Kontrol-grupa gf	OR	p<
*0201-2	324	0,14	52	0,15	0,90	0,514
*0301	228	0,10	75	0,22	0,39	0,000
*0302	484	0,21	17	0,05	4,99	0,000
*0303	74	0,03	18	0,05	0,59	0,048
*0304	10	0,00	2	0,01	0,73	0,659
*0401-2	48	0,02	16	0,05	0,43	0,003
*0501	722	0,31	49	0,14	2,67	0,000
*0502-4	136	0,06	21	0,06	0,95	0,819
*0601	24	0,01	16	0,05	0,21	0,001
*0602-8	306	0,13	80	0,23	0,50	0,000

gf – gēna sastopamības biežums; OR – izredžu attiecība (angļu val. – odds ratio); p < – būtiskuma līmenis; N – pacientu skaits; n – alēļu skaits (1180 pacienti = 2360 alēles)

Alēļu sadalījuma analīze lokusam HLA-DQB1* grupā AIDS stadijā (5.22.tab.), parādīja paaugstinātu sastopamības biežumu alēlēm – HLA-DQB1*0302, (OR=1,90, p<0,036); DQB1*304, (OR=10,35, p<0,000). Protēktīvo alēļu analīzē tika iegūti ticami rezultāti: HLA-DQB1*0602-8, (OR=0,58, p<0,005);

HLA-II klases alēles lokusā HLA-DQB1* sastopamības biežums AIDS pacientu grupas (N=185) un kontrolgrupas pacientiem (N=173)

DQB1* alēles	AIDS grupa n=370	AIDS grupa gf	Kontrol-grupa n=346	Kontrol-grupa gf	OR	p<
*0201-2	53	0,14	52	0,15	0,95	0,790
*0301	71	0,19	75	0,22	0,86	0,409
*0302	33	0,09	17	0,05	1,90	0,036
*0303	27	0,07	18	0,05	1,43	0,249
*0304	21	0,06	2	0,01	10,35	0,000
*0401-2	21	0,06	16	0,05	1,24	0,526
*0501	45	0,12	49	0,14	0,84	0,429
*0502-4	29	0,08	21	0,06	1,32	0,354
*0601	15	0,04	16	0,05	0,87	0,708
*0602-8	55	0,15	80	0,23	0,58	0,005

gf – gēna sastopamības biežums; OR – izredžu attiecība (angļu val. – odds ratio); p < – būtiskuma līmenis; N – pacientu skaits; n – alēļu skaits (185 pacienti = 370 alēles)

Lai būtu vieglāk atrast ģenētiskos marķierus infekcijas laikā, pētāmā grupa tika sadalīta atsevišķās grupās – heteroseksuāļos, homoseksuāļos un intravenozo narkotiku lietotājos (pacienti, kas inficējušies, lietojot kopīgas šļirciņas un adatas, ievadot intravenozi narkotiskas un psihotropiskas vielas). Veiktā lokusa HLA-DQB1* alēļu asociācijas analīze dažādā veidā inficēto pacientu grupā ļāva konstatēt izteiktu atsevišķu alēļu asociāciju (5.23. tab.).

Heteroseksuāļi HIV inficēto pacientu grupā (n=577), kontrolgrupa (n=173) – HLA-DQB1*0303, (0,07, OR=1,71, p<0,04); DQB1*0304, (0,05, OR=9,93, p<0,000); kā arī protektīvās alēles HLA-DQB1*0301 (0,16, OR=0,71, p<0,02); DQB1*0602-8, (0,05/0,14, OR=0,68, p<0,01);

HIV inficēto homoseksuālo pacientu grupā (n=59) un kontrolgrupā (n=173) tika konstatēts dažu alēļu lielāks sastopamības biežums, taču gandrīz neviens no tiem nav statistiski ticams, piemēram, HLA-DRB1*0201-2, (0,19, OR=1,30, p<0,36); HLA-DQB1*0302, (0,19, OR=1,60, p<0,27). Protektīvo HLA-DQB1* alēļu sastopamības biežumam arī nav statistiskas ticamības.

Intravenozi inficēto pacientu grupas (N=544) analīzes rezultāti ir – HLA-DQB1*0302, (0,10, OR=2,20, p<0,000); DQB1*0304, (0,04/0,01, OR=6,39, p<0,000); kā arī protektīvās alēles – HLA-DQB1*0602-8, (0,15/0,22, OR=0,58 p<0,000) (5.23. tab.).

5.23. tabula

HLA-II klases alēles lokusā HLA-DQB1* sastopamības biežums dažādās klīniskās grupās HIV inficētiem pacientiem

DQB1* alēles	Hetero/ sek. grupa n=1154	Kontrol-grupa n=346	OR	p<	Homo/ sek. grupa n=118	OR	P<	IVNL grupa n=1088	OR	p<
*0201-2	156	52	0,88	0,48	22	1,30	0,36	170	1,05	0,79
*0301	189	75	0,71	0,02	27	1,07	0,79	197	0,80	0,14
*0302	84	17	1,52	0,12	9	1,60	0,27	111	2,20	0,00
*0303	99	18	1,71	0,04	1	0,16	0,42	62	1,10	0,73
*0304	63	2	9,93	0,00				39	6,39	0,00
*0401-2	84	16	1,62	0,08	5	0,91	0,86	54	1,08	0,80
*0501	136	49	0,81	0,24	21	1,31	0,34	153	0,99	0,96
*0502-4	76	21	1,09	0,73	9	1,28	0,55	95	1,48	0,11
*0601	70	16	1,33	0,31	2	0,36	0,33	46	0,91	0,75
*0602-8	197	80	0,68	0,01	22	0,76	0,31	161	0,58	0,00

OR – izredžu attiecība (angļu val. – odds ratio); p< – būtiskuma līmenis; N – pacientu skaits; n – alēļu skaits (1180 pacientiem = 2360 alēles)

HLA-II klases lokusa HLA-DQB1* alēļu kombināciju (genotipu) sadalījuma analīze kopējā HIV inficēto pacientu grupā (14. pielikums 5.24. tab.) parādīja dažu genotipu biežāku sastopamību – HLA-DQB1*0301/0302, (0.15/0,43, OR=3,51, $p<0,003$); DQB1*0301/0502-2, (0.12/0,43, OR= 2,81, $p<0,014$); DQB1*0302/0302, (0.50/0,23, OR= 2,00, $p<0,009$); DQB1*0302/0501, (0.97/0,14, OR= 6,84, $p<0,002$); DQB1*0302/0602-8, (0.86/0,29, OR= 3,00, $p<0,031$).

Protektīvo genotipu analīze parādīja ticamus rezultātus– HLA-DQB1*0301/0601, (0,06/0,58, OR=0,10, $p<0,010$); DQB1*0302/0401-2, (0,06/0,29, OR=0,13, $p<0,008$); HLA-DQB1*0501/0601, (0,06/0,43, OR=0,13, $p<0,003$) (14. pielikums 5.24. tab.).

Veicot alēļu kombināciju analīzi lokusā DQB1* AIDS grupā ($n=185$), (15. pielikums 5.25. tab.), konstatēja ticamu biežāku sastopamību genotipiem HLA-DQB1* 0301/0302 (0,04/0,01, OR=4,97, $p<0,002$); HLA-DQB1* 0304/0304, (0,03/0,00, OR=11,90, $p<0,0005$), protektīvo genotipu analīzēs ieguva ticamus rezultātus par attiecīgajām kombinācijām HLA-DQB1*0301/0602-8, (0,04/0,09, OR=0,44, $p<0,017$); HLA-DQB1*0601/0601, (0,00/0,01, OR=0,18, $p<0,042$).

Heteroseksuālo inficēto pacientu grupā $n=577$ un kontroles grupā $n=173$ (16. pielikums 5.26. tab.). HLA-II klases lokusa HLA-DQB1* alēļu kombināciju sadalījuma analīze (16. pielikums 5.26. tab.) parādīja biežāku sastopamību genotipiem HLA-DQB1*0302/0602-8, (0,02/0,01, OR=3,17, $p<0,025$); DQB1*0304/0304, (0,02/0,01, OR=6,90, $p<0,002$), protektīvajiem genotipiem DQB1*0201-2/0502-2, (0,01/0,02, OR=0,38, $p<0,029$); DQB1*0301/0602-8 (0,07/0,09, OR=0,72, $p<0,059$).

Salīdzinot kontroles grupas alēļu kombinācijas lokusam HLA-DQB1* ar IVNL HIV inficētajiem pacientiem ($n=544$) (17. pielikums 5.27. tab.), tika novērota ievērojami biežāka sastopamība šādiem: genotipiem: HLA-DQB1*0201-2/0501, (0,07/0,04, OR=2,03, $p<0,002$); DQB1*0301/0302, (0,04/0,01, OR=4,08, $p<0,0005$), DQB1*0301/0502-4, (0,02/0,01, OR=2,86, $p<0,013$), DQB1*0302/0302, (0,05/0,02, OR=2,32, $p<0,002$); DQB1*0302/0501, (0,02/0,001, OR=8,12, $p<0,001$), kā arī protektīvajiem genotipiem HLA-DQB1*0301/0601, (0,00/0,01, OR=0,11, $p<0,003$); DQB1*0302/0401-2 (0,00/0,01, OR=0,17, $p<0,019$); DQB1*0303/0602-8, (0,01/0,02, OR=0,29, $p<0,002$); DQB1*0401-2/0401-2, (0,01/0,02, OR=0,50, $p<0,042$); DQB1*0602-8/0602-8, (0,10/0,14, OR=0,65, $p<0,003$); DQB1*0601/0601, (0,01/0,02, OR=0,25, $p<0,005$) (17. pielikums 5.27. tab.).

HIV inficēto homoseksuālo pacientu grupā ($n=59$) un kontrolgrupā ($n=173$) HLA-II klases lokusa HLA-DQB1 alēļu kombināciju sadalījuma analīze (18. pielikums

5.28. tab.) parādīja biežāku sastopamību genotipiem HLA-DRB1*0201-2/0301, (0,06/0,09, OR=2,12, p<0,032); DQB1*0301/0602-8, (0,14/0,09, OR=1,83, p<0,0,05); DQB1*0401-2/0602-8, (OR=5,95, p<0,0,02); protektīvajiem genotipiem šajā grupā nebija statistiski ticamu rezultātu.

Secinājumi

Analizējot polimorfismu lokusā HLA-DQB1* dažādās HIV inficēto pacientu grupās, tika iegūta pozitīva asociācija ar specifiskumu HLA-DQB1*0302; 0304. Šie paši gēni tika konstatēti konkrētajās pētāmajās grupās: AIDS, heteroseksuāli un IVNL HIV inficētie pacienti. HIV inficēto homoseksuālo pacientu grupā nozīmīgi (ticami) rezultāti netika iegūti, taču HIV inficēto heteroseksuālo pacientu grupā netika noteikts gēns HLA-DQB1*0302. HIV inficēto heteroseksuālo pacientu grupā bez alēles HLA-DQB1*0304 atklāja ticamu biežāku gēna HLA-DQB1* 0303 sastopamību. Protektīvās asociētās alēles ir DQB1*0301; 0401-2; 0602-8. Citu HLA-DRB1* alēļu biežums nenozīmīgi atšķiras slimajiem un veselajiem indivīdiem vai arī šī atšķirība nav ticama (5.29. tab.).

5.29. tabula

Imūnģenētiskie HIV/AIDS marķieri ar gēnu HLA-DQB1* specifiskumu dažādās pētāmajās grupās

Kopējā HIV/AIDS grupa	AIDS grupa	Hetero/sek. grupa	Homo/sek. grupa	IVNL grupa
imūnģenētiskie riska marķieri (predisponēšanas marķieri)				
0302; 0501	0302; 0304	0304; 0303		0302; 0304
protektīvie marķieri (rezistences marķieri)				
0301; 0303; 0401-2; 0601; 0602-8	0602-8	0301; 0602-8		0602-8

Kas attiecas uz genotipiem lokusā HLA-DQB1 (5.30. tab.), ir konstatētas dažas iegūto rezultātu sakrītības piecās grupās. No atklātiem gēniem lielākoties sastāv gan riska genotips, gan arī riska gēni, kas kārtējo reizi apstiprina dažādu gēnu noteikto ietekmi uz infekcijas slimības norises procesā. Gēnu protektīvā esamība gēnos ietekmē konkrēto indivīdu rezistenci attiecīgo patoloģisko procesu gaitā (5.30. tab.). Vēl jāizpēta alēļu savstarpējās sakarības mehānisms, kā arī haplotipu un genotipu kombinācijas.

Imunoģenētiskā analīze HLA genotipiem ar specifiskumu lokusā HLA-II klases DQB1* dažādās pētāmajās grupās

Kopējā HIV/AIDS grupa	AIDS grupa	Hetero/sek. grupa	Homo/sek. grupa	IVNL grupa
imūnģenētiskie riska genotipi (predisponēšanas genotipi)				
0301/0302 0301/0502-4 0302/0302 0302/0501 0302/0602-8	0301/0302 0304/0304	0302/0602-8 0304/0304	0201-2/0301 0301/0602-8 0401-2/0602-8	0201-2/0501 0301/0302 0301/0502-4 0302/0302 0302/0501
protektīvie genotipi (rezistences genotipi)				
0302/0401-2 0501/0601 0601/0601 0602-8/0602-8	0301/0602-8 0601/0601	0201-2/0502-4 0301/0602-8		0302/0401-2 0303/0602-8 0401-2/0401-2 0601/0601 0602-8/0602-8

5.2. HLA II KLASES HAPLOTIPU PĒTĪJUMI

5.2.1. HLA-DRB1*/DQA1* haplotipu pētījumi

HLA-DRB1*/DQA1* haplotipu lokusu izpētes gaitā HIV inficēto pacientu kopējā HIV/AIDS grupas (n=1180) rezultātus salīdzinot ar kontroles grupas (n =173) rezultātiem, novērots ievērojams haplotipu sastopamības biežuma palielinājums HLA-DRB1*/DQA1*03/0101, (0,03/0,01, OR=1,99, p<0,044); DRB1*/DQA1 *03/0201, (0,01/0,00, OR=3,88, p<0,049), DRB1*/DQA1*03/0301, (0,02/0,01, OR=2,82, p<0,043), kā arī protektīvajiem haplotipiem HLA-DRB1*/DQA1* 01/0102, (0,01/0,02, OR=0,45, p<0,013); DRB1*/DQA1*01/0103, (0,00/0,02, OR=0,28, p<0,003); DRB1*/DQA1*02/0103, (0,00/0,02, OR=0,23, p<0,001); DRB1*/DQA1*04/0501, (0,01/0,02, OR=0,29, p<0,000); DRB1*/DQA1*05/0301, (0,02/0,03, OR=0,59, p<0,052); DRB1*/DQA1*06/0401, (0,00/0,01, OR=0,08, p<0,008) (19. pielikums 5.31. tab.).

HLA-DRB1*/DQA1* haplotipu lokusu izpētē ar HIV inficēto pacientu AIDS grupā (n=185) iegūtos rezultātus salīdzinot ar kontrolgrupu (n =173), novērots ievērojams sastopamības biežuma palielinājums haplotipiem HLA-DRB1*/DQA1*05/*0501 (OR=1,68, p<0,053) un HLA-DRB1*/DQA1*07/0501; parādās arī lielāks risks, bet rezultāts nav ticams (20. pielikums 5.32. tab.).

Protektīvais haplotips vai haplotips ar minimālo riska grupu pierādīts HLA-DRB1*/DQA1*01/0103, (OR=0,52, $p<0,01$) 06/0101; 06/0102; 06/0301 (20. pielikums 5.32. tab.).

5.2.2. HLA-DRB1*/DQB1* haplotipu pētījumi

Salīdzinot gēnu lokusu kombinācijas (haplotips) HLA-DRB1*/DQB1* HIV inficētiem pacientiem ($n=1180$, kopējā HIV/AIDS grupa) ar kontrolgrupu ($n=173$) haplotipu, sastopamības biežums ievērojami palielinās HLA-DRB1*/DQB1*01/0302, (0,02/0,00, OR=5,61, $p<0,008$); DRB1*/DQB1*02/0301, (0,06/0,04, OR=1,60, $p<0,038$); DRB1*/DQB1*02/0302, (0,02/0,00, OR=6,43, $p<0,003$); DRB1*/DQB1*02/0501, (0,03/0,01, OR=2,31, $p<0,026$); DRB1*/DQB1*03/0501, (0,03/0,01, OR=2,64, $p<0,013$); DRB1*/DQB1*03/0602-8, (0,01/0,00, OR=5,21, $p<0,012$); DRB1*/DQB1*06/0302, (0,02/0,00, OR=6,78, $p<0,031$); DRB1*/DQB1*07/0201-2, (0,02/0,00, OR=1,78, $p<0,051$), kā arī protektīvie haplotipi HLA-DRB1*/DQB1*02/0601, (0,00/0,01, OR=0,34, $p<0,036$); DRB1*/DQB1*02/0602-8, (0,05/0,07, OR=0,63, $p<0,012$); DRB1*/DQB1*05/0301, (0,05/0,07, OR=0,066, $p<0,031$); DRB1*/DQB1*06/0401-2, (0,00/0,01, OR=0,017, $p<0,007$); DRB1*/DQB1*06/0601, (0,00/0,01, OR=0,020, $p<0,019$); DRB1*/DQB1*06/0602-8, (0,02/0,06, OR=0,034, $p<0,000$) (21. pielikums 5.33. tab.).

Haplotipu HLA-DRB1*/DQB1* izpēte parāda, ka lielāks risks ir AIDS grupai (22. pielikums 3.34. tab.). Haplotipiem HLA-DRB1*/DQB1*01/0302 sastopamības biežums – 0,02, mazāks risks 4,92, ($p<0,063$). Haplotipiem HLA-DRB1*/DQB1*05/0304 un DRB1*/DQB1*07/0304 sastopamības biežums – 0,02 – grupai pacientu, kontrolgrupā risks nebija sastopams vispār. Protektīvais haplotips vai genotips ar mazāku riska pakāpi – DRB1*/DQB1*06/0602-8, sastopamības biežums – 0,04/0,08, mazāks risks bija 0,049, ($p<0,05$).

5.2.3. HLA-DQB1*/DQA1* haplotipu lokusa pētījumi dažādās

HIV inficēto pacientu grupās

Gēnu lokusa analīžu kombinācijās (haplotipu) HLA-DQB1*/DQA1* HIV inficēto pacientu kopējā HIV/AIDS grupā ($n=1180$), salīdzinot ar kontrolgrupu ($n=173$) (23. pielikums 5.35. tab.), haplotipu sastopamības biežums ievērojami palielinājās

HLA-DQB1*/DQA1*0302/0102, (0,03/0,00, OR=5,93, $p<0,001$); DQB1*/DQA1*0302/0301, (0,04/0,01, OR=2,84, $p<0,002$), DQB1*/DQA1*0502-4/0102, (0,03/0,01, OR=3,12, $p<0,003$); DQB1*/DQA1*0501/0101, (0,06/0,04, OR=1,51, $p<0,049$), kā arī haplotipiem HLA-DQB1*/DQA1*0301/0103, (0,01/0,02, OR=0,43, $p<0,037$); DQB1*/DQA1*0301/0601, (0,00/0,01, OR=0,30, $p<0,017$); DQB1*/DQA1*0303/0102, (0,01/0,01, OR=0,35, $p<0,008$); DQB1*/DQA1*0401-2/0301, (0,01/0,02, OR=0,39, $p<0,017$); DQB1*/DQA1*0502-4/0401, (0,00/0,01, OR=0,26, $p<0,036$); DQB1*/DQA1*0601/0201, (0,00/0,01, OR=0,24, $p<0,046$); DQB1*/DQA1*0601/0501, (0,00/0,01, OR=0,27, $p<0,008$); DQB1*/DQA1*0602-8/0102, (0,05/0,08, OR=0,62, $p<0,008$); DQB1*/DQA1*0602-8/0103, (0,01/0,03, OR=0,33, $p<0,004$) (23. pielikums 5.35. tab.).

HLA-DQB1*/DQA1* haplotipu pētījumi AIDS grupai (24. pielikums 5.36. tab.) parāda, ka daudz augstāka asociācija raksturīga HLA-DQB1*/DQA1*0302/0102, (0,02/0,00, OR=4,91, $p<0,03$), kā arī haplotipiem HLA-DQB1*/DQA1*0301/0501 sastopamības biežums – 0,10/0,07, mazāks risks bija 1,79, ($p<0,048$), DQB1*/DQA1*0302/0301 sastopamības biežums – 0,03/0,01, vidējs risks bija 2,65, ($p<0,046$); DQB1*/DQA1*0501/0101, sastopamības biežums – 0,080,04, vidējam riskam bija 1,98, ($p<0,032$).

Protektīvais haplotips un haplotips grupai ar minimālo riska pakāpi netika konstatēts. Bet haplotipiem HLA-DQB1*/DQA1*0501/0401 un DRB1*/DQB1*07/0304 sastopamības biežums – 0,01 kontrolgrupā, konkrētajā grupā bija pacientu trūkums.

Secinājumi

Apkopojot otrā etapa imūnģenētisko analīžu rezultātus, jāsecina, ka haplotips parādīja ticamu sastopamības biežumu lokusiem, un no tā var secināt, ka haplotipi ar augstāko HIV riska pakāpi (5.37. tab., 5.38. tab.) ir gēni HLA-DRB1*01, DRB1*04, DQA1*0101 un DQB1*0501. HIV gadījumā ir atsevišķs rezistences genotips ar noteiktiem haplotipiem.

Imūnģenētiskā analīze HLA II klases divdaļīgo lokusu haplotipam Kopējā HIV/AIDS pacientu grupā (N=1180)

DRB1*/DQA1*	DRB1*/DQB1*	DQB1*/DQA1*
Haplotipi ar augstāko riska pakāpi Kopējā HIV/AIDS pacientu grupā		
03/0101 03/0201 03/301	01/0302 02/0301 02/0302 02/0501 03/0501 03/0602-8 06/0302 07/0201-2	0302/0102 0302/0301 0501/0101 0502-4/0102
Haplotipi ar rezistences riska pakāpi Kopējā HIV/AIDS pacientu grupā		
01/0102 01/0103 02/0103 04/0501 05/0301 06;0401	02/601 02/602-8 05/0301 06/0401-2 06/0601 06/0602-8	0301/0103 0301/0601 0303/0102 0401-2/0301 0502-4/0401 0601/0201 0601/0501 0602-8/0102 0602-8/0103

Imūnģenētiskā analīze HLA II klases divdaļīgo lokusu haplotipiem AIDS pacientu grupā (N=185)

DRB1*/DQA1*	DRB1*/DQB1*	DQB1*/DQA1*
Haplotipi ar augstāko riska pakāpi HIV inficētajiem AIDS pacientu grupā		
03/0101 03/0201 03/301	01/0302 02/0301 02/0302 02/0501 03/0501 03/0602-8 06/0302 07/0201-2	0302/0102 0302/0301 0501/0101 0502-4/0102
Haplotipi ar rezistences riska pakāpi HIV inficētajiem AIDS pacientu grupā		
01/0102 01/0103 02/0103 04/0501 05/0301 06;0401	02/601 02/602-8 05/0301 06/0401-2 06/0601 06/0602-8	0301/0103 0301/0601 0303/0102 0401-2/0301 0502-4/0401 0601/0201 0601/0501 0602-8/0102 0602-8/0103

5.2.4. Starplokusu gēnu kombinācijas pētījums dažādās HIV/AIDS inficēto pacientu grupās

5.2.5. Starplokusu gēnu kombinācijas pētīšana HIV inficētiem pacientiem kopējā HIV/AIDS pacientu grupā

Nākamā imūngenētiskā izpēte tika veikta, lai noskaidrotu iespējamās asociācijas starp HIV/AIDS attīstības risku un noteiktiem HLA II klases gēnu haplotipiem – DRB1*/DQA1*/ DQB1*. Tādēļ tika veikta analīze, lai salīdzinātu HLA haplotipu sastopamības biežumu HIV inficētajiem pacientiem dažādās grupās un kontrolgrupā (veselie Latvijas iedzīvotāji).

Tādā veidā tika caurskatīti 4502 HIV inficētu pacientu haplotipu varianti (25. pielikums 5.39. tab.). Izteikta asociācija kopējā HIV/AIDS inficēto grupā haplotipam HLA - DRB1*/DQB1*/DQA1*: 01/0302/0301, (OR=6,17, $p<0,027$); *02/0301/0101, (OR=3,50, $p<0,027$); *02/0302/0102, (OR=8,34, $p<0,013$); *02/0302/0301, (OR= 8,34, $p<0,013$); *02/0502-4/0102 (OR=3,56, $p<0,009$); *03/0501/0101, (OR=2,66, $p<0,032$); *07/0602-8/0102, (OR=3,86 $p<0,048$); (25. pielikums 5.39. tab.).

Protektīvo haplotipu analīze: HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*01/0501/0201, (OR=0.42, $p<0,023$); *01/0602-8/0102, (OR=0,27, $p<0,008$); *01/0602-8/0103, (OR=0,31, $p<0,030$); *02/0303/0102, (OR=0,20, $p<0,003$); *02/0601/0501, (OR=0,31, $p<0,041$); *02/0602-8/0102, (OR=0,55, $p<0,002$); *02/0602-8/0103, (OR=0,17, $p<0,0003$); *04/0301/0101, (OR=0,27, $p<0,012$); *04/0301/0501, (OR=0,47, $p<0,031$); *04/0602-8/0101, (OR=0,34, $p<0,013$); *05/0201-2/0501, (OR=0,55, $p<0,030$); *05/0301/0201, (OR=0,39, $p<0,015$); *05/0401-2/0301, (OR=0,34, $p<0,013$); *05/0601/0501, (OR=0,31, $p<0,027$); *06/0602-8/0102, (OR=0,024, $p<0,0001$); *06/0602-8/0103, (OR=0,27, $p<0,0001$); *06/0602-8/0201, (OR=0,46, $p<0,050$).

5.2.6. Starplokusu gēnu kombinācijas pētīšana AIDS inficēto pacientu grupā

Veicot analīzi starplokusu HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1* haplotipiem un salīdzinot HIV inficēto pacientu AIDS grupas ($n=185$) un kontrolgrupas ($n=173$) analīzes rezultātus (26. pielikums 5.40. tab.), jāsecina, ka vislielākā asociācija izpaužas haplotipiem HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1* *01/0501/0101, kuru sastopamības biežums

slimajiem pacientiem sasniedza 3,3%, (OR=2,35 p<0,009); *02/0501/0101, (OR=3,49, p<0,039); *05/0301/0501, (OR=2,03, p<0,020); *05/0502-4/0102, (OR=3,63, p<0,05); asociācija tika konstatēta arī ar protektīvajiem haplotipiem.

HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*02/0602-8/0103, (OR=0,001, p<0,037); *04/0602-8/0101, (OR=0,001, p<0,05); *05/0301/0201, (OR=0,001, p<0,037); *05/0401-2/0301, (OR=0,001, p<0,05); *05/0501/0301, (OR=0,001, p<0,050).

5.2.7. Starplokusu haplotipu HLA DRB1/DQB1/DQA1 analīze HIV inficēto heteroseksuālo pacientu grupā

Tika izpētīti 1444 HIV/AIDS heteroseksuāli pacienti. Analīzēs starplokusu HLA II klases haplotipu lokusā HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1* konkrētajā HIV grupā (27. pielikums 5.41. tab.) tika noteikts, ka ir paaugstināts sastopamības biežums haplotipiem – HLA- DRB1*/DQB1*/DQA1*05/0201-2/0102, (OR=4,11, p<0,006); *05/0301/0501, (OR=1,68, p<0,035); *05/0303/0501, (OR=4,18, p<0,015); *05/0602-8/0501, (OR=2,70, p<0,048); *07/0301/0501, (OR=3,23, p<0,008); *07/0602-8/0102, (OR=7,74, p<0,001); *07/0602-8/0301, (OR=7,70, p<0,022).

Protektīvo haplotipu analīze neapšaubāmi parādīja haplotipus HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*01/0301/0102, (OR=0,11, p<0,009); *01/0501/0201, (OR=0,26, p<0,026); *01/0501/0301, (OR=0,29, p<0,043); *02/602-8/0102, (OR=0,53, p<0,014); *04/0602-8/0101, (OR=0,19, p<0,0178); *05/0301/0301, (OR=0,32, p<0,007); *06/0602-8/0102, (OR=0,33, p<0,005); *06/0602-8/0201, (OR=0,29, p<0,043); *07/0301/0301, (OR=0,11, p<0,009).

5.2.8. Starplokusu haplotipu HLA-DRB1/DQB1/DQA1 izpēte HIV inficēto pacientu IVNL grupā

Starplokusu HLA II haplotipu izkārtējuma analīze lokusā HLA-DRB1/DQB1/DQA1 HIV inficēto pacientu IVNL grupā (28. pielikums 5.42. tab.) parādīja dažiem haplotipiem biežāku sastopamību – HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*01/0301/0101, (OR=2,44, p<0,027); *01/0602-8/0101, (OR=2,26, p<0,017); *02/0201-2/0201, (OR=3,34, p<0,039); *02/0301/0101, (OR=4,52, p<0,007); *02/0301/0501, (OR=1,81, p<0,041); *02/0302/0102, (OR=11,04, p<0,003); *02/0302/0301, (OR=10,53, p<0,004); *02/0502-4/0102, (OR=4,78, p<0,001); *03/0501/0101,

(OR=3,11, p<0,013); *03/0501/0301, (OR=6,00, p<0,039); *03/0501/0501, (OR=3,67, p<0,024); *03/0502-4/0102, (OR=7,51, p<0,022); *03/0502-4/0501, (OR=6,00, p<0,039); *04/0302/0102, (OR=4,51, p<0,027); *05/0201-2/0201, (OR=2,13, p<0,049); *06/0201-2/0201, (OR=6,50, p<0,028); *07/0201-2/0201, (OR=2,01, p<0,018).

Protektīvo haplotipu analīze parādīja neapšaubāmus rezultātus šādiem haplotipiem: HLA-DRB1*/ DQB1*/ DQA1*01/0501/0201, (OR=0,41, p<0,039); *01/0602-8/0102, (OR=0,22, p<0,008); *01/0602-8/0103, (OR=0,14, p<0,008); *02/0601/0501, (OR=0,51, p<0,042); *02/0602-8/0102, (OR=0,51, p<0,002); *04/0201-2/0102, (OR=0,20, p<0,045); *04/0301/0101, (OR=0,25, p<0,018); *04/0301/0501, (OR=0,42, p<0,027); *05/0201-2/0501, (OR=0,44, p<0,011); *05/0301/0102, (OR=0,58, p<0,047); *05/0301/0201, (OR=0,41, p<0,38); *05/0301/0601, (OR=0,19, p<0,009); *05/0601/0501, (OR=0,28, p<0,038); *6/0401-2/0301, (OR=0,25, p<0,042); *06/0602-8/0102, (OR=0,17, p<0,0001); *06/0602-8/0103, (OR=0,14, p<0,00001); *06/0602-8/0301, (OR=0,28, p<0,017);

5.2.9. Starplokusu haplotipu HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1* izpēte HIV inficētajiem pacientiem homoseksuāļu grupā

Starplokusu haplotipu HLA II klases lokusiem HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1* ar HIV inficēto homoseksuālo pacientu grupā (29. pielikums 5.43. tab.) sadalījuma analīzē tika konstatēta biežāka sastopamība šādiem haplotipiem: HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*01/0201-2/0301, (OR=7,94, p<0,032); *01/0501/0101, (OR=2,41, p<0,032); *02/0501/0101, (OR=5,32, p<0,013).

Protektīvo haplotipu analīzē noteica haplotipus HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1* 06/0602-8/0102, (OR=0,45, p<0,021).

Secinājumi

Tādējādi, asociācijas sakarības izpēte starp noteiktu gēnu salikumu HLA II klases DRB1*, DQA1*, DQB1* un HIV noteica, ka paaugstināta riska imūnģenētiskie marķieri, kas attīsta sindromātisko kompleksu AIDS, ir alēļu grupās DRB1*03(17;18), DRB1*07 un DRB1*05, ar specifiskumu DQA1*0101 un DQB1*0501, kā arī trīslokusa haplotipiem HLA-DRB1*01/DQA1 *0101/DQB1*0501, DRB1*10/DQA1*0101/DQB1*0501 un DRB1*04/DQA1 *0301/DQB1*0302.

Rezistence pret sindromu kompleksu AIDS ir noteikta fenotīpam alēles grupā HLA-DRB1*02, ar specifiskumu HLA-DQA1*0102 un haplotipisku kombināciju DRB1*02/DQA1*0102/DQB1*0602 un DRB1*02/DQA1*0103/DQB1*0601.

5.3. GĒNU KONFORMĀCIJAS POLIMORFISMA PĒTĪJUMI OTRĀ EKSONA DRB1*0101 HIV INFICĒTIEM PACIENTIEM AIDS STADIJĀ

No iegūtajiem datiem var secināt, ka noteikti gēnu haplotipi HLA-DRB1*, DQA1*, DQB1* HIV inficētiem pacientiem ir atbildīgi par predispozīciju un protektīvajām funkcijām (31. pielikums; 5.44. tab.).

Iegūtie rezultāti liecina, ka alēlei HLA-DRB1*0101 piemīt protektīvas īpašības HIV infekcijas attīstībā. Tomēr kombinācijās ar dažiem alēļu variantiem, kas atrodas HLA lokusā, alēle DRB1*0101 vairs neveic savas protektīvās funkcijas.

Nemot vērā gēnu uzbūvi (2.2. att.), tiek uzskatīts, ka prezentējošās molekulas HLA II – DRB1*0101 klases veidošanos ietekmē gēna DRB1*0101 2. eksons.

Zināms, ka molekulas HLA II klases α ķēdes un β ķēdes veidošanās tiek kodēta, tieši pateicoties 2. eksona HLA-DRB1*, DQA1* un DQB1* gēniem.

Tiek uzskatīts, ka 2. eksona konformācijas izmaiņas HLA II klases gēnos var ietekmēt imūnās atbildes veidošanos.

Lai izpētītu šo fenomenu, ar sekvenēšanas metodi tika noteikta gēna HLA-DRB1*0101 2. eksona nukleotīdu secība. Esošais reģions 290 bp kodē nukleotīdu polimorfismu. Šis nukleotīdu reģions ir atbildīgs par vīrusa peptīda saistīšanu uz HLA molekulas virsmas.

Pētot gēna HLA-DRB1* 0101 otrā eksona nukleotīdu polimorfismu, pacienti tika sadalīti trijās grupās:

G-1 (N=21) – pacienti, kuriem ilgāk par 6 gadiem tika novērota ilgstoša remisija;

G-2 (N=7) – pacienti, kuriem ilgāk par 6 gadiem tika novērota remisija saņemtās terapijas rezultātā;

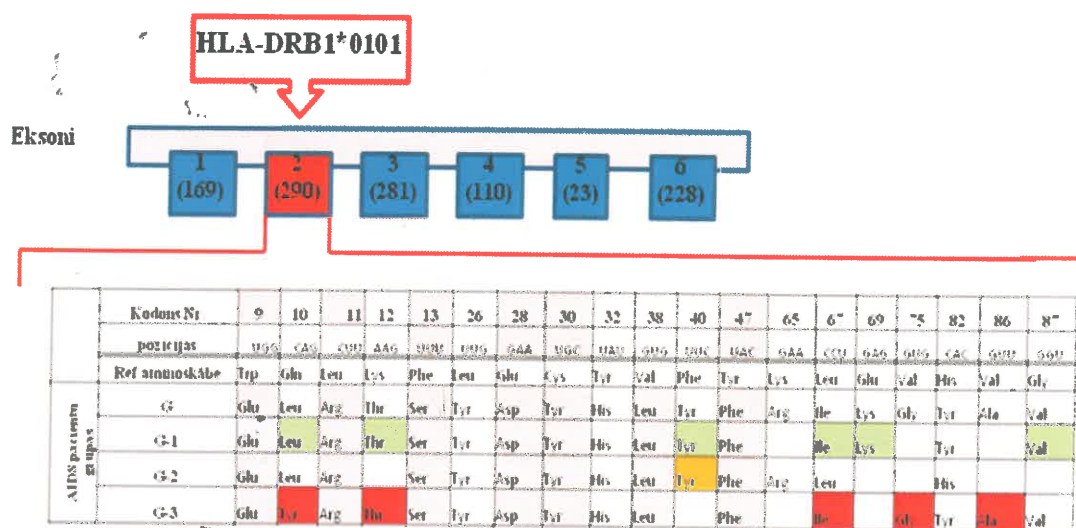
G-3 (N=10) – pacienti, kuriem tika reģistrēta fulminanta AIDS sindroma attīstība;

G – (N=23) – kontrolgrupa (veseli asins donori).

DRB1 gēna 2. eksona iegūto sekvenču analīze: salīdzināšana ar atsauces sekveni (DRB*01010101 alēli) tika veikta, izmantojot *Contig Express (Invitrogen, USA)*

datorprogrammu un IMGT/HLA datu bāzi (*the international ImMunoGeneTics database*).

Ņemot vērā nukleotīdu polimorfisma sastopamību 2. eksona HLA-DRB1*0101 gēnā, tika atrasti šī eksona mutāciju „karstākie punkti”: 9., 11., 13., 28., 30., 38., 47. un 82. kodonā. Vienam HIV pacienta paraugam tika novērots STOP kodons (13. kodonā). Turklāt novērota līdzsvarota nukleotīdu transversijas un tranzīcijas attiecība, kas liecina par mutāciju 2. eksonā (transversija cilvēka genomā sastopama ļoti reti) (32. pielikums 5.45. tab., 5.1. att.).



5.1. att. Otrā eksona gēna DRB1*0101 polimorfisma HIV inficētiem pacientiem AIDS stadijā

Secinājumi

No iegūtajiem rezultātiem var secināt, ka nukleotīdu secības konformācija 2. eksonā izraisa aminoskābju maiņu HLA molekulās. Šīs izmaiņas var ietekmēt molekulas pamata funkciju – vīrusa peptīdu piestiprināšanos un prezentāciju. Tiek uzskatīts, ka sindromkompleksa AIDS fulminantā attīstība var būt saistīta ar aminoskābju maiņu 10. (Gln→Tyr), 12. (Lys→Thr), 67. (Leu → Ile), 75. (Val → Gly), 86. (Val →Ala) kadonā. (32. pielikums 5.45. tab.); pacientiem, kuriem ilgāk par 6 gadiem tika novērota ilgstoša remisija (grupa G-1), kas saistīta ar aminoskābju maiņu 10. (Gln→Tyr), 12. (Lys→Thr), 40. (Phe → Tyr), 69., (Leu→ Lys), 87. (Gly →Val) kadonā; pacientiem, kuriem ilgāk par 6 gadiem tika novērota remisija saņemtās terapijas

rezultātā (grupa G-2), kas saistīta ar aminoskābju maiņu: 40. (Phe → Tyr), 65., (Lys → Arg) kadoņā (5.1.att.), (32. pielikums 5.45. tab.).

5.4. KORELĀCIJAS PĒTĪJUMI STARP HIV VĪRUSA RNS KOPIJU SKAITS PLAZMĀ (HIV VĪRUSA SLODZES), CD4+ LIMFOCĪTU SKAITS SUBPOPULĀCIJĀS PERIFĒRISKAJĀS ASINĪS UN HAPLOTIPIEM HLA II KLASES HIV/AIDS PACIENTIEM

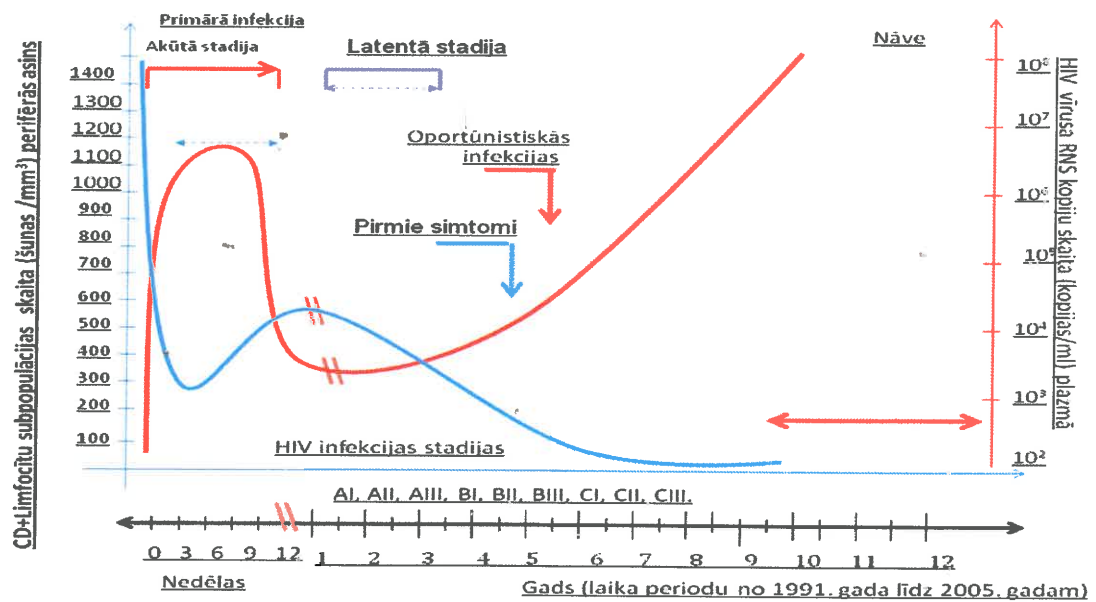
Galvenais klīniskās gaitas kritērijs ir šūnu CD4+ skaits un vīrusa slodze (HIV vīrusa slodzes tests) pacienta asinīs [1, 2]. Tomēr konkrētie laboratoriskie rādītāji neatspoguļo tiešo klīnisko ainu. CD4+ šūnu daudzums, kas ir oportūnisko infekciju AIDS riska indikators, brīvā veidā asinīs ir tikai nelielā daudzumā, tāpēc vīrusa inficēto šūnu daudzums, kurš atrodas limfajos, apgrūtina klīniskās ainas novērtēšanu [9]. Laboratoriskie dinamisko analīžu sadales rādītāji pierādījuši (HIV vīrusa RNS kopiju skaits plazmā un CD4+ limfocītu skaits subpopulācijas perifēriskajās asinīs), ka vīrusu slodzes pazemināšanās korelē ar paaugstināto CD4+ subpopulācijas šūnu daudzumu perifēriskajās asinīs, kas atbilst literatūrā minētajiem rādītājiem [5, 8]. Terapija, kura ietekmē (pazemina) HIV vīrusa replikāciju, sniedz lielas klīniskās priekšrocības. Klīniskai prognozei ir vajadzīgi papildkritēriji (marķieri), kuri ļauj noteikt izteiktas un aktīvas infekcijas, kā arī procesa dinamikas pakāpi katrā konkrētā gadījumā. Papildu kritēriju vērtējumiem tika pētīta arī HIV vīrusa RNS kopiju skaits plazmā un CD4+ limfocītu skaits subpopulācijas perifēriskajās asinīs dinamika HIV/AIDS inficētiem pacientiem. Pētījumi tika veikti HIV inficēto grupā (N=360), kuru slimības periods ilga no 8 līdz 10 gadiem. Konkrētajā grupā tika atlasīti un pētīti pacienti, kuriem ir dažādi HLA II klases haplotipi (5.46.tab., 5.2. att. un 5.47.tab., 5.3 att.).

Pirmā grupā (N=314) haplotipi asociējas ar infekcijas procesa attīstības risku:
HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*01/0302/0301; 01/0501/0101; 02/0302/0102;
02/0302/0301; 02/0501/0101; 03/0501/0101; 05/0301/0501 (5.46.tab., 5.2. att.).

Dinamika HIV vīrusa RNS kopiju skaits plazmā un CD4+ limfocītu skaits subpopulācijās perifēriskajās asinīs paaugstināta riska HIV/AIDS pacientu grupā

Haplotipi ar āugstāko riska pakāpi HIV/AIDS inficētajiem pacientu grupā HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*	Kopējā HIV/AIDS grupa N=314	CD4 šūnu skaits š/mm ³					HIV vīrusa RNS slodze kopijas/ml				
		12 ned	4 g.	8 g.	10g.	12 g.	12 ned	4 g.	8 g.	10 g.	12g.
*01/0302/0301	20	450	340	500	200	140	40000	9000	10 ⁴	10 ⁸	10 ⁸
*01/0501/0101	67										
*02/0302/0102	27										
*02/0302/0301	27										
*02/0501/0101	37										
*03/0501/0101	43										
*05/0301/0501	93										

*N- pacientu skaits



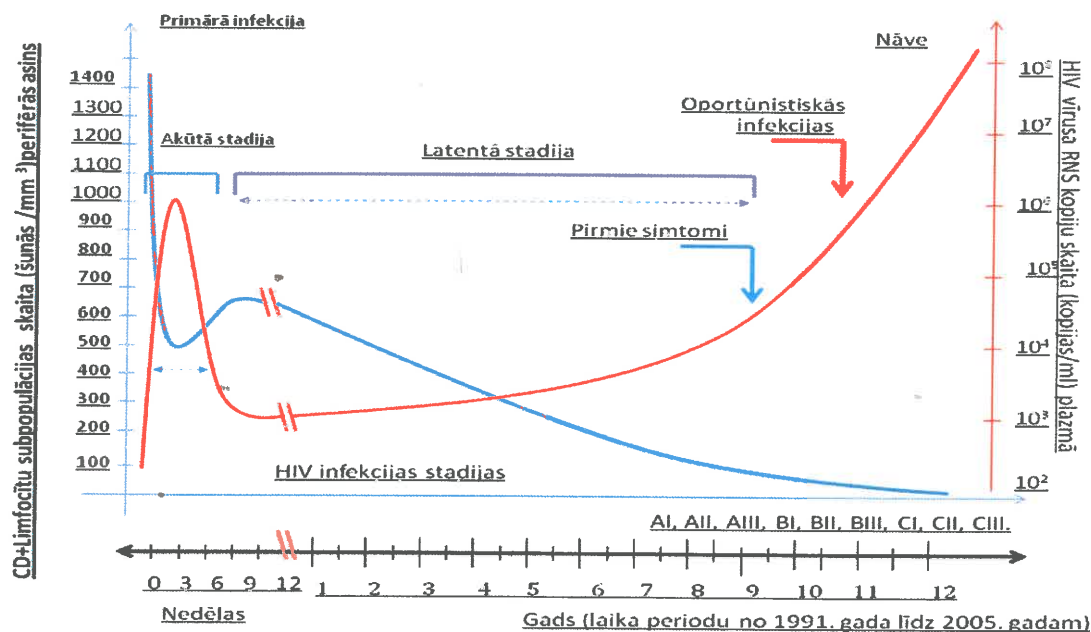
5.2. att. Dinamika HIV vīrusa RNS kopiju skaits plazmā un CD4+ limfocītu skaits subpopulācijās perifēriskajās asinīs paaugstinātā riska HIV/AIDS pacientu grupā

Otrā grupa (N=46) haplotipi asociējas ar infekcijas procesa aizsargspējām – rezistences grupa HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*01/0301/0102; 06/0602-8/0102; 01/0602-8/0102; 01/0602-8/0103. (5.47.tab., 5.3. att.)

Dinamika HIV vīrusa RNS kopiju skaits plazmā un CD4+ limfocītu skaits subpopulācijās perifērās asinīs HIV/AIDS rezistences pacientu grupā

Haplotipi ar rezistences riska pakāpi HIV/AIDS inficētajiem pacientu grupā HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*	Kopējā HIV/AIDS grupa N=46	CD4 šūnu skaits š/mm ³					HIV vīrusa RNS slodze kopijas/ml				
		12 ned.	4 g.	8 g.	10g.	12g.	12 ned.	4 g.	8 g.	10 g.	12g.
*01/0301/0102	13	700	940	760	300	200	5000	300	10 ³	10 ⁴	10 ⁸
*01/0602-8/0102	8										
*01/0602-8/0103	7										
*06/0602-8/0102	18										

*N- pacientu skaits



5.3. att. Dinamika HIV vīrusa RNS kopiju skaits plazmā un CD4+ limfocītu skaits subpopulācijās perifērās asinīs HIV/AIDS rezistences pacientu grupā

Analīžu rezultāti paaugstināta riska HIV/AIDS pacientu grupā (5.2. attēls), ļauj atzīmēt zināmu latentā perioda samazināšanos un nelielu akūtās stadijas pagarināšanos, salīdzinot ar HIV/AIDS pacientiem no rezistences grupas (5.3. attēls). Tātad, konkrētie pētījumi apstiprina HIV vīrusa RNS kopiju skaits plazmā (HIV vīrusa slodzes), CD4+ limfocītu skaits subpopulācijās perifēriskajās asinīs un HLA II klases haplotipa korelāciju HIV/AIDS pacientiem.

Secinājumi

Analīžu rezultāti sakrīt ar literatūras datiem, apliecinot, ka virēmijas samazināšanās korelē ar CD4+ šūnu lielāku daudzumu. Pētījumā konstatētās sakarības starp noteiktiem asociētiem marķieru HLA II klases gēniem parāda tiešo sakarību starp haplotipiem ar CD4+ šūnu dinamiku un HIV RNS līmeni plazmā HIV/AIDS inficētiem pacientiem. Tātad, haplotipa HLA II klases gēnus var izmantot arī par papildprognozējošu kritēriju, kurš atšķībā no CD4+ šūnām un HIV RNS līmeņa rādītājiem nemainās visu indivīda dzīvi un nav dinamisks.

5.5. ANTIRETROVĪRUSU TERAPIJAS (ART) EFEKTIVITĀTES SALĪDZINĀJUMS AR DAŽĀDIEM HLA II KLASĒS HAPLOTIPIEM

HIV/AIDS grupas pacientiem, kuru ārstēšanā izmantoja ART terapijas pamatshēmu, tika veikta HLA II klases haplotipu sadales analīze.

Kopējā pētāmā grupā tika iekļauti HIV/AIDS inficētie pacienti:

- kuriem tika nozīmēta ART terapija;
- kuri agrāk nebija saņēmuši ART;
- kuri ir maksimāli ievērojuši režīmu;
- kuri 24-48 nedēļas tika ārstēti, izmantojot ART pamatshēmu.

No 2003. līdz 2009. gadam ART terapiju saņēma 415 cilvēki (Latvijas Infektoloģijas centra dati).

Pētījumā tika iekļauti 254 ar HIV inficēti pacienti, no kuriem 195 bija vīrieši un 59 – sievietes (pacientu vidējais vecums 34,7 gadi). Salīdzinot dažādas HIV infekcijas klīniskās klasifikācijas (*sk.nod. 3.3.*), jāsecina, ka 152 pacientiem tika diagnosticētas HIV infekcijas pazīmes B(II) (bezsимptomu infekcija) vai arī B(II) (ģeneralizētā limfadenopātija), 40 B(III), bet 62 gadījumos otrreizējā saslimšanas stadija A(III). 63 no 254 ar HIV inficējās, intravenozi ievadot narkotiskās vielas. 132 bija heteroseksuāli pacienti un inficējās dzimumceļā, bet 59 bija homoseksuāli kontakti ar HIV inficētiem partneriem.

- Terapijas shēma iekļauj pamatshēmu ART: NNRTI +2NRTI — EFV+3TC/AZT (*Efavirenz+Lamivudine/Azidothymidine*) — EFV+ABC/3TC (*Efavirenz +Abacavir/Lamivudine*)
- Vai PI/ +2NRTI — SQV+RTV+3TC/AZT (*Saquinavir/Ritonavir+Lamivudine/ Azidothymidine*)
- Monitoringam izmantoja CD4+limfocītu un HIV vīrusa slodzes imunoloģiskos rādītājus, kurus ieguva, novērojot pacientus 24–48 nedēļas.

Terapijas efektivitātes kritēriji:

- HIV vīrusa RNS slodze <400 kop/ml – pēc 16–24 nedēļām;
- CD4⁺ šūnu pieaugums par 30–70 š/mm³ pirmajos trīs mēnešos, par 100-150 š/mm³ gada laikā;
- pēc trīs mēnešu terapijas nav jaunu oportūnistisko slimību.

Pirms terapijas visiem pacientiem CD4 + šūnu daudzuma mediāna bija 155 š/mm³, bet HIV vīrusa RNS slodzes mediāna – 55 tūkstoši kopiju/ml.

Pētāmajā grupā tika veikta HLA II klases haplotipu sadales analīze (31. pielikums 5.44. tab.). Pētot HLA II klases haplotipus, tika secināts, ka vislielākā ticamā asociācija ar augstu imunoloģisko efektivitāti ir haplotipiem HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*01/0602-8/0103; *01/0301/0102; *06/0602-8/0102, sastopamības biežums (gf=0,36/0,09). Pēc 12 terapijas nedēļām CD4+ limfocītu daudzums konkrētajā grupā palielinājās līdz 600–700 šūnām vienā μl – HIV vīrusa RNS slodze pazeminājās līdz 5 tūkstošiem kopiju/ml, pēc 24–48 terapijas nedēļām – limfocītu CD4+ pieauga līdz 806-900 š/mm³, (par 450–500 š/mm³) un HIV vīrusa slodzes RNS samazinājās <400 kopijām/ml (pazeminājums par 20–30 tūkstošiem kopiju/ml). Šie dati liecina par efektīvu ART terapiju. Pētāmajās grupās ar esošajiem haplotipiem ārstēšanas procesā nevienam pacientam netika novērota HIV infekcijas klīniskā progresija (latentas oportūnistiskas infekcijas saasinājums).

Asociācija ar zemu imunoloģisku efektivitāti bija reģistrēta haplotipiem: HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*02/0301/0301; *03/0501/0201; *03/0301/0501; *07/0301/0201; *05/0301/0501; *02/0302/0102, sastopamības biežums (gf=0,03/0,04/ 0,05).

Pacientu, kuriem ir konkrētais haplotips, ārstēšana arī veicina pakāpenisku CD 4+ šūnu daudzuma palielināšanos asinīs un samazina HIV RNS pētāmajā HIV/AIDS inficēto pacientu grupā. Pēc 12 nedēļu ārstēšanās veidojās CD 4+ šūnu daudzuma palielināšanās tendence, taču palielinājums nebija liels, vidēji 50–100 šūnu uz 1 μl, bet

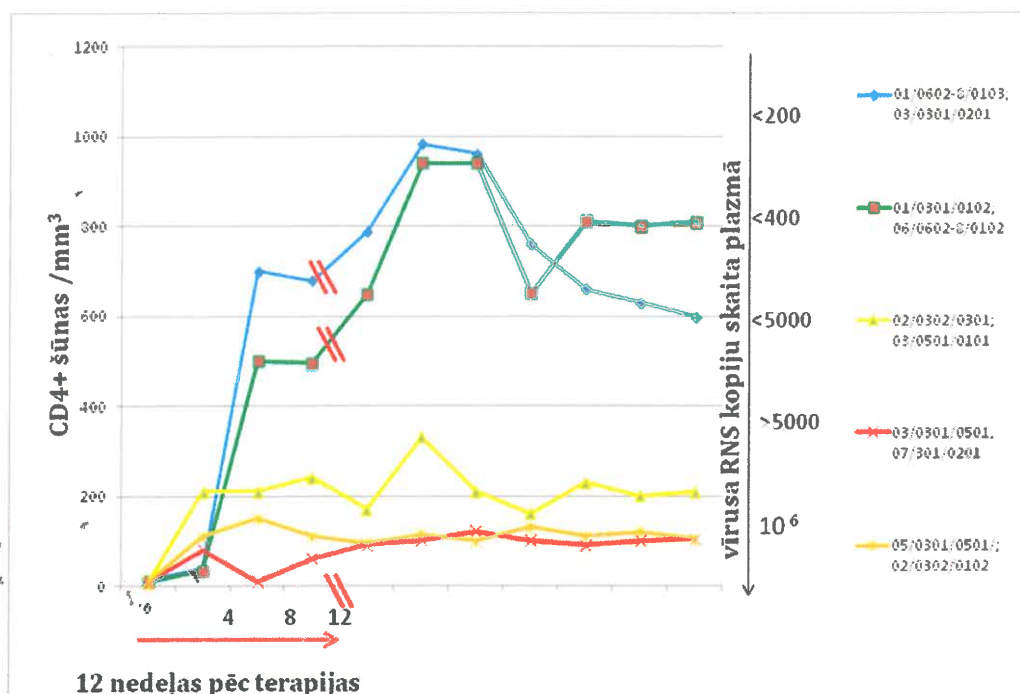
HIV vīrusa RNS daudzums vidēji pazeminājās par 2000 kopijām/ml. Pie kam pietiekami augsti HIV RNS rādītāji saglabājās arī pēc 24–48 terapijas nedēļām (55 tūkstoš kopiju/ml). Pētāmajās grupās ar konkrētajiem haplotipiem tika reģistrēti latentu oportūnistiskur infekciju saasinājumi, bet pēc 12 nedēļām pēc ART sākuma – blakus efekti (hiperjutīgums, diareja, vemšana u.c.) (5.48. tab., 5.4. attēls). 55 (21%) no 254 pacientiem, kuriem piemēroja monitoringu, ārstēšana bija neefektīva. Turklāt 29 (11%) pacientiem neefektīvas ārstēšanas cēlonis bija slikta uzņēmība pret konkrēto terapiju, rezultātā – atkarība no zālēm. 11 pacienti pārtrauca ārstēšanos pēc viena mēneša, bet 15 pacientiem trīs mēnešu laikā nebija manāma pozitīva dinamika, kas galvenokārt saistīta ar zāļu lietošanas režīma neievērošanu.

5.48. tabula

Saistība starp efektīvāko terapiju un HLA- DRB1*/DQB1*/DQA1* haplotipiem HIV/AIDS inficēto pacientu grupā

DRB1* & DQB1* & DQA1	Pacientu kopā - N = 254	Terapijas sākums		pēc 12 nedēļām		pēc 24-48 nedēļām	
		CD4 šūnu skaits š/mm ³	HIV vīrusa RNS slodze kopijas/ml	CD4 šūnu skaits š/mm ³	HIV vīrusa RNS slodze kopijas/ml	CD4 šūnu skaits š/mm ³	HIV vīrusa RNS slodze kopijas/ml
*01/0602-8/0103 *03/0301/0201	51/0,36	140	46000	961	5000	598	<400
*01/0301/0102 *06/0602-8/0102	13/0,09	234	38000	940	2000	809	< 40-100
*02/0301/0301 *03/0501/0201	7/0,03	210	37000	270	32000	298	>5000
*03/0301/0501 *07/0301/0201	8/0,04	80	70000	120	64000	155	56000
*05/0301/0501 *02/0302/0102	10/0,05	110	66000	99	60000	104	50000

*N – pacientu skaits; Tiek parādīti tikai ticami rezultāti $p < 0,005$



5.4. att. Monitorings. Antiretrovīrusa terapijas imunoloģiskās efektivitātes līkne HIV inficēto pacientu grupai (N=254)

Secinājumi

Kopumā iegūtie dati liek secināt, ka radusies korelācija starp HLA DRB1*/DQB1*/DQA1 *01/0628/0103; *01/0301/0102; *06/0602-8/0102 haplotipiem un efektīvu ART terapijas pamatshēmu (HIV RNS līmenis pazeminājās un ir mazāk kā 400 kopijas uz 1 ml, bet mediānas daudzums CD4+ limfocītos palielinājās par 600 šūnām 1 μ l).

Haplotipu HLA DRB1*/DQB1*/DQA1*02/0301/0301; *03/0501/0201; *03/0301/0501; *07/0301/0201; *05/0301/0501; *02/0302/0102 prognozes nozīme liecina par mazāk efektīvu atbildi uz ART terapijas pamatshēmu. Konstatēti blakus efekti (gremošanas trakts), latentu oportūnistiskās infekcijas saasinājumi, kas ir saistīti ar zemiem imunoloģiskiem rādītājiem (CD4+ limfocīti 250-300 š/mm³; HIV vīrusa RNS slodze 55 tūkstoši kopiju/ml).

Šie rezultāti ir ļoti svarīgi, pētot HLA II klases gēnu polimorfismu, un raksturo tos kā galvenos „cīnītājus” ar infekcijas aģentiem. Nosakot HLA II klases haplotipus, tikai daļēji var panākt veiksmīgu terapiju – rezultātus var vērtēt kombinācijā ar citiem veiksmīgiem risinājumiem. Nākotnē varbūt pirms dažādu terapijas veidu nozīmēšanas būs iespējams ieviest obligātu HLA tipu noteikšanu.

6. DISKUSIJA

Organisma imūnatbildes reakcija uz vīrusu aģentiem tiek kontrolēta ģenētiski un ir atkarīga no galvenā audu saderības kompleksa – MHC, cilvēkam – HLA. Imūnatbildes aktīvākie gēni ir HLA II klases lokusa DRB1;DQA1; DQB1 gēni. Pateicoties savai funkcijai. HLA gēnu produkti nodrošina starpšūnu saistību un piedalās patoloģisko procesu realizācijā. Savā būtībā HLA molekulas ir ne tikai dažādu slimību imūnģenētiskie marķieri, bet ir arī imūnatbildes patoģenētisko mehānismu dominējošā ķēde [3, 15, 16].

Agrākie pētījumi parāda dažādas atšķirības gēnu sadalē HLA DRB1; DQA1; DQB1. Saņemti statistiski ticami dati par palielinātu gēnu HLA-DRB1*05(11;12); DQA1* 0401; DQB1*0301;0302 sastopamības biežumu cilvēkiem, kas inficēti ar ērcu encefalītu [78, 79]. Ģenētiski determinēta predispozīcija saslimt ar ērcu encefalītu ir pacientiem ar šādiem haplotipiem: HLA-DRB1*05/DQA1*0301, HLA-DQB1*0302/DQA1*0301, DRB1*(17)03/ DQB1*0501, HLA-DRB1*04/DQB1*0302. Ģenētiski determinēta predispozīcija saslimt ar smagas gaitas ērcu encefalītu ir pacientiem ar šādiem haplotipiem: DRB1*03/DQB1*0301/DQA1*0102, bet vieglā formā slimība norisinās pacientiem ar šādiem haplotipiem: DRB1*01/DQB1*0303/DQA1*0201 [79]. Noskaidrots, ka vīrusa infekcijas, kas izraisa aknu slimības, veidošanās mehānisms tiek kontrolēts ģenētiski ar imūnsistēmas palīdzību un kodēts ar noteiktiem HLA kompleksa gēniem. Turklāt, individuāls HLA gēnu komplekss var ne tikai parādīt, ka cilvēkam ir paaugstināts risks inficēties ar vīrusa hepatītu, bet tas spēj arī hronizēties, parādīt, cik strauji slimība veidosies, iespējamās sarežģījumus un sekas. Savukārt, ja pacientam ir hroniska HCV infekcija, zinātnieki ir novērojuši noteiktu HLA alēļu saistību ar citiem parametriem – vieglāku infekcijas norisi, zemāku HCV slodzi un prognostiski efektīvu IFN terapiju [81]. Jāatzīmē, ka paaugstinātu HLA II klases gēnu korelācijas pakāpi ievēroja, pētot C hepatītu. Noskaidrots palielināts sastopamības biežums šādiem gēniem DRB1*05(11;12); DQB1*0302; DQA1*0102; 0501. Gēni HLA – DRB1*01; DQB1*0501; DQA1*0101 bija sastopami cilvēkiem ar vieglāku slimības pakāpi, kam sekoja ātra izveseļošanās. Pētījumā konstatētā korelācija starp HLA II klases gēniem un HCV infekcijas gaitu hemofilijas slimniekiem ar lielu varbūtību ir prognostisks hroniska hepatīta C norisi nosakošs faktors [81, 82, 83, 84].

Iegūtie dati sakrīta ar secinājumiem ārzemju autoru darbos, kur haplotipi A*03-B*07-DRB1*15-DQB1*0602 un A*02-B*27-Cw*01-DRB1*0101-DQB1*0501 ir saistīti ar vīrusu klīrensu [85]. *Singh R et al.* veica B un C hepatīta HLA salīdzināšanas asociāciju pasaules iedzīvotājiem un pierādīja, ka HLA DRB1*06(13) ir saistīts ar dabisku atbrīvošanos no B hepatīta vīrusa, savukārt HLA-DRB1 * 05(11;12) un DQB1 * 0301 saistīts ar hronisku B hepatītu [60,65]. Pētījuma rezultāti par HLA – I un II klasi liecina, ka tie var ietekmēt uzņēmību un fulminantās slimības attīstību. Piemēram, HIV inficētajiem biežāk nekā citiem ir sastopams HLA – B35 fenotips. Pierādīts, ka tas pats fenotips – galvenais inficēšanās riska faktors – ir narkomāniem, kuri inficēti ar HIV vīrusu un jevadā narkotikas intravenozi [131, 136].

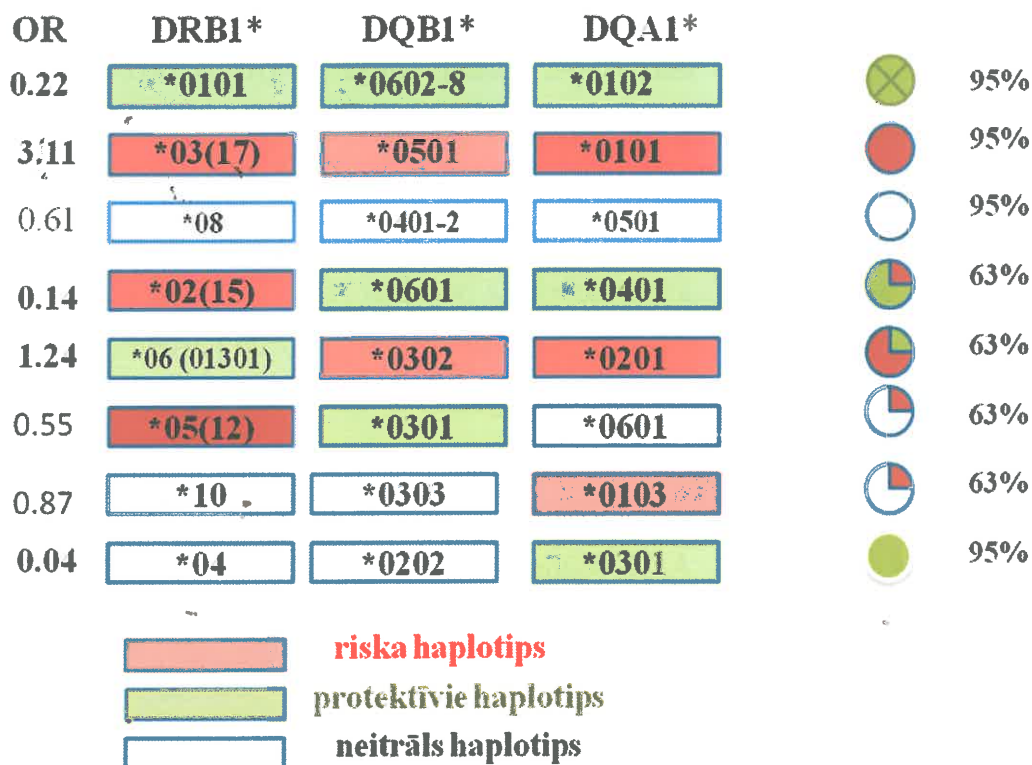
Pēc iepriekš aprakstītā, var loģiski secināt, ka arī HIV infekciju, kuras darbības mehānisma pamatā ir imūnsistēmas nomākšana, var saistīt ar HLA gēniem, kuri var būt AIDS sindromkompleksa uzņēmības vai patstāvīgas attīstības, kā arī slimības norises gaitas (forma, latentas formas ilgums, sarežģījumi u.c.) marķieri. Dažādiem indivīdiem inficējoties ar HIV, arī organisma „atbilde” ir dažāda. Latvijā 2500 HIV inficētiem pacientiem veiktais monitorings parādīja, ka apmēram 10% indivīdu pēc inficēšanās ar HIV saslimst ar AIDS pirmajos 2–3 gados (ātrā attīstība), 5–10% HIV inficēto 7–10 gadus nav klīnisku simptomu un ir stabils CD4+ šūnu līmenis perifēriskajās asinīs (AIDS neattīstās) un beidzot ir tie HIV inficētie, kuri saslimst ar AIDS 10 gadu laikā pēc inficēšanās ar HIV vīrusu (tipiska saslimstība). Statistiskie dati parāda, ka 20 gadu pēc inficēšanās 10–17% HIV inficēto neizveidojas AIDS stadija [137, 138].

AIDS ir sarežģīta, multifaktoriāla slimība ar komplikētu patoģenēzi, kas lielā mērā balstās uz ģenētisku komponentu. HLA II klases gēni iekļauj 50% no kopējā ģenētiskā riska AIDS pacientiem (kaukāzieši). Vislielākā AIDS asociācija ir reģistrēta ar alēlēm HLA- DRB1*03(17;18), DRB1*07; DRB1*05 (11;12), DQA1*0201; DQA1*0301; DQB1*0501, to sastopamība pētāmajā grupā ir apmēram 80%. Pie heterozigotas (DRB1*03/DRB1*07) un homozigotas (DRB1* 11/12 un DRB1* 17/18) kombinācijas konkrētie gēni rada lielu infekcijas procesa attīstības risku [139, 140].

Šajā darbā veikta gēnu sadales analīze HLA II klases lokusiem DRB1; DQA1; DQB1 un to kombinācijas ar dažādām HIV inficēto grupām, izmantojot PQR genotipēšanas un sekvenēšanas metodes. Analīzēs uzrādītie gēni HLA-DRB1*0101; *06(1301); *0401; *0801; DQA1*0103; *0401; *0501; DQB1*0301;*0602-8 izrādījās ir marķieri cīņā ar infekciju [142]. Gēnu varianti DRB1*03 (17;18); *05(11;12); *07; DQA1*0101;*0201; *0301;*0601; DQB1*0302; *0304;*0501; *0303 tajā pašā laikā ir

riska marķieri HIV gadījumā. Haplotipu sakarības: HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1 *03/*0501/*0101; *05/*0301/*0501; *01/*0302/*0301 vērtē kā riska haplotipus, bet haplotipus HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1* *01/*0301/*0102; *01/*0602-8/*0102; *01/*0602-8/*0103; *06/*0602-8/*0102 – kā protektīvos.

To, kā veidojas HLA II klases gēnu haplotipi, kuri ir uzņēmīgi pret HIV/AIDS, kā arī pasargā no šīs saslimšanas, var aplūkot 6.1. attēlā.



6.1. att. Haplotipu veidošanās teorija

(HIV/AIDS inficēto pacientu grupās – genotipa un haplotipa analīzes parāda, ka vieni un tie paši HLA alēļu gēnu varianti asociējas ar HIV infekciju, tādēļ var secināt, ka DRB1; DQA1; DQB1 gēnu marķieru varianti noteiktos apstākļos nosaka uzņēmību imūnās atbildes attīstībā (piemēram, genotipa/haplotipa trīs varianti var kļūt patoloģiski). No iegūtajiem rezultātiem var secināt, ka HIV infekcijas attīstība indivīda haplotipā veidojas no lielākā marķieru skaita nekā no trūkstošiem riska marķieriem, kuri arī rada labvēlīgu ietekmi uz HIV infekcijas attīstību. Salīdzinot iegūtos datus ar literatūras datiem, tika konstatēts, ka haplotipi no HLA protektīvajiem gēniem asociējas ar izteiktu infekcijas procesu.

Pētījumā tika noskaidrots, ka tikai vienas protektīvās alēles (DRB1*0101; *06(13;14); DQA1*0103; 0401; 0501 un DQB1*0301, DQB1*0602-8) klātbūtne ir pietiekama, lai haplotips būtu protektīvs. Tajā pašā laikā maksimāla predispozīcija rodas tad, ja haplotips tiek veidots no trim uzņēmīgiem HLA alēles gēniem – DRB1, DQB1/DQA1: *02/0502/0101 (OR = 3,49), *01/0501/0101 un *05/0301/0501 (OR = 2,03).

Zinot noteiktus HLA haplotipus, ir iespējams prognozēt HIV infekcijas attīstību. Tādējādi, var uzskatīt, ka slimības attīstībā galveno predispozīciju veido alēles gēnu varianti HLA-DRB1, DQA1, DQB1 [128, 129]. Tomēr daudzos pētījumos ir doti pretrunīgi asociācijas rezultāti starp HLA gēniem un dažādām infekcijas slimībām [130,138]. Tiek uzskatīts, ka esošā atšķirība ir atkarīga ne tikai no alēles specifiskuma, bet arī no pašas imūnās atbildes gēna (HLA) molekulārās struktūras. HLA gēna (skat. 2.1.2. nod.) struktūrā jau ir iekļauta konkrētā mehānisma ietekme. Pateicoties molekulārās ģenētikas un imunoloģijas attīstībai, radusies iespēja ne tikai sīki izpētīt HLA antigēnu analīzes, bet arī izpētīt HLA gēnu molekulārās struktūras.

Īpaši nozīmīgs ir 2. eksons, kurš kodē HLA II klases molekulas ārējo alfa-1 un beta-1 domēnu, kas izveido peptīdsaistošo rievu un atbild par vīrusa peptīda prezentāciju T šūnām. Mutācijas rezultātā notiek HLA II klases 2. eksiona gēnu nukleotīdu secības maiņa, ko potenciāli var uzskatīt par ģenētisku risku dažādiem haplotipiskiem savienojumiem (kombinācijām).

Tajos gadījumos, kad aminoskābes atlikumi izveido antigēnsaistošo spraugu II klases molekulām, tās nespēj savienot vīrusa peptīda fragmentu, T helperi kļūst neaktīvi un B šūnas nevar realizēt efektīvu imūno atbildi. Šis apstāklis arī ir imūnās reakcijas ģenētiska determinēta defekta cēlonis [19, 20, 21].

Pētījumu rezultāti pierāda gēna HLA-DRB1*0101 saistību ar esošo protektīvo faktoru sindromkompleksa AIDS attīstībā. Apmēram 9% izmeklēto pacientu gēns HLA-DRB1*0101 bija asociēts ar labvēlīgu infekcijas procesa veidošanos.

Pētījumu rezultāti parādīja statistiskus ticamus rezultātus.

Ar sekvenēšanas metodi tika izpētīts 2. eksiona gēna HLA – DRB1*0101 nukleotīdu polimorfisms HIV/AIDS pacientiem un veseliem donoriem. Literatūras dati liecina, ka peptīdu saistīšanās HLA II klases molekulas rievā ir nodrošināta, pateicoties 2. eksiona gēnam. Iepriekš iegūtie rezultāti parādīja aminoskābju maiņu (galvenokārt 9., 10., 28., 30., 31. un 87. kodonā) HIV inficēto pacientu grupā. Šī maiņa ir saistīta ar labvēlīgu infekcijas procesa gaitu. Tika arī noskaidrots, ka vienam HIV pacientam ir

novērots STOP kodons (13. kodonā). Tiek uzskatīts, ka sindromkompleksa AIDS fulminantā attīstība var būt saistīta ar aminoskābju maiņu 10. (Gln→Tyr), 12. (Lys→Thr), 26. (Leu→Tyr), 32. (Tyr→His), 47. (Tyr→Phe), 87. (Gly→Val) kodonā. (30. pielikums 5.44. tab.) Esošās aminoskābju maiņas ir saistītas ar nelabvēlīgu infekcijas norises gaitu. Tiek uzskatīts, ka viens no šiem apgabaliem atrodas rievās priekšējā daļā, un ir izvietots tā, lai optimālāk varētu notikt antigēna saistīšanās. Savukārt pārējie apgabali veido determinanti, kas savstarpēji mijiedarbojas ar T šūnu receptoriem [29, 138–140]. Uzskata, ka aminoskābju maiņa polimorfos HLA molekulas apgabalos var izraisīt strukturālas pārmaiņas, tādējādi tiek ietekmēta „kabatu” veidošanās, kurās tiek saistīti tam specifiski prezentējamie peptīdi. Šīs pārmaiņas var pilnībā izjaukt pareizu peptīdu saistīšanos un ietekmēt veiksmīgu peptīdu prezentāciju T šūnām, kā arī pasliktināt slimības klīnisko ainu. Turklāt, ir novērota līdzsvarota nukleotīdu transversijas un tranzīcijas attiecība, kas liecina par mutāciju 2. eksonā (transversija cilvēka genomā sastopama ļoti reti) (31. pielikums 5.44. tab.). Analogisku pētījumu veica Djūkas Universitātes pētnieki Ziemeļkarolīnā. Viņi izanalizēja pētāmās cilvēku grupas ģenētiskās īpatnības un salīdzināja tās ar vīrusa slodzes līmeni un noskaidroja, ka viens no gēna variantiem HLA-C – rs9264942 ir statistiski saistīts ar zināmi lēnāku vīrusa dalīšanās ātrumu inficētā organismā. Inficētiem cilvēkiem, kuriem bija divi kopiju varianti rs9264942, vīrusa slodzes līmenis bija par 90% zemāks nekā pārējiem pacientiem. Pēc zinātnieku domām, mutācija rs9264942 ir saistīta ar paaugstināt HLA-C producēšanos. Šis olbaltums ir svarīgs imūnsistēmas darbībai, respektīvi, piedalās to šūnu atpazīšanas procesā, kuras ir inficētas ar vīrusiem. Izpētot nukleotīdu polimorfismu, ir izveidojusies padziļināta izpratne par to, kā HLA II klases gēni ietekmē vīrusa peptīda tiešo prezentāciju [141, 142, 143].

AIDS veidojas tad, ja ļoti krasi samazinās CD4+ T limfocītu daudzums. Noteikts, ka organisma imūnsistēma, mijiedarbojoties ar T citotoksiskām un HLA I klases molekulām, spēj kontrolēt vīrusa dalīšanos. Taču spēks, ar kādu vīruss iedarbosies un supresīvās atbildes turpmākā stimulēšana ir atkarīga no T helperu mijiedarbības ar HLA II klases molekulu. No literatūras datiem zināms, ka viens no nozīmīgākajiem faktoriem, kurš nosaka HIV infekcijas progresiju, ir tā asociēšana ar dažām HLA I klases alēlēm – HLA-B27 un HLA-B57. Nesenos pētījumos atklāts, ka pacientiem ar HLA-B57 izteikti retāk veidojas HIV infekcijas akūtā fāze un pēc šīs fāzes HIV replikācija tiek vairāk nomākta [14]. Daži autori min, ka HLA -B8 vai HLA -B-35 gēnu nēsātājiem AIDS attīstās daudz ātrāk. Specifiskā CD4+ limfocītu funkcija HIV

gadījumā tiek izjaukta jau infekcijas asās fāzes sākumposmā. Tas izskaidrojams ar to, ka vīruss visvairāk bojā tieši šīs šūnas. HIV gadījumā specifisko CD4+ limfocītu (T helperu) funkcijas izjaukšana izraisa specifisko CD8+ T limfocītu darbības traucējumus [144]. Šie dati liecina par to, ka ģenētiskie faktori var ietekmēt HIV infekcijas akūtās fāzes klīniskās izpausmes un turpmāko slimības progresēšanas ātrumu. Slimības progresēšanas individuālām īpatnībām ir vairāki cēloņi. Galvenais faktors, kas parāda infekcijas progresijas ātrumu, ir imūnās atbildes efektivitāte.

Izpētītie HLA DRB1, DQA1, DQB1 lokusi arī parādīja alēles, kuras ir saistītas ar ātru slimības attīstīšanos (DRB1*05;*03;*02; 0101;*0201; *0301;*0601; DQB1*0302; *0501; *0303), kā arī ar lēnāku tās progresēšanu (DRB1*0101; 06(1301); 0401; 0801; DQA1*0103;0401; 0501; DQB1*0301;0602-8). Taču šo alēļu kombinācija var būtiski palēnināt vai paātrināt AIDS attīstību. Literatūras avotos minēts, ka jebkura alēles kombinācija, kura ir heterozigota, lokusus HLA I – A; B ; C vai HLA II – DQ; DR var jūtami palēnināt AIDS attīstību, salīdzinot ar homozigotas alēli vienā vai vairākos lokusus [145]. Ir analizēta korelācija starp HIV vīrusa RNS kopiju skaits plazmā (HIV vīrusa slodze), CD4+ limfocītu subpopulācijas skaits perifēriskajās asinīs un HLA II klases haplotipu HIV/AIDS pacientiem. Tika konstatēts, ka HLA 01/0302/0301; 01/0501/0101; 02/0302/0102;02/0302/0301; 02/0501/0101; 03/0501/0101; 05/0301/0501 haplotipi ir asociēti ar ātru infekcijas attīstību. Pacientiem ar šiem haplotipiem novērots, ka akūtā fāze ilgst līdz 12 nedēļām un ir īss latentais periods, kas nepārsniedz 3–5 gadus. Inficētajiem indivīdiem, kuriem ir haplotipi 01/0301/0102; 06/0602-8/0102; 01/0602-8/0102; 01/0602-8/0103 novērota īsa akūtā fāze un latentā fāze ilgst 10 vai vairāk gadu. Veicot analīzi paaugstinātā riska HIV/AIDS pacientu grupā (5.attēls.), secināts, ka latentā perioda laiks saīsinājās, taču, salīdzinot ar HIV/AIDS pacientu rezistences grupu (6. attēls.), novēroja nelielu akūtās stadijas pagarināšanos. Tātad, šie pētījumi apstiprina korelāciju starp HIV vīrusa RNS kopiju skaits plazmā (HIV vīrusa slodzi), CD4+ limfocītu subpopulācijas skaits perifēriskajās asinīs un HLA II klases haplotipu HIV/AIDS pacientiem. Analīžu rezultāti, kas liecina, ka virēmijas pazemināšanās korelē ar palielinātu CD4+ šūnu daudzumu, sakrīt ar literatūras datiem. Pētījumu sakarības starp noteiktiem asociētiem HLA II klases marķieru gēniem parāda tiešu sakarību starp haplotipiem ar CD4+ šūnu dinamiku un HIV RNS līmeni plazmā HIV/AIDS inficētiem pacientiem. Tātad, HLA II klases gēnu haplotipus var izmantot arī kā papildus prognozējošu kritēriju, kas atšķirībā no CD4+ šūnām un HIV RNS līmeņa rādītājiem nemainās mūža laikā un nav dinamisks [146].

Antiretrovīrusa terapijas (ART) lietošana būtiski uzlabo HIV – 1 inficēto pacientu nākotnes prognozes, tādējādi samazinās mirstība, uzlabojas to pacientu dzīves kvalitāte, kuriem ir HIV infekcijas vēlākā stadija [116, 117, 118]. Antiretrovirālo terapiju (ART) Latvijā lieto kopš 1997. gada [118]. Pašlaik Latvijā ir apstiprināti 4154 HIV gadījumi, no kopskaita LIC uzskaitē ir 2841 personu (68% no kopskaita). LIC uzskaitē ir 607 AIDS slimnieki. Mātēm ar pozitīvu HIV kopš 1987. gada dzimuši 290 bērni. Specifisko ART terapiju pašlaik saņem 359 pacienti, profilaktisko terapiju kopš tās uzsākšanas saņēmušas 415 personas, tajā skaitā 246 grūtnieces (04.09.2008. saņem 16 grūtnieces). Aptuveni 45% no pacientiem, kuri saņem ART terapiju, ir injicējamo narkotiku lietotāji, kas nereti nav līdzestīgi ārstēšanas procesā.

ART terapijas vadlīnijas ir izveidotas, balstoties uz starptautiskajām ārstēšanas vadlīnijām.

ART uzsākšanas kritēriji:

- 1) akūts retrovīrusu sindroms;
- 2) simptomātiska HIV infekcija;
- 3) $200 \text{ š/mm}^3 < \text{CD4}, < 350, \text{ HIV-RNS} > 20\,000 \text{ kop/ml}$ [112–119].

Antiretrovīrusa terapijas mērķis ir samazināt inficēto šūnu skaits, saglabāt specifisko imūno atbildi HIV gadījumā un pēc iespējas samazināt vīrusa slodzi [148]. Dažādo ART variantu izmantošana nomāc HIV replikāciju tikai pusei pacientu [149]. Daži preparāti izraisa zīmīgus blakus efektus. Retrospektīvā analīze 345 HIV inficētiem pacientiem, kuri ir uzsākuši ART pēc sešām dažādām shēmām pēdējo 4 gadu laikā, parādīja, ka 61% pacientu pārtrauca ART režīmu vidēji pēc 8,1 mēneša. Starp šiem pacientiem tikai 12% pārtrauca ART, jo ārstēšana izrādījās neefektīva, 24% – jo veidojās izteikti blakusefekti, no kuriem 44% saistīti ar kuņģa un zarnu traktu (slikta dūša un vemšana). Citi nozīmīgi blakusefekti: bezmiegs – 7%, galvas sāpes – 7%, mielosupresija – 6%, hepatotoksicitāte – 5% [150]. Daudziem blakus efektiem izveidojoties, ir jāatceļ nozīmētā terapija vai arī ART shēmā jānomaina preparāts, kas izraisījis nevēlamo efektu. Literatūras avotos ir minēts, ka *Abakavir* izraisa hiperjutīguma reakcijas, kas, ja netiek savlaicīgi novērstas, var beigties letāli. Šī blakne attīstās apmērām 5–6% gadījumu. Pētījums rāda, ka alēle HLA B*5701 ir ģenētiskais marķieris, kas izraisa minēto komplikāciju HIV inficētiem pacientiem [152]. Citi autori savukārt atzīmē, ka pacientiem ar alēli HLA-Cw*04, kuri terapijā lieto *Nevirapine*, izveidojas ādas iekaisums. *Chantarangsu et. al.* pētījumā noskaidroja, ka *Nevirapine* asociācijā ar HLA-B*3505 izraisa izsitumus uz ādas HIV inficētiem taizemiešu

pacienti [153]. HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir nozīmēta ART, ar genotipu HLA-DRB1*13/HLA-DQB1*06 ir fiksēta HIV RNS samazināšanās un imūnsistēmas funkcijas atjaunošanās [154].

Mūsu iegūtie dati liek secināt, ka pastāv korelācija starp HLA DRB1*/DQB1*/DQA1 *01/*0602-8/*0103; *01/*0301/*0102; *06/*0602-8/*0102 haplotipiem un efektīvu ART terapijas pamatshēmu (HIV RNS līmenis pazeminājās un ir mazāk nekā 400 kopijas/mL, bet mediānas daudzums CD4+ limfocītos palielinājās par 600 šūnām/ μ L).

Mūsu pētījumā haplotipi HLA DRB1*/DQB1*/DQA1*02/*0301/*0301; *03/*0501/*0201; *03/*0301/*0501; *07/*0301/*0201; *05/*0301/*0501; *02/*0302/*0102 parāda mazāk efektīvu atbildi uz ART pamatshēmu. Konstatēti blakus efekti (gremošanas trakts), oportūnistisko infekciju saasinājumi, kas ir saistīti ar zemiem imunoloģiskiem rādītājiem (CD4+ limfocītiem 250–300 š/mm³; HIV vīrusa RNS slodze 55 tūkstoš kopiju/mL). Šie rezultāti ir ļoti svarīgi, pētot HLA II klases gēnu polimorfismu, un raksturo to kā galveno cīnītāju ar infekcijas aģentiem.

Mūsu pētījuma ietvaros veiktās analīzes rezultāti daļēji apstiprina zinātniskajā literatūrā publicēto hipotēzi par noteiktu HLA II klases haplotipu iespējamu ietekmi uz organisma spēju pretoties HIV infekcijai. Gēnu alēles DRB1*01; 04;06; HLA-DQA1*0103;0401;0501; HLA-DQB1*0301;0303;0401-2; 0601; 0602-8 tiek uzskatītas par “aizsargājošām” (angļu val. – *protective*) pret HIV infekciju. Šīs alēles nodrošina efektīvāku HIV epitopu prezentāciju CD4+ T limfocītiem. Rezultātā organisma imūnsistēma efektīvāk cīnās ar HIV infekciju. Epitopi ir antigēna determinantes – noteikti HIV rajoni, ko ķīmiski atpazīst antivielas.

Nosakot HLA II klases haplotipus, tikai daļēji var panākt sasniegtu veiksmīgu terapiju – rezultāti var tikt izskatīti kombinācijā ar citiem veiksmīgiem risinājumiem. Nākotnē varbūt pirms dažādu terapijas veidu nozīmēšanas būs iespējams ieviest obligātu HLA tipu noteikšanu.

7. SECINĀJUMI

1. Noskaidrots gēnu DRB1; DQA1; DQB1 sastopamības biežums un DRB1-DQA-DQB1 kombinācijas piecās HIV inficēto pacientu grupās. Tika veikta salīdzinošā analīze arī veselo donoru grupā (kontrolgrupā).
2. Noteikti alēļu ģenētiskie marķieri, attīstoties HIV infekcijai – HLA DRB1*03; 05; 07; HLA- DQA1*0101; 0201; 0301; 0601; HLA-DQB1* 0302; 0501; 0303; 0304, kā arī rezistences marķieri, kas ir saistīti ar lēnu HIV infekcijas attīstīšanos – HLA DRB1*01; 04;06; HLA- DQA1*0103;0401;0501; HLA-DQB1*0301; *0303; *0401-2; *0601; *0602-8 dažādās pacientu grupās.
3. Noteikti augstā riskā HLA haplotipu marķieri HIV infekcijas attīstīšanās gadījumā: HLA-DRB1*03/DQB1*0501/DQA1*0101; DRB1*05/DQB1*0301/ DQA1*0501, DRB1*01 DQB1* 0302/ DQA1*0301 un DRB1*01/ DQB1*00501/DQA1*0101.
4. Noteikti rezistences HLA haplotipu marķieri HIV infekcijas attīstīšanās gadījumā: HLA- DRB1*01/ DQB1*0602-8/ DQA1*0102; DRB1*06/ DQB1*0602-8/DQA1*0102; DRB1*01/ DQB1*0301/DQA1*0102; un DRB1*06/DQB1*0602-8/ DQA1*0102 dažādās HIV/AIDS pacientu grupās.
5. Noteikti nukleotīdu secības konformācija 2.eksonā izraisa aminoskābju maiņu HLA molekulās. Šīs izmaiņas var ietekmēt molekulas pamata funkciju – vīrusa peptīdu piesaistīšanos un prezentāciju. Tiek uzskatīts, ka sindromkompleksa AIDS fulminantā attīstība var būt saistīta ar aminoskābju maiņu 10. (Gln→Tyr), 12. (Lys→Thr), 26. (Leu→Tyr), 32. (Tyr →His), 47. (Tyr →Phe), 87. (Gly →Val) pozīcijās.
6. Apstiprināta korelācija starp HIV vīrusa RNS kopiju skaits plazmā (HIV vīrusa slodze), CD4+ limfocītu subpopulāciju skaits perifēriskajās asinīs un HLA II klases haplotipiem HIV/AIDS pacientiem. Fulminantā attīstība un tās ātri progresējošā norise asociējas ar šādiem haplotipiem: HLA-DRB1*01/DQB1*0302/DQA1*0301; HLA-DRB1*01/DQB1*0501/DQA1*0101; HLA-DRB1*02/DQB1*0302/ DQA1*0102; HLA-DRB1*02/DQB1*0302/ DQA1*0301; HLA-DRB1*02/DQB1*0501/ DQA1*0101; HLA-DRB1*03/DQB1*0501/DQA1*0101; HLA-DRB1*05/DQB1*0301/DQA1*0501. Mērena HIV vīrusa aktivitāte un tās labvēlīga slimības norises gaita asociējas ar šādiem haplotipiem: HLA-DRB1*01/DQB1*0602-8/DQA1*0102; HLA-DRB1*06/DQB1*0602-8/DQA1*0102; HLA-DRB1*01/DQB1

- *0301/ DQA1 *0102; un HLA-DRB1*06/DQB1*0602-8/DQA1*0102 dažādās HIV/AIDS pacientu grupās.
7. Noteikta korelācija starp haplotipiem: HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1 *01/0628/0103; *1/0301/0102; *06/0602-8/0102 ar efektīvu ART pamatshēmas pielietošanu. Noteikta korelācija starp haplotipiem: HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*02/0301/0301; *03/0501/0201; *03/0301/0501; *07/0301/0201; *05/0301/0501; *02/0302/0102, kura liecina par mazāk efektīvu atbildi uz ART pamatshēmu.
 8. Iegūtie rezultāti liecina, ka identificējot HLA gēnus ir iespējams izprast molekulāros mehānismus AIDS sindromkompleksa progresijas gadījumā, kas iespējams var nodēt inficēto pacientu klīnisko rezultātu noteikšanā.
 9. Izstrādātais darbs pierādīja, ka imūnās atbildes efektivitāte ir atkarīga no noteiktā HLA II klases haplotipa, kas arī apstiprina mūsu izteikto hipotēzi par haplotipa marķiera ietekmi uz imūnās atbildes funkciju.

8. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

- Izmantot DNS HLA tipēšanu un sekvencēšanas metodi, kā visjaunāko instrumentu slimību prognotiskajā diagnostikā.
- Rekomendējam HLA haplotipu noteikšanu, pirms tiek nozīmēti dažādi terapijas veidi.
- HLA imūnģenētisko marķieru izpēte nodrošinās iespēju savlaicīgi ordinēt atbilstošu efektīvu ART terapijas pamatshēmu un veikt profilakses pasākumus. Tiem savukārt būs liela sociālā nozīme un neapšaubāms ekonomiskais efekts.

9. AR PĒTĪJUMU SAISTĪTĀS PUBLIKĀCIJAS UN UZSTĀŠANĀS

1. Eglīte J, Kovalčuka L, Kasjko D, Stūre G, Bekmane U, Sočņevs A, Vīksna L. HLA-DRB1*0101 exon 2 structure polymorphism's study in-patients with HIV/AIDS" Journal of Antivirals & Antiretrovirals, Journal of AIDS & Clinical Research USA.2011,3:4; ISSN:1948-5964, 227 p.
2. Eglīte J, Kovalčuka L, Kasjko D, Stūre G, Bekmane U, Sočņevs A, Vīksna L. Antiretrovīrusu terapijas (ART) efektivitātes salīdzinājums ar dažādiem HLA II klases haplotīpiem. RSU Zinātniskie raksti 2011.(*in press*)
3. Eglīte J, Kovalčuka L, Kasjko D, Stūre G, Sočņevs A, Vīksna L. HLA-DQA1 gēnu polimorfisms dažādu grupu HIV inficētiem pacientiem. RSU Research articles in medicine & pharmacy, Internal Medicine, 2010, 22-25. lpp.
4. Eglīte J, Bekmane U, Sočņevs A, Vīksna L, Rozentāle B, Stūre G. Association of Human Leukocyte Antigens with HIV infection. RSU Zinātniskie raksti, 2005, 155-157. lpp.
5. Eglīte J, Bekmane U, Sočņevs A. Molecular Analysis of HLA class II Polymorphism in Latvia. RSU Zinātniskie raksti, 2005., 158-160. lpp.
6. Eglīte J, Kovalčuk L, Hagina E, Sochnevs A, Viksna L, Sture G, Rozentale B. Associations of HLA – DRB 1 alleles with HIV infection. Med. Science International HIV&AIDS Review 2003; 2(3/4): 127-130. lpp.
7. Eglīte J, Sochnevs A, Bekmane U, Viksna L, Rozentale B, Sture G. HLA DRB*1 antigens as a risk factor for HIV Infection in Latvia. Rīgas Stradiņa universitāte. Zinātniskie raksti, 2001;69-70. lpp.
8. Eglīte J, Sočņevs A, Bekmane U, Vīksna L, Rozentāle B, Stūre G. Sakarība starp HLA allēlem un oportūnistiskām slimībām HIV inficētiem pacientiem Latvijā. Rīgas Stradiņa universitāte. Zinātniskie raksti, 2001;142-147.lpp.
9. Deņisova A, Eglīte J, Kovalcuka L, Bekmane U, Sochnevs A. An immunogenetical Study of the healthy individuals carrying HLA A1B8 in the Latvian population. RSU AML/ RSU Zinātniskie raksti, v.2, 2000:78-82. lpp.

Tēzes

1. Eglīte J, Kovalčuka L, Kasjko D, Stūre G, Bekmane U, Sočņevs A, Vīksna L. Antiretrovīrusu terapijas (ART) efektivitātes salīdzinājums ar dažādiem HLA II klases haplotipiem. RSU Zinātniskās konferences tēzes, 2011. 183. lpp.
2. Eglīte J, Sochnev A, Vīksna L. HLA- DRB1*0101 exon 2 structure polymorphism's study in-patients with HIV/AIDS. *EFI- Tissue Antigens*, 2010. 489. p
3. Eglīte J, Kovalčuka L, Kasjko D, Stūre G, Sočņevs A, Vīksna L. HLA-DQA1 gēnu polimorfisms dažādu grupu HIV inficētiem pacientiem. RSU Zinātniskās konferences tēzes, 2010. 204. lpp.
4. Eglīte J, Kovalčuka L, Bekmane U, Sočņevs A, Stūre G, Vīksna L, Rozentāle B. Human Leukocyte Antigens (HLA) II Class and Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) Disease Progression. *Proceedings of The Latvian Academy of Sciences*, vol.61, 2007, No.5, book 165-166. p.
5. Eglīte J, Kovalčuka L, Bekmane U, Sočņevs A, Stūre G, Vīksna L, Rozentāle B. Human Leukocyte Antigens (HLA) II Class and Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) Disease Progression. *Proceedings of The Latvian Academy of Sciences*, vol.61, 2007, No.5, abstract book 165-166. p.
6. Eglīte J, Sočņevs A, Abarinova L, Stūre G, Kovalčuka L, Vīksna L, Rozentāle B. HIV inficēto pacientu diagnostikas imunoģenētiskie aspekti. RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference, tēzes, 2006. 140. lpp.
7. Eglīte J, Bekmane U, Kovalchuka L, Shitova O, Sture G, Rozentale B, Vīksna L, Sochnev A. "HLA DRB1 and DQB1 alleles in HIV infected patients in Latvia." 15th European Immunology Congress (EFIS 2003), Rhodes, Greece, *Immunology letters*, Vol.87, Numb.1-3, 2003, 193.p.
8. Eglīte J, Bekmane U, Kovalchuka L, Shitova O, Sochnev A, Stūre G, Majore A, Vīksna L, Rozentāle B. HLA DR alleles as accelerators of opportunistic infection's progression in human immunodeficiency syndrome (AIDS). RSU Medicīnas nozares zinātniskās konferences tēzes, 2003., 85.p.
9. E.Eglīte, L.Kovalchuk, U.Bekmane, O.Shitova, E.Hagina, A.Sochnev, G.Sture, L.Vīksna, B.Rozentale. Associations of HLA-DRB1 genotypes with susceptibility or resistance to AIDS disease development. 3rd Baltic Region Conference "Together against AIDS" 2003. tēzes, 33.p.

10. A.Sochnevs, J.Eglite. Immunogenetics problems of AIDS. 3rd Baltic Region Conference "Together against AIDS" 2003. tēzes, 45.p.
11. A.Sochnevs, E. Eglite, U. Bekmane, G. Sture, L. Viksna, B. Rozentale, O. Shitova. The HLA-DRB1 alleles and their association with HIV infection. Tissue Antigens, Suppl. 2002, No.2, vol.59, p.

9.1. Ziņojumi par darba rezultātiem

1. Stenda referāts „HLA-DRB1*0101 2 exon structure polymorphism's study in patients with HIV/AIDS” International conference on Virology " Novel Therapeutic Strategies in Virology". 05-07.09. 2011 g Baltimora (ASV).
2. Stenda referāts „Antiretrovīrusu terapijas (ART) efektivitātes salīdzinājums ar dažādiem HLA II klases haplotipiem.” RSU Zinātniskās konference 15.04.2011.g. Rīgā.
3. Uzstāšanās ar mutisku ziņojumu „Associations of HLA -DRB1; DQA1; DQB1 alleles with HIV infection in Latvia.” MC/WG Conferences on HLA and disease association, programme COST Biomedicum. 23.06.-25.06. 2010.g. Helsinki, Finland.
4. Stenda referāts „HLA- DRB1 markers associated with human immunodeficiency virus disease progression in Latvia.” EFI Conference 2010 Immune-Related Gene Polymorphism in Health and Disease. 15.05.-18.05. 2010.g. Tallinn, Igaunija.
5. Stenda referāts “Oportūnistisko infekciju korelācija ar HLA allēlēm HIV pozitīviem pacientiem”. RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference. 2007. gadā. Rīga.
6. Stenda referāts „ HIV inficēto pacientu diagnostikas imunogēnētiskie aspekti.” RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference 2006.g. Rīga.
7. Stenda referāts „Association of Human Leucocyte Antigens with HIV infection”. RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference 2004.g. Rīga
8. Stenda referāts „Oportūnistisko infekciju saistība ar HLA allēlēm.” RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference. 2004.g. Rīga.
9. Stenda referāts „HLA-II DR alleles as accelerators of opportunistic infection progression in Human Immunodeficiency syndrome (AIDS)”. Rīgas Stradiņa universitāte. Medicīnas nozares zinātniskā konference 2003.g. Rīga.
10. Uzstāšanās ar mutisku ziņojumu „Immunogenetics problems of AIDS.” 3rd Baltic Region Conference Together against AIDS Latvija, 2003.g Rīga.

PATEICĪBAS

No sirds pateicos mana zinātniskā darba vadītājiem profesoram, *Dr. habil. med.*, Artūram Sočņevam un profesorei, *Dr. habil. med.*, Ludmilai Vīksnai.

Nenovērtējamu palīdzību sniedza RSU KIIS laboratorijas kolektīvs.

Liels paldies par nesavtīgu darbu "Latvijas Infektoloģijas centra" 6. nodaļas vadītājai dr. Guntai Stūrei.

Neapstāties pie sasniegtā un meklēt aizvien jaunus izaicinājumus pētniecībā aicināja profesors Viesturs Baumanis, kā arī *Dr.med.*, Liana Pliss, *Dr.med.*, Liene Nikitina-Zaķe no Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centra.

Daudzas iecerēs paliktu nerealizētas bez RSU zinātņu prorektores profesores Ivetas Ozolantas un zinātniskās sekretāres Ingunas Kreiles palīdzības.

10. LITERATŪRAS SARAKSTS

1. www.apvienibahiv.lv
2. www.aids.lv
3. Roe D L, et al., 2007; M Thursz et al., 1999
4. Altshuler D, Daly M. J., and Lander E. S. Genetic Mapping in Human Disease. 2008 Science 322, 881-888
5. The Nobel Assembly of Karolinska Institutet has decided today to award the Nobel Prize in Physiology or Medicine for 1980 jointly to Baruj Benacerraf, Jean Dausset and George Snell for their discoveries concerning "genetically determined structures on the cell surface that regulate immunological reactions." http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1980/press.html
6. Benaceffraf B. Antigen processing and presentation. The biologic role of MHC molecules in determinant selection *J Immunol.* 1988; 141: 17S-20S
7. Zinkernagel R M, Doherty P C. MHC-restricted cytotoxic T cells: studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction-specificity, function, and responsiveness. *Adv Immunol.* 1979 ;27 :51-177 92183 Cit:929
8. Zinkernagel R M, Doherty P C. Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature.* 1974 Apr 19;248 (450):701-2 4133807 Cit:757
9. Mullis K, (1990). The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Scientific American* April 56-65
10. Mullis, K. and Faloona, F. (1987). Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol* 155: 335-350
11. Cintado A, Sorell -L, Galvan JA, Martinez L, Castaneda C, Fragoso T, et al. HLA DQA1*0501 and DQB1*02 in Cuban celiac patients. *Hum Immunol* 2006; 67:639-642.
12. Shawkatova I, Michalkova D, Barak L, Fazekasova H, Kuba D, Buc M. HLA class II allele frequencies in type 1A diabetes mellitus Slovak patients. *Bratisl Lek Listy* 2006; 107:76-79.
13. Gao J, Lin Y, Qiu C, Liu Y, Ma Y, Liu Y. Association between HLA-DQA1, -DQB1 gene polymorphisms and susceptibility to asthma in northern Chinese subjects. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116:1078-1082.
14. Carrington M, O'Brien SJ. The influence of HLA genotype on AIDS. *Annu Rev Med* 2003; 54:535-551.
15. Hanne C. Lie, Leigh W. Simmons, and Gillian Rhodes Does Genetic Diversity Predict Health in Humans? *PLoSOne.* 2009; 4(7): e6391. Published online 2009 July 27.
16. Баранов В.С. Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям // Медицинская генетика. 2004. № 3. С. 102–111.
17. Yang S, Wang JY, Gao M, Liu HS, Sun LD, He PP, et al. Association of HLA-DQA1 and DQB1 genes with vitiligo in Chinese Hans. *Int J Dermatol* 2005; 44:1022-1027.
18. Kees de Joncheere, Irina Eramova, Jenni Kehler, Ulrich Laukamm-Josten, Signe Rotberga, Anna Zakowicz and Roger Drew A Report Prepared by Evaluation of the access to HIV/AIDS treatment and care in Latvia. May 2009. <http://web.worldbank.org/asap> (www.apvienibahiv.lv/docs/729/Darbibas_parskati/report_ART_Latvia_2010.doc)
19. Delves Peter J., Martin Seamus J., Burton Dennis R., Roitt Ivan M. "Roitt's Essential Immunology" eleventh edition, publishing Blackwell 2008. 75-85pp.

20. Parham P. Ed (1999) Genomic organisation of the MHC: structure, origin and function *Immunological reviews* 167.
21. HLA nomenklatura 2010. <http://hla.alleles.org/class2.html> Last Updated: 01-01-2011.
22. SGE Marsh, ED Albert, WF Bodmer, RE Bontrop, B Dupont, HA Erlich, M Fernández-Vina, DE Geraghty, R Holdsworth, CK Hurley, M Lau, KW Lee, B Mach, WR Mayr, M Maiers, CR Müller, P Parham, EW Petersdorf, T Sasazuki, JL Strominger, A Svejgaard, PI Terasaki, JM Tiercy, J Trowsdale Nomenclature for Factors of the HLA System, 2010 *Tissue Antigens* 2010 75:291-455.
23. SGE Marsh, ED Albert, WF Bodmer, RE Bontrop, B Dupont, HA Erlich, M Fernández-Vina, DE Geraghty, R Holdsworth, CK Hurley, M Lau, KW Lee, B Mach, WR Mayr, M Maiers, CR Müller, P Parham, EW Petersdorf, T Sasazuki, JL Strominger, A Svejgaard, PI Terasaki, JM Tiercy, J Trowsdale An Update to HLA Nomenclature, 2010 *Bone Marrow Transplantation* 2010 45:846-8.
24. Chapel H., Haeney M., Misbah S., Snowden N. "Essential Clinical Immunology" 5 -th edition publishing Blackwell 2006. Lpp. 5-32.
25. Bryant PW, Roos P, Ploegh HL, Sant AJ Deviant trafficking of I-A(d) mutant molecules is reflected in their peptide binding properties. // *Eur J Immunol* - 1999 Sep; 29(9): 2729-2739.
26. Delves Peter J., Martin Seamus J., Burton Dennis R., Roitt Ivan M. "Roitt's Essential Immunology" eleventh edition, publishing Blackwell 2008. 97-104.pp
27. Klein Jan, Sato Akie. The HLA System. *N Engl J Med* 2000; 343:702-709.
28. Chapman H.A. „Endosomal proteases in antigen presentation” *Current Opinion in immunology* 2006.18, 78-84.
29. Yvonne Jones E, Fugger Lars, Jack L. Strominger and Christian Siebold MHC class II proteins and disease: a structural perspective *Nature Reviews Immunology* 6, 271-282 (April 2006) doi:10.1038.
30. Fairweather D. "Autoimmune Disease: Mechanisms" encyclopedia of life sciences & 2007, John Wiley & Sons, Ltd. www.els.net
31. Хаитов Р. М., Алексеев Л. П., Болдырева М. Н. Новые представления о функции главного комплекса генов иммунного ответа человека (HLA и естественный отбор) // *Рос. физиол. журн.* 2006. Т. 92, № 4.- С. 393-401.
32. <http://pathology.dn.ua/Lectures/Immune Anormalities.shtml>
33. Crawford DC., Nickerson DA. Definition and clinical importance of haplotypes. *Annu. Rev. Med.* 2005. 56:303-20.
34. Fellay J., Shianna K.V., Ge D., et al. A Whole-Genome Association Study of Major Determinants for Host Control of HIV-1 // *Science.* - Jul 19, 2007. - 10.1126/science.1143767.
35. Ann W Morgan, James I Robinson , Philip G Conaghan Stephen G Martin , Elizabeth MA Hensor , Michael D Morgan Lori Steiner , Henry A Erlich , Hock-Chye Gooi , Anne Barton , Jane Worthington and Paul Emery for UKRAG Consortium and the YEAR Consortium. Evaluation of the rheumatoid arthritis susceptibility loci HLA-DRB1, PTPN22, LIG3/TNFAIP3, STAT4 and TRAF1/C5 in an inception cohort. *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R57
36. Fries JF, Wolfe F, Apple R, Erlich H, Bugawan T, Holmes T, Bruce B. HLA-DRB1 genotype associations in 793 white patients from a rheumatoid arthritis inception cohort: frequency, severity, and treatment bias. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2320-9.
37. Irigoyen P, Lee AT, Wener MH, Li W, Kern M, Batliwalla F, Lum RF, Massarotti E, Weisman M, Bombardier C, Remmers EF, Kastner DL, Seldin MF, Criswell LA,

- Gregersen PK. Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: contrasting effects of HLA-DR3 and the shared epitope alleles. *Arthritis Rheum.* 2005;52(12):3813-8.
38. Lundstrom E, Kallberg H, Smolnikova M, Ding B, Ronnelid J, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L. Opposing effects of HLA-DRB1*13 alleles on the risk of developing anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):924-30.
 39. Brown MA. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Jul;21(4):318-23.
 40. Miguel A. Gonzalez-Gay MD, PhD1, Carlos Gonzalez-Juanatey MD, PhD1, Javier Martin MD. *Arthritis Care & Research* Volume 59, Issue 3, pages 455–456, 15 March 2008.
 41. Lee HS, Lee AT, Criswell LA, Seldin MF, Amos CI, Carulli JP, Navarrete C, Remmers EF, Kastner DL, Plenge RM, Li W, Gregersen PK. Several regions in the major histocompatibility complex confer risk for anti-CCP-antibody positive rheumatoid arthritis, independent of the DRB1 locus. *Mol Med.* 2008 May-Jun;14(5-6):293-300.
 42. Hinks, A., Martin, P., Flynn, E., Eyre, S., Packham, J., Barton, A., (CAPS), C., UKRAG, J., BSPAR_Study_Group, W., Worthington, J. & Thomson, W (2010). Investigation of type 1 diabetes and coeliac disease susceptibility loci for association with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(12), 2169-2172. Full text DOI:10.1136/ard.2009.126938 | PubMed entry PMID:20647273.
 43. Gideon M. Hirschfield, M.R.C.P., Ph.D., Xiangdong Liu, Ph.D., un cit. Primary Biliary Cirrhosis *N Engl J Med* 06. 2009; 360.
 44. Lars-Egil Fallang, Eljn Bergseng, Kinya Hotta, Axel Berg-Larsen, Chu-Young Kim & Ludvig M Sollid. Differences in the risk of coeliac disease associated with HLA-DQ2.5 or HLA-DQ2.2 are related to sustained gluten antigen presentation Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease *Nature Reviews Immunology Review* (01 Dec 2009)
 45. Geboes K. Crohn's disease, ulcerative colitis or indeterminate colitis: how important is it to differentiate? *Acta Gastroenterol Belg* 2001; 64: 197–200.
 46. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19 (Suppl. A): 5–36.
 47. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006; 55: 749–53.
 48. Van der Woude Diane; Lie Benedicte A; Lundström Emeli; Balsa Alejandro; Feitsma Anouk L; Houwing-Duistermaat Jeanine J; Verduijn Willem; Nordang Gry B N; Alfredsson Lars; Klareskog Lars; Pascual-Salcedo Dora; Gonzalez-Gay Miguel A; Lopez-Nevot Miguel A; Valero Fernando; Roep Bart O; Huizinga Tom W J; Kvien Tore K; Martín Javier; Padyukov Leonid; de Vries René R P; Toes René E M. Protection against anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis is predominantly associated with HLA-DRB1*1301: a meta-analysis of HLA-DRB1 associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in four European populations. *Arthritis and rheumatism* 2010;62(5):1236-45.
 49. Van der Slik A R; van den Eng I; Eerligh P; Doxiadis I I N; Koeleman B P C; Roep B O; Giphart M J. Sequence variation within the major histocompatibility complex subregion centromeric of HLA class II in type 1 diabetes. *Tissue antigens* 2007;69(4):348-53.

50. Kretowski A. L-selectin gene T668C mutation in type 1 Diabetes patients and their first degree relatives. *Immunology Letters*, Elsevier Science Publishing Company, Inc 2000 ISSN0165-2478 pp 225 – 228.
51. Sirikong M, Tsuchiya N, Chandanayingyong D, Bejrachandra S, Suthipinittharm P, Luangtrakool K, *et al.* Association of HLA-DRB1*1502-DQB1*0501 haplotype with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais. *Tissue Antigens* 2002; 59:113-117.
52. Jacobi AM, Mei H, Hoyer BF, Mumtaz IM, Thiele K, Radbruch A, Burmester GR, Hiepe F, Dörner T. HLA-DRhigh/CD27high plasmablasts indicate active disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):305-8.
53. Lavado-Valenzuela R., José Bravo M., Junqueira-Kipnis A. P., Ramos de Souza M., Moreno C., Alonso A., Liberman-Kipnis T., da Silva W. D., Caballero A. Distribution of the HLA class II frequency alleles in patients with leprosy from the mid-west of Brazil. *International Journal of Immunogenetics* 16 JAN 2011.
54. Vanderborght P R, Pacheco A G, Moraes M E, Antoni G, Romero M, Verville A, H Thai V, Huong N T, Ba N N, Schurr E, Sarno E N and Moraes M O. HLA-DRB1*04 and DRB1*10 are associated with resistance and susceptibility, respectively, in Brazilian and Vietnamese leprosy patients *Genes and Immunity* (2007) 8, 320–324.
55. Borrás SG, Cotorruelo C, Racca L, Recarte M, Garcías C, Biondi C, Bottasso O, Racca A. Association of leprosy with HLA-DRB1 in an Argentinean population. *Ann Clin Biochem.* 2008 Jan;45(Pt 1):96-8.
56. Vijaya Lakshmi, Shilpa S. Rakh, B. Anu Radha, V. Hari Sai Priya, Vinod Pantula, Susmita Jasti, G. Suman Latha and K.J.R. Murthy. Role of HLA-B51 and HLA-B52 in susceptibility to pulmonary tuberculosis *Infection, Genetics and Evolution*, Volume 6, Issue 6, November 2006, Pages 436-439.
57. Shankarkumar, U Phd; Pawar, A Phd; Prabu, G Msc; Ghosh, K. Role of HLA Class I (HLA-A, B) and HLA Class II (HLA-DRB, DQB) in HIV-1 Patients With and Without Pulmonary Tuberculosis *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*: August 2009 - Volume 51 - Issue 5 - pp 640-641.
58. Ruangrong Cheepsattayakorn MD**. Human Genetic Influence on Susceptibility of Tuberculosis: From Infection to Disease. *J Med Assoc Thai* 2009; 92 (1): 136-41.
59. De Vries, RRP (René R P) Protection from ACPA-positive rheumatoid arthritis (RA) is predominantly associated with HLA-DRB1*1301:"A meta-analysis of HLA-DRB1 associations with ACPA-positive and ACPA-negative RA in four European populations" *Arthritis Rheum.* 2010 Jan 29;: 20131291
60. Kankonkar S, Shankarkumar U. HLA DRB Alleles in Chronic Hepatitis B Infected Patients *Int J Hum Genet*, 8(4): 331-334 (2008)
61. Liang HX, Yu ZJ, Jiang HQ, Zhang XQ. Study on the association between severe chronic hepatitis B and HLA-DRB1 gene polymorphism PubMed - indexed for MEDLINE 2009 Oct;23(5):364-6.
62. Huang YW, Hu CY, Chen CL, Liao YT, Liu CJ, Lai MY, Chen PJ, Yang SS, Hu JT, Chen DS, Kao JH. Human leukocyte antigen-DRB1*1101 correlates with less severe hepatitis in Taiwanese male carriers of hepatitis B virus. *J Med Virol.* 2009 Apr;81(4):588-93.
63. William G. H. Abbott, PT, Euphemia L, Trevarton A, Ofanoa M, Hornell J, Edward J. G, Stephen RM, and Allen GR. Associations between HLA Class I Alleles and Escape Mutations in the Hepatitis B Virus Core Gene in New Zealand-Resident Tongans *Journal of Virology*, January 2010, p. 621-629, Vol. 84, No. 1
64. Saradha Kankonkar, Umopathy Shankarkumar. HLA DRB Alleles in Chronic Hepatitis B Infected Patients. *Int J Hum Genet*, 8(4): 331-334 (2008).

65. William G. H. Abbott, Peter Tsai, Euphemia Leung, Alex Trevarton, Malakai Ofanoa, John Hornell, Edward J. Gane, Stephen R. Munn, and Allen G. Rodrigo. Associations between HLA Class I Alleles and Escape Mutations in the Hepatitis B Virus Core Gene in New Zealand-Resident Tongans *Journal of Virology*, January 2010, p. 621-629, Vol. 84, No. 1.
66. Diepstra A, Niens M, Vellenga E, van Imhoff GW, Nolte IM, Schaapveld M, van der Steege G, van den Berg A, Kibbelaar RE, te Meerman GJ, Poppema S. Association with HLA class I in Epstein-Barr-virus-positive and with HLA class III in Epstein-Barr-virus-negative Hodgkin's lymphoma. *Lancet*. 2005 Jun 25-Jul 1;365(9478):2216-24.
67. De Jager P. L., Simon K. C., Munger K. L., Rioux J. D., Hafler D. A., and A. Ascherio. Integrating risk factors: HLA-DRB1*1501 and Epstein-Barr virus in multiple sclerosis *Neurology* March 25, 2008 70:1113-1118; published ahead of print February 13, 2008.
68. Paul J. Farrell . Role for HLA in susceptibility to infectious mononucleosis . *J Clin Invest*. 2007;117(10).
69. Marijke Niens, Ruth F. Jarrett, Bouke Hepkema, Ilja M. Nolte, Arjan Diepstra, Mathieu Platfeel, Niels Kouprie, Craig P. Delury, Alice Gallagher, Lydia Visser, Sibrand Poppema, Gerard J. te Meerman, and Anke van den Berg HLA-A*02 is associated with a reduced risk and HLA-A*01 with an increased risk of developing EBV+ Hodgkin lymphoma. *Blood*, 1 November 2007, Vol. 110, No. 9, pp. 3310-3315.
70. Contu L., Carcassi C., Orrù S., Mulargia M., Arras M, Boero R., Gessa S., Loizedd A.L. HLA-B35 frequency variations correlate with malaria infection in Sardinia. *Tissue Antigens* .Volume 52, Issue 5, pages 452-461.
71. Osafo-Addo AD, Koram KA, Oduro AR, Wilson M, Hodgson A, Rogers WO. HLA-DRB1*04 allele is associated with severe malaria in northern Ghana. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Feb;78(2):251-5.
72. Hananantachai H, Patarapotikul J, Ohashi J, Naka I, Looareesuwan S, Tokunaga K. Polymorphisms of the HLA-B and HLA-DRB1 genes in Thai malaria patients. *Jpn J Infect Dis*. 2005 Feb;58(1):25-8.
73. Соколов В. Н, Харламова Ф.С. Менингококковая инфекция у детей практика педиатрии 2009 medi.ru/doc/j0107126.htm
74. Lipsitch M, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome *Science* 300, 1966 (2003).
75. Stanevicha V, Eglite J, Zavadska D., Sochnevs A, Shantere R., Gardovska D. HLA class II DR and DQ genotypes and haplotypes associated with rheumatic fever among a clinically homogeneous patient population of Latvian children. *Journal Arthritis Research & Therapy*, 10.07.2007.,9:
76. Chang LY, Chang IS, Chen WJ, Huang YC, Chen GW, Shih SR, Juang JL, Shih HM, Hsiung CA, Lin TY, Huang LM. "HLA-A33 is associated with susceptibility to enterovirus 71 infection". *Pediatrics* 2008. Dec;122 (6):1271-6.
77. Alves-Leon SV, Veluttini-Pimentel ML, Gouveia ME, Malfetano FR, Gaspareto EL, Alvarenga MP, Frugulhetti I, Quirico-Santos T. Acute disseminated encephalomyelitis: clinical features, HLA DRB1*1501, HLA DRB1*1503, HLA DQA1*0102, HLA DQB1*0602, and HLA DPA1*0301 allelic association study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009 Sep;67(3A):643-51.
78. Zeltiņa I, Eglīte E, Rozentale B, Sočņevs A. HLA II klases gēnu pētījumi Ērcu encefalīta slimniekiem. 2007. 29.martā Rīgas Stradiņa universitāte. *Zinātniskie Raksti*, 2005; 6-9. Lpp.
79. Lebon P., Ponsot G., Gony J., Hors J. HLA antigens in acute measles encephalitis. *Tissue Antigens*, Volume 27, Issue 2, pages 75-77, February 2008.

80. Singh R, Kaul R, Kaul A, Khan K. A comparative review of HLA associations with hepatitis B and C viral infections across global populations. *World J Gastroenterol*. 2007 Mar 28;13(12):1770-87.
81. Simanis R, Eglite J, Lejniece S, Chernevska G, Kovalova Z, Gardovska D, Jeruma A, Kuze V, Viksna L, Sochnevs A. Natural clearance of hepatitis C virus in Hemophilia patients. Lithuania, "Medicinos teorija ir praktika", *Medicina (Kaunas)* 2008. 44(1), pp 15-21.
82. Mosaad YM, Farag RE, Arafa MM, Eletreby S, El-Alfy HA, Eldeek BS, Tawhid ZM. Association of human leucocyte antigen Class I (HLA-A and HLA-B) with chronic hepatitis C virus infection in Egyptian patients. *Scand J Immunol*. 2010 Dec;72(6):548-53.
83. Ksiasa L, Ayed-Jendoubi S, Sfar I, Gorgi Y, Najjar HA, Abdallah TB, Ayed K. Clearance and persistence of hepatitis C virus in a Tunisian population: association with HLA class I and class II. *Viral Immunol*. 2007 Summer;20(2):312-9.
84. Kim AY, Kuntzen T, Timm J, Nolan BE, Baca MA, Reyor LL, Berical AC, Feller AJ, Johnson KL, Wiesch JS, Robbins GK, Chung RT, Walker BD, Carrington M, Allen TM, Lauer GM. Spontaneous Control of HCV Is Associated With Expression of HLA-B*57 and Preservation of Targeted Epitopes. *Gastroenterology*. 2011 Feb;140(2):686-696.
85. McKiernan SM, Hagan R, Curry M, McDonald GS, Kelly A, Nolan N, Walsh A, Hegarty J, Lawlor E, Kelleher D. Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance, originating from a single source. *Hepatology*. 2004 Jul;40(1):108-14.
86. Leslie, A., Matthews, P. C., Listgarten, J., Carlson, J. M., Kadie, C., Ndung'u, T., Brander, C., Coovadia, H., Walker, B. D., Heckerman, D., Goulder, P. J. R. (2010). Additive Contribution of HLA Class I Alleles in the Immune Control of HIV-1 Infection. *J. Virol*. 84: 9879-9888.
87. Chapel H., Haeney M., Misbah S., Snowden N. "Essential Clinical Immunology" 5 -th edition publishing Blackwell 2006. 251-271.pp
88. Gallo RC & Montagnier L. (2002) Historical essay. Prospects for the Future. *Science* 298(5599): 1730-1 (29 November). PMID 12459577
89. Gallo RC, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. *New Engl J Med* 2003; 349: 2283-5.
90. Poiesz et al., "Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sézary T-cell leukaemia" *Nature* 294, 268 - 271 (19 November 1981).
91. Delves Peter J., Martin Seamus J., Burton Dennis R., Roitt Ivan M. "Roitt's Essential Immunology" eleventh edition, publishing Blackwell 2008. 321.pp
92. Delves Peter J., Martin Seamus J., Burton Dennis R., Roitt Ivan M. "Roitt's Essential Immunology" eleventh edition, publishing Blackwell 2008. 324-332.pp.
93. Liu J., Bartsaghi A., Borgnia M.J., Sapiro G., Subramaniam S. «Molecular architecture of native HIV-1 gp120 trimers» *Nature*. 2008 Sep 4;455(7209):109-13. Epub 2008 Jul 30
94. Pancera M., Majeed S., Ban Y.-E. A., Chen L., Huang C.-c., Kong L., Kwon Y.D., Stuckey J., Zhou T., Robinson J.E., Schief W.R., Sodroski J., Wyatt R., and Kwong P.D. «Structure of HIV-1 gp120 with gp41-interactive region reveals layered envelope architecture and basis of conformational mobility» *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan 19;107(3):1166-71.
95. Watts J.M., Dang K.K., Gorelick R.J., Leonard C.W., Bess J.W. Jr, Swanstrom R., Burch C.L., Weeks K.M. "Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome" *Nature*. 2009 Aug 6;460(7256):711-6
96. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Jameson L, and Loscalzo J. Featuring the complete contents of Harrison's Principles of Internal Medicine, 17e. Chapter 182 Human Immunodeficiency Virus

- Disease: AIDS and Related Disorders 01/25/10: Subclinical JC Virus Reactivation in Patients Treated with Natalizuma.
97. Moir S., Chun T-W, and Fauci A.S. Immunology and pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus infection. Sexually transmitted diseases, 4-th edition, King Holmes et.al. Medical, 2008. 341.pp
 98. Montagnier L, Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, (1983). "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)". Science 220 (4599): 868–871.
 99. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC (1984). "Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS". Science 224 (4648): 497–500.
 100. Sheng-Yung P. Chang, Barbara H. Bowman, Judith B. Weiss, Rebeca E. Garcia & Thomas J. White (1993). "The origin of HIV-1 isolate HTLV-IIIB". Nature 363 (6428): 466–469.
 101. [http://www.niaid.nih.gov/National institutes of health USA](http://www.niaid.nih.gov/National%20institutes%20of%20health%20USA) <http://www.aegis.gov>
 102. <http://noah.cuny.edu/aids/> NOAH (New York Online Access to Health)
 103. <http://galen.library.uesf.edu/aids/> NASCP National AIDS and STDs Control Programme
 104. John G. Bartlett, M.D. Joel E. Gallant, M.D., M.P.H. 2002-2003 Medical Management of HIV Infection. Baltimore, Maryland, 2002;1-429.
 105. www.AIDS.net.lv.
 106. Sade A, M.G.Eliopulos, R.C. Moellering. The Sanford Guide To HIV/AIDS Therapy 2006-2007 - 15 Edition, - USA, 2006;1-176 .
 107. Diane V. Havlir. Preventing opportunistic infection in the HAART Era. // HIV Journal , 1999.; 5,:60-67.
 108. Dworkin M., Hansosn D., Jones J. The risk of Pneumocystis Carinii pneumonia and disseminated non-tuberculosis mycobacteriosis after an antiretroviral therapy associated increase in the CD4+T lymphocyte count. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 11. 1999.abstr. 692.
 109. Casado JL., Arrizabalaga J., Salas A. Long-term of cytomegalovirus retinitis in patients receiving HAART: a five-year, prospective, multicenter study. 8th European conference on clinical aspects and treatment of HIV-infection. Athens, 28-31 oct.2001, abstr. P282.
 110. Jean K. Fleischman. CD4:CD8 ration may predict HIV coinfection in patients with tuberculosis. // AIDS Patients Care STD, 2000; 14: 79-83.
 111. Bonnet M.,Pinoges L.L.P, Varaine F.F.V. Tuberculosis after HAART initiation in HIV – positive patients from five countries with high tuberculosis burder. // AIDS, 2006; 20:1275-1279.
 112. Mazjānis I., Tirāns E.. Infekciju slimības. 2. izdevums – rokasgrāmata – 2006., Nacionālais apgāds, Latvija;1-1006 .
 113. The Sanford Guide To HIV/AIDS Therapy 2006-2007 - 15 Edition, A.Sade, M.G.Eliopulos, R.C. Moellering - USA, 2006;1-176 .
 114. Guide to management of HIV resistance, antiretrovirals pharmacokinetics and viral hepatitis in HIV infected subjects 2006 – sixth edition , M.Shapiro, B. Clotet, L.Menender-Arias -Spain ;1-440.
 115. Joncheere K. et al. "Evaluation of access to HIV/AIDS treatment and care in Latvia", WHO and UNODC (May 2009). Online: [www.unodc.org/documents/ balticstates/ /Library/Other/ Report_ART_Latvia.pdf](http://www.unodc.org/documents/balticstates/Library/Other/Report_ART_Latvia.pdf). 6. European Centre for Disease Prevention and

- Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2008. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009).
116. HIV ārstēšanas vadlīnijas. Valsts aģentūra "Latvijas infektoloģijas centrs". 2006. Latvija; 1-18.
 117. <http://www.zva.gov.lv>: Zāļu reģistrs. Pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai.) V/A Latvijas infektoloģijas centrs „ HIV infekcijas ārstēšanas vadlīnija 2009.g. PVO HIV/AIDS protocols on treatment and care European Region (2007, atsevišķas daļas pārskatītas 2008.) WHO clinical protocol 1 Patients evaluation and Antiretroviral treatment of Adults and Adolescents.
 118. Malhotra U., Berrey MM., Huang Y. Effect of combination antiretroviral therapy on T-cell immunity in acute human immunodeficiency virus type 1 infection. // Journal of Infectious Diseases, 2000; 181(1):121-131.
 119. Editors Chaisson R.E., Bishai W.R. HIV Clinical Management. 5th ed., 1999, p.1-34.
 120. Dewar, R.L. et al. 1994. Application of branched DNA signal amplification to monitor human immunodeficiency virus type 1 burden in human plasma. J. Infect. Dis. 170:1172-1179. [Medline]
 121. Erlich H, Bugawan T, Begovich A, Scharf S, Griffith R, Saiki R, Higuchi R, Walsh PS: HLA-DR, DQ and DT typing using PCR amplification and immobilized probes. Eu J of Immunogen 1991, 18:33-35.
 122. Walsh PS, Erlich H, Higuchi R: Preferential PCR amplification of alleles: mechanisms and solutions. PCR Methods and Applications. 1992; 1:241-250.
 123. Limfocītu subpopulāciju CD4, CD8 noteikšana Nagel et al., 1981; Пинегин и др., 1995.
 124. Human Genome Sequencing Consortium Initial sequencing and analysis of the human genome www.ncbi.nlm.nih.gov
 125. Avoti no interneta: DOS StatCalc. (Excoffier et al., 2005)
 126. Avoti no interneta ARLEQUIN 3.11 datorprogramma; <http://lgb.unige.ch/arlequin/>
 127. Singh R, Kaul R, Kaul A, Khan KA comparative review of HLA associations with hepatitis B and C viral infections across global populations. World J Gastroenterology. 2007 Mar 28;13(12):1770-87.)
 128. Witter K, Zahn R, Volgger A, Reininger AJ. HLA-DQB1*0404, a novel DQB1-allele detected in a volunteer blood platelet donor typed for HLA. Tissue Antigens. 2010 Sep;76(3):256-8.
 129. Morrison BA, Ucisik-Akkaya E, Flores H, Alaez C, Gorodezky C, Dorak MT. Multiple sclerosis risk markers in HLA-DRA, HLA-C, and IFNG genes are associated with sex-specific childhood leukemia risk. Autoimmunity. 2010 Dec;43(8):690-7.
 130. Shankarkumar, U Phd; Pawar, A Phd; Prabu, G Msc; Ghosh, K MD Role of HLA Class I (HLA-A, B) and HLA Class II (HLA-DRB, DQB) in HIV-1 Patients With and Without Pulmonary Tuberculosis JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: August 2009 - Volume 51 - Issue 5 - pp 640-641.
 131. April L. Ferre, Peter W. Hunt, Delandy H. McConnell, Megan M. Morris, Juan C. Garcia, Richard B. Pollard, Hal F. Yee Jr., Jeffrey N. Martin, Steven G. Deeks, and Barbara L. Shacklett. HIV Controllers with HLA-DRB1*13 and HLA-DQB1*06 Alleles Have Strong, Polyfunctional Mucosal CD4+ T-Cell Responses. Journal of Virology, November 2010, p. 11020-11029, Vol. 84, No. 21.
 132. Habegger de Sorrentino A, López R, Motta P, Marinic K, Sorrentino A, Iliovich E, Rubio AE, Quarleri J, Salomón H. HLA class II involvement in HIV-associated Toxoplasmic encephalitis development. Clin Immunol. 2005 May;115(2):133-7.

133. Xia Huang, Hua Ling, Wei Mao, Xianbin Ding, Quanhua Zhou², Mei Han², Fang Wang³, Lei Cheng³ and Hongyan Xiong. Association of HLA-A, B, DRB1 alleles and haplotypes with HIV-1 infection in Chongqing, China. *BMC Infectious Diseases* 2009, **9**:201.
134. Motta P., Marinic K., Sorrontio A., Lopez R. Association of HLA -DQ and HLA -DR alleles with susceptibility or resistance to HIV-1 infection among the population of Chago Province, Argentina; *Medicine (B Aires)*, 2002;62(3):245-248.
135. Ndung'u T, Gaseitsiwe S, Sepako E, Doualla-Bell F, Peter T, Kim S, *et al.* Major histocompatibility complex class II (HLA-DRB and -DQB) allele frequencies in Botswana: association with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; **12**:1020-1028.
136. Tang J, Penman-Aguilar A, Lobashevsky E, Allen S, Kaslow RA. HLA-DRB1 and -DQB1 alleles and haplotypes in Zambian couples and their associations with heterosexual transmission of HIV type 1. *J Infect Dis* 2004; **189**:1696-1704.
137. Willberg CB, Garrison KE, Jones RB, Meiklejohn DJ, Spotts G, *et al.* (2010) Rapid Progressing Allele HLA-B35 P_x Restricted Anti-HIV-1 CD8⁺ T Cells Recognize Vestigial CTL Epitopes. *PLoS ONE* 5(4):e10249. doi:10.1371/journal.
138. Skrablin PS, Richter R, Brixner V, Seifried E, Seidl C. The novel allele HLA-DQB1*0636 of Caucasian origin has a unique amino acid exchange at position 186 of the beta 2 region. *Tissue Antigens*. 2010 Jul;76(1):72-4. Epub 2010 Mar 11.
139. McFarland BJ, Beeson C. Binding interactions between peptides and proteins of the class II major histocompatibility complex. *Med Res Rev* 2002; **22**:168-203.
140. Elamin N. E, Bade-Doeding C. R. Polymorphism between HLA-A*0301 and A*0302 located outside the pocket F alters the P_Q peptide motif. *Tissue Antigens, Tissue Antigens*. Volume 76, Issue 6, pages 487-490, December 2010.
141. Pool J. E., Hellmann, I., Jensen J. D., and Nielsen R. Population genetic inference from genomic sequence variation. *Genome Res.* (2010) **20**, 291-300
142. Gandhi G, Girgila PS, Aggarwal RK, Buttar BS (2010) Propensity for DNA Damage in Psoriasis Patients Genotyped for Two Candidate Genes. *J Carcinogene Mutagene* 1:112. doi:10.4172/2157-2518.1000112.
143. Bondinas GP, Moustakas AK, Papadopoulos GK. The spectrum of HLA-DQ and HLA-DR alleles, 2006: a listing correlating sequence and structure with function. *Immunogenetics* 2007; **59**:539-553.
144. Hogg RS., Yip B., Chan KJ. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. // *JAMA*, 2001; **286**(20): 2568-2577.
145. Oleksyk T K, Shrestha S, Truelove A L, Goedert J J, Donfield S M, Phair J, Mehta S, J O'Brien S and Smith M W. Extended IL10 haplotypes and their association with HIV progression to AIDS. Extended IL10 haplotypes. *Genes and Immunity* **10**, 309-322 (June 2009)
146. Sterling TR., Vlahov D., Astemborski J. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. // *New England Journal of Medicine*, 2001; **344**(10): 720-725.
147. Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S: Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, **43**:42-46.
148. Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L. Short term effects of temperature on risk of myocardial infarction in England and Wales: time series regression

- analysis of the Myocardial Ischemia National Audit Project (MINAP) registry . *BMJ* 2010; 341:c3823
149. O'Brien M.E. Gastrointestinal Problems Often Halt HAART // *J AIDS*, 2003.- V34.- P.407-414.
 150. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, Funk MJ, Geskus RB, Gill J, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009 Apr 18; 373(9672):1352-63. Epub 2009 Apr 8.
 151. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, et al Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002 Jul 13; 360(9327):119-29.
 152. Celia K. S. Chui, Zabrina L. Brumme, , Chanson J. Brumme, Benita Yip, Elizabeth J. Phillips, Julio S. G. Montaner, and P. Richard Harrigan. A Simple Screening Approach to Reduce B*5701- Associated Abacavir Hypersensitivity on the Basis of Sequence Variation in HIV Reverse Transcriptase. *HIV/AIDS • CID* 2007;44 (1 June) • 1503
 153. Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with abacavir therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:902. <http://amedeo.com>.
 154. Likanonsakul S, Rattanatham T, Feangvad S, Uttayamakul S, Prasithsirikul W, Tunthanathip P, Nakayama EE, Shioda THLA-Cw*04 allele associated with nevirapine-induced rash in HIV-infected Thai patients. *AIDS Res Ther*.2009Oct 21;6:22).
 155. April L. Ferre, Peter W. Hunt, Delandy H. McConnell, Megan M. Morris, Juan C. Garcia, Richard B. Pollard, Hal F. Yee Jr.,5 Jeffrey N. Martin, Steven G. Deeks, and Barbara L. Shacklett. HIV Controllers with HLA-DRB1*13 and HLA-DQB1*06 Alleles Have Strong, Polyfunctional Mucosal CD4+ T-Cell Responses. *Journal of Virology*, November 2010, p. 11020-11029, Vol. 84, No. 21.
 156. Kim, Seung-Hyun; Ye, Young-Min; Palikhe, Nami Shrestha; Kim, Jeong-Eun; Park, Hae-Sim Genetic and ethnic risk factors associated with drug hypersensitivity. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*: August 2010 - Volume 10 - Issue 4 - p 280-290
 157. Crawford DC., Nickerson DA. Definition and clinical importance of haplotypes. *Annu. Rev. Med.* 2005. 56:303-20.

11. NODAĻA. PIELIKUMI

1. pielikums

HLA nomenklatūra 01. janvāris 2011

HLA-DRA	HLA-DRB1	HLA-DRB2-9	HLA-DQA1	HLA-DQB1	HLA-DPA1	HLA-DPB1
DRA*01:01	DRB1*01:01:01	DRB2*01:01	DQA1*01:01:01	DQB1*05:01:01	DPA1*01:03:01	DPB1*01:01:01
DRA*01:02:01	DRB1*01:01:02	DRB3*01:01:02:01	DQA1*01:01:02	DQB1*05:01:02	DPA1*01:03:02	DPB1*01:01:02
DRA*01:02:02	DRB1*01:01:03	DRB3*01:01:02:02	DQA1*01:02:01	DQB1*05:01:03	DPA1*01:03:03	DPB1*01:01:03
	DRB1*01:01:04	DRB3*01:01:03	DQA1*01:02:02	DQB1*05:02:01	DPA1*01:03:04	DPB1*02:01:02
	DRB1*01:01:05	DRB3*01:01:04	DQA1*01:02:03	DQB1*05:02:02	DPA1*01:04	DPB1*02:01:03
	DRB1*01:01:06	DRB3*01:01:05	DQA1*01:02:04	DQB1*05:02:03	DPA1*01:05	DPB1*02:01:04
	DRB1*01:01:07	DRB3*01:02	DQA1*01:03	DQB1*05:03:01	DPA1*01:06:01	DPB1*02:01:05
	DRB1*01:01:08	DRB3*01:03	DQA1*01:04:01	DQB1*05:03:02	DPA1*01:06:02	DPB1*02:01:06
	DRB1*01:01:09	DRB3*01:04	DQA1*01:04:02	DQB1*05:03:03	DPA1*01:07	DPB1*02:01:07
	DRB1*01:01:10	DRB3*01:05	DQA1*01:05	DQB1*05:03:04	DPA1*01:08	DPB1*02:02
	DRB1*01:01:11	DRB3*01:06	DQA1*01:06	DQB1*05:04	DPA1*01:09	DPB1*03:01:01
	DRB1*01:01:12	DRB3*01:07	DQA1*01:07	DQB1*05:05	DPA1*01:10	DPB1*03:01:02
	DRB1*01:01:13	DRB3*01:08	DQA1*02:01	DQB1*05:06	DPA1*02:01:01	DPB1*04:01:01
	DRB1*01:01:14	DRB3*01:09	DQA1*03:01:01	DQB1*05:07	DPA1*02:01:02	DPB1*04:01:02
	DRB1*01:01:15	DRB3*01:10	DQA1*03:02	DQB1*05:08	DPA1*02:01:03	DPB1*04:02
	DRB1*01:01:16	DRB3*01:11	DQA1*03:03	DQB1*05:09	DPA1*02:01:04	DPB1*05:01:01
	DRB1*01:01:17	DRB3*01:12	DQA1*04:01:01	DQB1*05:10	DPA1*02:01:05	DPB1*05:01:02
	DRB1*01:01:18	DRB3*01:13	DQA1*04:01:02	DQB1*05:11	DPA1*02:01:06	DPB1*06:01
	DRB1*01:02:01	DRB3*01:14	DQA1*04:02	DQB1*02:01:01	DPA1*02:01:07	DPB1*08:01
	DRB1*01:02:02	DRB3*02:01	DQA1*04:03N	DQB1*02:01:02	DPA1*02:02:01	DPB1*09:01
	DRB1*01:02:03	DRB3*02:02:01	DQA1*04:04	DQB1*02:01:03	DPA1*02:02:02	DPB1*100:01
	DRB1*01:02:04	DRB3*02:02:02	DQA1*05:01:01	DQB1*02:01:04	DPA1*02:02:03	DPB1*101:01
	DRB1*01:02:05	DRB3*02:02:03	DQA1*05:01:02	DQB1*02:02	DPA1*02:03	DPB1*102:01
	DRB1*01:03	DRB3*02:02:04	DQA1*05:02	DQB1*02:03	DPA1*02:04	DPB1*103:01
	DRB1*01:04	DRB3*02:02:05	DQA1*05:03	DQB1*02:04	DPA1*03:01	DPB1*104:01
	DRB1*01:05	DRB3*02:03	DQA1*05:04	DQB1*02:05	DPA1*03:02	DPB1*105:01
	DRB1*01:06	DRB3*02:04	DQA1*05:05	DQB1*02:06	DPA1*03:03	DPB1*106:01
	DRB1*01:07	DRB3*02:05	DQA1*05:06	DQB1*03:01:01	DPA1*04:01	DPB1*107:01
	DRB1*01:08	DRB3*02:06	DQA1*05:07	DQB1*03:01:02		DPB1*108:01
	DRB1*01:09	DRB3*02:07	DQA1*05:08	DQB1*03:01:03		DPB1*109:01
	DRB1*01:10	DRB3*02:08	DQA1*05:09	DQB1*03:01:04		DPB1*10:01
	DRB1*01:11	DRB3*02:09	DQA1*05:10	DQB1*03:01:05		DPB1*110:01
	DRB1*01:12	DRB3*02:10	DQA1*06:01:01	DQB1*03:01:06		DPB1*111:01
	DRB1*01:13	DRB3*02:11	DQA1*06:01:02	DQB1*03:02:01		DPB1*112:01
	DRB1*01:14	DRB3*02:12	DQA1*06:02	DQB1*03:02:02		DPB1*113:01
	DRB1*01:15	DRB3*02:13		DQB1*03:02:03		DPB1*114:01
	DRB1*01:16	DRB3*02:14		DQB1*03:02:04		DPB1*115:01
	DRB1*01:17	DRB3*02:15		DQB1*03:02:05		DPB1*116:01

HLA nomenklatūra 01. janvāris 2011

HLA-DRA	HLA-DRB1	HLA-DRB2-9	HLA-DQA1	HLA-DQB1	HLA-DPA1	HLA-DPB1
	DRB1*01:18	DRB3*02:16		DQB1*03:03:02		DPB1*117:01
	DRB1*01:19	DRB3*02:17		DQB1*03:03:03		DPB1*118:01
	DRB1*01:20	DRB3*02:18		DQB1*03:04		DPB1*119:01
	DRB1*01:21	DRB3*02:19		DQB1*03:05:01		DPB1*11:01:01
	DRB1*01:22	DRB3*02:20		DQB1*03:05:02		DPB1*11:01:02
	DRB1*01:23	DRB3*02:21		DQB1*03:05:03		DPB1*120:01N
	DRB1*01:24	DRB3*02:22		DQB1*03:05:04		DPB1*121:01
	DRB1*01:25	DRB3*02:23		DQB1*03:06		DPB1*122:01
	DRB1*01:26	DRB3*02:24		DQB1*03:07		DPB1*123:01
	DRB1*01:27	DRB3*02:25		DQB1*03:08		DPB1*124:01
	DRB1*01:28	DRB3*03:01:01		DQB1*03:09		DPB1*125:01
	DRB1*01:29	DRB3*03:01:02		DQB1*03:10		DPB1*126:01

HLA-DMA	HLA-DMB	HLA-DOA	HLA-DOB
DMA*01:01	DMB*01:01	DOA*01:01:01	DOB*01:01:01:01
DMA*01:02	DMB*01:02	DOA*01:01:02:01	DOB*01:01:01:02
DMA*01:03	DMB*01:03	DOA*01:01:02:02	DOB*01:01:02
DMA*01:04	DMB*01:04	DOA*01:01:02:03	DOB*01:01:03
	DMB*01:05	DOA*01:01:03	DOB*01:02:01
	DMB*01:06	DOA*01:01:04:01	DOB*01:02:02
	DMB*01:07	DOA*01:01:04:02	DOB*01:03
		DOA*01:01:05	DOB*01:04:01:01
		DOA*01:01:06	DOB*01:04:01:02
		DOA*01:02	
		DOA*01:03	
		DOA*01:04N	

Autoimūnās slimības un HLA

Slimības	HLA-specifiskums	Avoti
Reimatoīdais artrīts	DRB1*0101; HLA-B27 DRB1*0401; DRB1*0404; DRB1*03; HLA DRB1*13	Ann W Morgan, et al. 2010.; Van der Woude Diane, 2010; Lundstrom E, et al. 2009; Gonzalez A., et al. 2008; Lee HS, Lee AT., et al. 2008; Carol Eustice, et al., 2007; Irigoyen P, Lee AT, et al., 2005; Reviron D., et al. 2001; Snijders A, et al. 2001
Ankilozējošais spondilīts	DRB1*0101;	Brown MA, et al., 2009;
Krona slimība, čūlainais kolīts	DRB1*0101;	Silverberg M.S., et al., 2006
Celiakija	DRB1*0301;DQ2/DQ8	Lars-Egil Fallang, et al, 2009;
I tipa cukura diabēts	DRB1*03; DRB1*04; DRB1*2 (15,16); DR B1*5 (11,12); DQB1*0636; DQB1*0404; DQA10102;	Hinks, A., Martin. 2010; Skrablin PS, 2010; Witter K, Zahn R,2010; M. Desai, A. Clark., et al. 2008; Van der Slik A R; et al ;2007. Alves-Leon SV, 2009 Schipper R.F., et al. 2001;
Sistēmiskā sarkanā vilkēde (SSV)	DRB1*03; DRB1*1501; DRB1*5 (11,12); DQA1*0301; DQB1*0302	Jacobi AM, 2010; Morrison BA,2010
Autoimūnais hepatīts	DRB1*03; DRB1*04	Goldberg AC, et al.,2001;
Primārā biliārā ciroze	DRB1*03; DQ β chain 1(rs2856683 CC and CA) rgenotypes; DRB1*0801;	Gideon M. Hirschfield, 2009.; Mullarkey M.E., et al., 2005; Kanzler S, et al. 2001; Ruiz del Prado M.Y et al., 2001
Greivsa slimība	DRB1*03; DRB1*04	Maciel L.M., et al.2001; Philippou G., et al., 2001; Philippou G., et al., 2001; Meloni GF, et al. 2001
<i>Pemphigus vulgaris</i>	DRB1*04	Veldman C., et al. 2003
Multiorgānu bojājumi	DRB1*04	Betterle C, Zanchetta R., 2003
Alopēcija	DRB1*04	Akar A., et al. 2002;

HLA asociācijas ar infekcijām

Slimības	HLA-specifiskums	Avoti
Plasmodium falciparum malaria	DRB1*04; B27; B35; B46, B56; DRB1*1001	Osafo-Addo AD,2008. L. Contu, C. Carcassi. 2008. Hananantachai H,2005.
Vīrushepatīts C	B57; B12, B13, B17; B40; DRB1*15; DRB1*08;	Kim AY, Kuntzen T.2011. Mosaad YM, Farag RE,2010. Ksiala L, Ayed-Jendoubi S. 2007
Vīrushepatīts B	DRB1*05(11;12); DQB1*0301; DRB1*15; DRB1*13; DQA1 *0501, DQB1 *0301; DRB1 *1102; B*5602; DR13(protectīve)	William G. H. Abbott, 2010; Kankonkar1 S. 2008; Singh R, Kaul R, 2007.
Ērču encefalīts (Smagas gaitas meningoencefalomielīts)	DQA1*0401, DQB*040; DRB1*08 DQB1*0302 DRB1*05, DQB 1*0301, DQB1*0301	P. Lebon, 2008; Habegger de Sorrentino A, 2005;
Epšteina-Barra vīrusa	DRB* 1501; DPB1*0301; B8- A*02; A*01 ; B*2705;	P. L. De Jager,2008; Paul J. Farrell .2007; Marijke Niens, 2007 Diepstra A, Niens M. 2005.
Hodgkin lymphoma un lepra,	DRB1*11; DOB1*0201; DRB1*0401; DR3; DRB1 *10; DRB1*1406	R. Lavado-Valenzuela 2011; Borrás SG,2008; P R Vanderborght2007;
Tuberkuloze	B*51; DQB1*030103; DQB*060102; DRB1*040301; DRB1*090102; DRB1*140103; DQB1*050201; DRB1 *1501; DQB1*0601;	Shankarkumar, U 2009; Ruangrong Cheepsattayakorn 2009; Vijaya Lakshmi2006
HIV/AIDS	B*57; B35; A*7401- B*5703; DQB1*050201 DQB*060102; DRB1*060101 DRB1*15; DRB1*0101, DRB1*0401; DRB1*13; DQB1*06; DRB1*07; DRB1*03; DQB1*0501 (S) DQB1*0302	Willberg CB,2010; Leslie, A.,2010; April L. Ferre2010; Shankarkumar, U2009; Xia Huang, 2009;

HLA-DRB1 aleļu kombinācijas sastopamība Kopējā HIV/AIDS grupā (N=1180; n=2012 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombināciju skaits)

DRB1* & DRB1*	Kopējā HIV/AIDS grupa n=2012	Kopējā HIV/AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
01/01	191	0.09	56	0.08	0.40	0.000
01/02	62	0.03	22	0.03	0.38	0.000
01/03	52	0.03	8	0.01	0.95	0.896
01/04	34	0.02	14	0.02	0.34	0.000
01/05	74	0.04	26	0.04	0.38	0.000
01/06	70	0.04	20	0.03	0.48	0.005
01/07	58	0.03	8	0.01	1.07	0.868
01/08	22	0.01	8	0.01	0.39	0.029
02/02	315	0.16	75	0.12	0.48	0.000
02/03	46	0.02	5	0.01	1.36	0.516
02/04	46	0.02	32	0.05	0.18	0.000
02/05	116	0.06	20	0.03	0.83	0.480
02/06	52	0.03	14	0.02	0.52	0.356
02/07	42	0.02	6	0.01	1.03	0.952
02/08	16	0.01	8	0.01	0.28	0.007
03/03	125	0.06	33	0.05	0.50	0.001
03/05	46	0.02	18	0.03	0.35	0.000
03/06	36	0.02	2	0.001	2.69	0.116
04/04	90	0.04	38	0.05	0.29	0.000
04/05	18	0.01	20	0.03	0.12	0.000
05/05	190	0.09	82	0.12	0.21	0.000
05/06	10	0.01	12	0.02	0.11	0.000
05/07	34	0.02	14	0.02	0.34	0.000
05/08	16	0.01	6	0.01	0.38	0.005
06/06	128	0.06	66	0.09	0.20	0.000
07/07	84	0.04	18	0.03	0.66	0.126
08/08	39	0.02	16	0.03	0.34	0.000

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- kombināciju skaits; N-pacientu skaits.

HLA-DRB1 alēļu kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem Hetero/sek. grupā (N=577; n=1408 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombināciju skaits)

DRB1* & DRB1*	Hetero/sek. grupa n=1408	Hetero/sek. grupa gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
01/01	90	0.06	56	0.08	0.78	0,150
01/02	28	0.02	22	0.03	0.62	0,093
01/03	18	0.01	8	0.01	1.11	0,812
01/04	24	0.02	14	0.02	0.84	0,607
01/05	40	0.03	26	0.04	0.75	0,258
01/06	32	0.02	20	0.03	0.78	0,392
01/07	18	0.01	8	0.01	1.11	0,812
01/08	12	0.01	8	0.01	0.73	0,500
02/02	133	0.09	75	0.11	0.86	0,315
02/03	12	0.01	5	0.01	1.18	0,755
02/04	48	0.03	32	0.05	0.73	0,172
02/05	54	0.04	20	0.03	1.34	0,270
02/06	16	0.01	14	0.02	0.56	0,107
02/07	22	0.02	6	0.01	1.81	0,192
02/08	8	0.01	8	0.01	0.49	0,145
03/03	74	0.05	33	0.05	1.11	0,633
03/05	40	0.03	18	0.03	1.09	0,753
04/04	73	0.05	38	0.06	0.94	0,768
04/05	36	0.03	20	0.03	0.88	0,656
05/05	215	0.15	82	0.12	1.34	0,034
05/06	18	0.01	12	0.02	0.73	0,408
05/07	52	0.04	14	0.02	1.86	0,039
05/08	14	0.01	6	0.01	1.15	0,778
06/06	90	0.06	66	0.09	0.65	0,010
07/07	80	0.06	18	0.03	2.26	0,002

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- kombināciju skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DRB1 alēļu kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem IVNL grupā (N=544; n=1823 kombinācijas skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombinācijas skaits)

DRB1* & DRB1*	IVNL grupa n=1823	IVNL grupa gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
01/01	161	0.09	56	0.08	1.09	0,606
01/02	54	0.03	22	0.03	0.92	0,743
01/03	46	0.02	8	0.01	2.19	0,037
01/04	30	0.02	14	0.02	0.80	0,497
01/05	58	0.03	26	0.04	0.83	0,444
01/06	58	0.03	20	0.03	1.09	0,739
01/07	52	0.03	8	0.01	2.48	0,014
01/08	18	0.01	8	0.01	0.84	0,689
02/02	266	0.14	75	0.11	1.39	0,018
02/03	38	0.02	5	0.01	2.89	0,020
02/04	34	0.02	32	0.05	0.39	0,000
02/05	92	0.05	20	0.03	1.77	0,022
02/06	46	0.02	14	0.02	1.24	0,485
02/07	40	0.02	6	0.01	2.54	0,028
02/08	16	0.01	8	0.01	0.75	0,504
03/03	102	0.06	33	0.05	1.17	0,444
03/05	38	0.02	18	0.03	0.79	0,410
03/06	32	0.02	2	0.00	6.10	0,004
04/04	79	0.04	38	0.05	0.77	0,198
04/05	32	0.02	20	0.03	0.59	0,068
05/05	151	0.08	82	0.12	0.66	0,004
05/06	7	0.00	12	0.02	0.22	0,000
05/07	30	0.02	14	0.02	0.80	0,497
05/08	8	0.00	6	0.01	0.50	0,156
06/06	109	0.06	66	0.10	0.60	0,001
07/07	75	0.04	18	0.03	1.59	0,080
08/08	29	0.02	16	0.02	0.68	0,209

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< - būtiskuma līmenis, n- kombināciju skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DRB1 alēju kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem Homo/sek. grupā (N=59; n=233 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombināciju skaits)

DRB1* & DRB1*	Homo/sek. grupa n=132	Homo/sek. grupa gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
01/01	19	0.08	56	0.08	0.99	0,984
01/02	6	0.03	22	0.03	0.79	0,623
01/03	2	0.01	8	0.01	0.73	0,512
01/04	2	0.01	14	0.02	0.41	0,184
01/05	16	0.07	26	0.04	1.86	0,053
01/06	4	0.02	20	0.03	0.58	0,318
01/07	6	0.03	8	0.01	2.23	0,132
02/02	22	0.09	75	0.11	0.85	0,511
02/03	6	0.03	5	0.01	3.58	0,036
02/04	4	0.02	32	0.05	0.36	0,044
02/05	14	0.06	20	0.03	2.12	0,032
02/06	6	0.03	14	0.02	1.26	0,635
02/07	4	0.02	6	0.01	1.97	0,233
03/03	15	0.06	33	0.05	1.36	0,342
03/06	2	0.01	2	0.001	2.95	0,269
04/04	9	0.04	38	0.05	0.68	0,310
04/05	3	0.01	20	0.03	0.43	0,167
05/05	24	0.10	82	0.12	0.84	0,484
05/07	10	0.04	14	0.02	2.14	0,064
05/08	2	0.01	6	0.01	0.98	0,668
06/06	16	0.07	12	0.02	4.12	0,000
07/07	15	0.06	18	0.03	2.54	0,007
08/08	2	0.01	16	0.02	0.36	0,124

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- kombināciju skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DRB1 alēļu kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem AIDS grupā (N=185; n=240 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombināciju skaits)

DRB1* & DRB1*	AIDS grupa n=240	AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
01/01	18	0.08	56	0.08	0.92	0.769
01/02	8	0.03	22	0.03	1.05	0.907
01/03	2	0.01	8	0.01	0.72	0.675
01/04	2	0.01	14	0.02	0.41	0.221
01/05	10	0.04	26	0.04	1.11	0.777
01/06	6	0.03	20	0.03	0.86	0.752
01/07	3	0.01	8	0.01	1.08	0.908
02/02	22	0.09	75	0.11	0.83	0.465
02/03	4	0.02	5	0.01	2.33	0.198
02/04	8	0.03	32	0.05	0.71	0.395
02/05	14	0.06	20	0.03	2.08	0.036
02/06	2	0.01	14	0.02	0.41	0.221
03/03	10	0.04	33	0.05	0.87	0.701
03/05	8	0.03	18	0.03	1.29	0.553
03/06	2	0.01	2	0.00	2.90	0.267
04/04	12	0.05	38	0.05	0.91	0.771
04/05	2	0.01	20	0.03	0.28	0.07
05/05	31	0.13	82	0.12	1.10	0.663
05/06	4	0.02	12	0.02	0.96	0.945
05/07	8	0.03	14	0.02	1.67	0.249
05/08	4	0.02	6	0.01	1.94	0.3
06/06	13	0.05	66	0.10	0.54	0.048
07/07	10	0.04	18	0.03	1.63	0.221

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- kombināciju skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DQA1 alēļu kombinācijas sastopamība Kopējā HIV/AIDS grupā (N=1180; n=980 kombinācijas skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombinācijas skaits)

DQA1* & DQA1*	Kopējā HIV/AIDS grupa n=980	Kopējā HIV/AIDS grupa gf	Kontrolgrup a n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
0101/0101	50	0.05	54	0.08	1.00	0.995
0101/0102	4	0.004	6	0.01	0.72	0.609
0101/0103	10	0.01	9	0.01	1.20	0.687
0101/0201	14	0.01	7	0.01	2.19	0.085
0101/0301	6	0.01	6	0.01	1.08	0.891
0101/0401	2	0.003	5	0.01	0.43	0.301
0101/0501	38	0.04	15	0.02	2.85	0.004
0101/0601	2	0.002	2	0.003	1.08	0.938
0102/0102	63	0.06	79	0.11	0.85	0.353
0102/0103	2	0.003	4	0.01	0.54	0.469
0102/0201	14	0.01	7	0.01	2.19	0.085
0102/0301	48	0.05	13	0.02	4.23	0.0009
0102/0401	2	0.003	4	0.01	0.54	0.469
0102/0501	40	0.04	25	0.06	1.78	0.026
0103/0103	33	0.03	34	0.05	1.05	0.839
0103/0201	2	0.003	2	0.003	1.08	0.938
0103/0301	2	0.003	2	0.003	1.08	0.938
0103/0501	42	0.04	5	0.01	9.65	0.000
0201/0201	44	0.04	49	0.07	0.97	0.882
0201/0501	20	0.02	12	0.02	1.83	0.089
0301/0201	7	0.01	6	0.01	1.26	0.674
0301/0301	50	0.05	52	0.07	1.04	0.838
0301/0501	14	0.01	11	0.02	1.38	0.423
0401/0401	9	0.01	17	0.02	0.57	0.166
0401/0501	14	0.01	4	0.01	3.85	0.011
0501/0501	97	0.10	94	0.14	1.14	0.413
0501/0601	2	0.003	2	0.003	1.08	0.938
0601/0601	2	0.003	9	0.01	0.24	0.05

gf- gena sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio);
p< - būtiskuma līmenis, n- kombinācijas skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DQA1 alēļu kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem Hetero/sek. grupā (N=577; n=1412 kombinācijas skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombinācijas skaits)

DQA1* & DQA1*	Hetero/sek. grupa n=1412	Hetero/sek. grupa gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrup a gf	OR	p<
0101/0101	29	0.02	54	0.08	1.56	0.064
0101/0102	2	0.001	6	0.01	0.93	0.929
0101/0103	2	0.001	9	0.01	0.62	0.535
0101/0201	4	0.003	7	0.01	1.60	0.450
0101/0301	6	0.004	6	0.01	2.83	0.062
0101/0401	2	0.001	5	0.01	1.12	0.895
0101/0501	26	0.02	15	0.02	5.29	0.000
0102/0102	25	0.02	79	0.11	0.87	0.565
0102/0201	2	0.001	7	0.01	0.80	0.776
0102/0301	16	0.01	13	0.02	3.60	0.003
0102/0501	14	0.01	25	0.04	1.60	0.169
0103/0103	9	0.01	34	0.05	0.73	0.406
0103/0201	2	0.001	2	0.003	2.80	0.283
0103/0501	14	0.01	5	0.01	8.22	0.000
0201/0201	15	0.01	49	0.07	0.84	0.579
0201/0501	8	0.01	12	0.02	1.89	0.163
0301/0301	16	0.01	52	0.08	0.85	0.579
0301/0501	2	0.001	11	0.02	0.50	0.365
0401/0401	4	0.003	17	0.02	0.65	0.441
0401/0501	4	0.003	4	0.005	2.82	0.128
0501/0501	38	0.03	94	0.14	1.15	0.499

gf- gena sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio);
p< - būtiskuma līmenis, n- kombinācijas skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DQA1 alēļu kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem IVNL grupā (N=544; n=1407 kombinācijas skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombinācijas skaits)

DQA1* & DQA1*	IVNL grupa n=1407	IVNL grupa gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
0101/0101	151	0.11	54	0.08	1.45	0.023
0101/0102	12	0.01	6	0.01	1.00	0.994
0101/0103	12	0.01	9	0.01	0.67	0.357
0101/0201	54	0.04	7	0.01	3.99	0.000
0101/0301	46	0.03	6	0.01	3.95	0.001
0101/0401	8	0.01	5	0.01	0.80	0.699
0101/0501	124	0.09	15	0.02	4.46	0.000
0101/0601	6	0.00	2	0.003	1.51	0.614
0102/0102	145	0.11	79	0.11	0.91	0.533
0102/0103	2	0.00	4	0.005	0.25	0.083
0102/0201	18	0.01	7	0.01	1.29	0.564
0102/0301	82	0.06	13	0.02	3.30	0.000
0102/0401	12	0.01	4	0.005	1.51	0.474
0102/0501	100	0.07	25	0.04	2.09	0.001
0103/0103	32	0.02	34	0.05	0.46	0.001
0103/0201	8	0.01	2	0.003	2.01	0.367
0103/0301	16	0.01	2	0.003	4.05	0.044
0103/0501	18	0.01	5	0.01	1.82	0.233
0201/0201	119	0.09	49	0.07	1.24	0.223
0201/0301	42	0.03	6	0.01	3.59	0.002
0201/0501	28	0.02	12	0.02	1.17	0.644
0301/0301	121	0.09	52	0.07	1.18	0.328
0301/0501	22	0.02	11	0.02	1.00	0.992
0401/0401	14	0.01	17	0.02	0.41	0.010
0401/0501	6	0.00	4	0.005	0.75	0.658
0501/0501	164	0.12	94	0.14	0.86	0.272
0501/0601	4	0.00	2	0.003	1.00	0.996
0601/0601	7	0.01	9	0.01	0.39	0.051

gf - gena sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio);
p< - būtiskuma līmenis, n- kombinācijas skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DQA1 alēļu kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem Homo/sek. grupā (N= 59 ; n=132 kombinācijas skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombinācijas skaits)

DQA1* & DQA1*	Homo/sek. grupa n=132	Homo/sek. grupa gf	Kontrol-grupa n=692	Kontrol-grupa gf	OR	p<
0101/0101	12	0.09	54	0.08	1.18	0.617
0101/0301	10	0.08	6	0.01	9.37	0.000
0101/0501	6	0.05	15	0.02	2.15	0.112
0102/0102	10	0.08	79	0.11	0.64	0.193
0102/0201	2	0.02	7	0.01	1.51	0.610
0102/0301	8	0.06	13	0.02	3.37	0.005
0102/0501	10	0.08	25	0.04	2.19	0.038
0103/0103	5	0.04	34	0.05	0.76	0.577
0103/0201	2	0.02	2	0.003	5.31	0.122
0103/0301	2	0.02	2	0.003	5.31	0.122
0103/0501	6	0.05	5	0.01	6.54	0.001
0201/0201	8	0.06	49	0.07	0.85	0.672
0201/0301	6	0.05	6	0.01	5.44	0.001
0201/0501	6	0.05	12	0.02	2.70	0.042
0301/0301	14	0.11	52	0.08	1.46	0.231
0301/0501	2	0.02	11	0.02	0.95	0.949
0401/0401	2	0.02	17	0.02	0.61	0.509
0401/0501	4	0.03	4	0.01	5.38	0.008
0501/0501	17	0.13	94	0.14	0.94	0.828

gf - gena sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio);
p < - būtiskuma līmenis, n- kombinācijas skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DQA1 alēļu kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem AIDS grupā (N=185; n=240 kombinācijas skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombinācijas skaits)

DQA1* & DQA1*	AIDS grupa n=240	AIDS grupa gf	Kontrol-grupa n=692	Kontrol grupa gf	OR	p<
0101/0101	26	0.12	54	0.08	1.44	0.149
0101/0102	4	0.02	6	0.01	1.94	0.300
0101/0103	2	0.01	9	0.01	0.64	0.564
0101/0201	4	0.02	7	0.01	1.66	0.418
0101/0301	4	0.02	6	0.01	1.94	0.666
0101/0501	14	0.06	15	0.02	2.80	0.005
0102/0102	25	0.10	79	0.11	0.90	0.672
0102/0201	4	0.02	7	0.01	1.66	0.418
0102/0301	16	0.07	13	0.02	3.73	0.000
0102/0501	18	0.08	25	0.04	2.16	0.013
0103/0103	9	0.04	34	0.05	0.75	0.459
0103/0201	4	0.02	2	0.003	5.85	0.021
0103/0501	12	0.05	5	0.01	7.23	0.000
0201/0201	18	0.08	49	0.07	1.06	0.829
0201/0501	12	0.05	12	0.02	2.98	0.006
0301/0301	16	0.07	52	0.08	0.88	0.664
0301/0501	8	0.04	11	0.02	2.13	0.099
0401/0401	2	0.01	17	0.02	0.33	0.125
0401/0501	4	0.02	4	0.01	2.92	0.115
0501/0501	34	0.14	94	0.14	1.05	0.821

gf- gena sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio);
p < - būtiskuma līmenis, n- kombinācijas skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DQB1 alēļu kombinācijas sastopamība Kopējā HIV/AIDS grupā (N=1180; n=1740 kombinācijas skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombinācijas skaits)

DQB1* & DQB1*	Kopējā HIV/AIDS grupa n=1740	Kopējā HIV/AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
0201-2/0201-2	174	0.10	60	0.09	1.16	0.332
0201-2/0301	40	0.02	20	0.03	0.79	0.387
0201-2/0302	18	0.01	8	0.01	0.89	0.784
0201-2/0401-2	6	0.003	4	0.01	0.59	0.307
0201-2/0501	122	0.07	26	0.04	1.92	0.003
0201-2/0502-4	24	0.01	11	0.02	0.86	0.685
0201-2/0602-8	34	0.02	16	0.02	0.84	0.564
0301/0301	206	0.12	84	0.12	0.97	0.808
0301/0302	52	0.03	6	0.01	3.51	0.003
0301/0303	12	0.01	8	0.01	0.59	0.246
0301/0401-2	10	0.01	4	0.01	0.99	0.593
0301/0501	42	0.02	20	0.03	0.83	0.490
0301/0502-4	42	0.02	6	0.01	2.81	0.014
0301/0602-8	144	0.08	62	0.09	0.91	0.563
0302/0302	84	0.05	17	0.02	2.00	0.009
0302/0303	4	0.002	2	0.003	0.79	0.787
0302/0401-2	2	0.001	6	0.01	0.13	0.008
0302/0501	34	0.02	2	0.003	6.84	0.002
0302/0502-4	20	0.01	4	0.01	1.99	0.202
0302/0602-8	30	0.02	4	0.01	3.00	0.031
0303/0303	37	0.02	18	0.03	0.81	0.467
0303/0401-2	6	0.003	2	0.003	1.19	0.833
0303/0501	10	0.01	4	0.01	0.99	0.986
0303/0502-4	8	0.005	4	0.01	0.79	0.702
0303/0601	10	0.01	2	0.003	1.99	0.368
0303/0602-8	24	0.02	14	0.02	0.67	0.242
0304/0304	9	0.005	2	0.003	1.79	0.453
0401-2/0401-2	23	0.01	16	0.02	0.56	0.077
0401-2/0501	14	0.01	8	0.01	0.69	0.403
0401-2/0502-4	4	0.002	4	0.01	0.39	0.174
0401-2/0602-8	3	0.001	2	0.003	0.59	0.563
0501/0501	152	0.09	49	0.07	1.25	0.191
0501/0502-4	14	0.01	8	0.01	0.69	0.403
0501/0601	2	0.001	6	0.01	0.13	0.003
0501/0602-8	40	0.02	24	0.03	0.65	0.100
0502-2/0502-4	70	0.04	21	0.03	1.33	0.254
0502-2/0601	4	0.002	4	0.01	0.39	0.174
0601/0601	12	0.01	16	0.02	0.29	0.001
0601/0602-8	6	0.003	4	0.01	0.59	0.413
0602-8/0602-8	170	0.10	96	0.14	0.67	0.003

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< - būtiskuma līmenis, n- kombinācijas skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DQB1 alēļu kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem Hetero/sek. grupā (N=577; n=1316 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombināciju skaits)

DQB1* & DQB1*	Hetero/sek. grupa n=1316	Hetero/sek. grupa, gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa, gf	OR	p<
0201-2/0201-2	121	0.09	60	0.09	1.06	0.734
0201-2/0301	48	0.04	20	0.03	1.26	0.389
0201-2/0302	16	0.01	8	0.01	1.04	0.921
0201-2/0401-2	16	0.01	4	0.01	2.10	0.176
0201-2/0501	43	0.03	26	0.04	0.86	0.546
0201-2/0502-4	8	0.01	11	0.02	0.38	0.029
0201-2/0601	4	0.00	4	0.01	0.52	0.348
0201-2/0602-8	46	0.03	16	0.02	1.52	0.153
0301/0301	150	0.11	84	0.12	0.92	0.582
0301/0302	10	0.01	6	0.01	0.87	0.786
0301/0303	26	0.02	8	0.01	1.71	0.182
0301/0401-2	20	0.02	4	0.01	2.63	0.066
0301/0501	44	0.03	20	0.03	1.15	0.602
0301/0502-4	16	0.01	6	0.01	1.40	0.486
0301/0601	8	0.01	8	0.01	0.52	0.184
0301/0602-8	88	0.07	62	0.09	0.72	0.059
0302/0302	36	0.03	17	0.02	1.11	0.731
0302/0303	6	0.00	2	0.00	1.57	0.579
0302/0401-2	6	0.00	6	0.01	0.52	0.25
0302/0501	2	0.00	2	0.00	0.52	0.508
0302/0502-4	4	0.00	4	0.01	0.52	0.278
0302/0602-8	24	0.02	4	0.01	3.17	0.025
0303/0303	50	0.04	18	0.03	1.47	0.167
0303/0401-2	6	0.00	2	0.00	1.57	0.444
0303/0501	4	0.00	4	0.01	0.52	0.278
0303/0502-2	4	0.00	4	0.01	0.52	0.278
0303/0601	6	0.00	2	0.00	1.57	0.444
0303/0602-8	44	0.03	14	0.02	1.66	0.098
0304/0304	26	0.02	2	0.00	6.90	0.002
0304/0502-4	2	0.00	1	0.00	1.04	0.727
0304/0601	2	0.00	2	0.00	0.52	0.508
0401-2/0401-2	34	0.03	16	0.02	1.11	0.729
0401-2/0501	12	0.01	8	0.01	0.78	0.589
0401-2/0502-4	6	0.00	4	0.01	0.78	0.703
0401-2/0602-8	2	0.00	4	0.01	0.26	0.094
0501/0501	89	0.07	49	0.07	0.94	0.755
0501/0502-4	10	0.01	8	0.01	0.65	0.362

5.25. tabulas nobeigums

DQB1* & DQB1*	Hetero/sek. grupa n=1316	Hetero/sek. grupa, gf	Kontrol-grupa n=692	Kontrol-grupa, gf	OR	p<
0501/0601	10	0.01	6	0.01	0.87	0.786
0501/0602-8	38	0.03	24	0.03	0.82	0.457
0502-2/0502-4	27	0.02	21	0.03	0.66	0.162
0502-2/0601	2	0.00	4	0.01	0.26	0.109
0601/0601	21	0.02	16	0.02	0.68	0.247
0601/0602-8	8	0.01	4	0.01	1.04	0.944
0602-8/0602-8	170	0.13	96	0.14	0.91	0.507

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< - būtiskuma līmenis, n- kombinācijas skaits; N- pacientu skaits.

**HLA-DQB1 alēļu kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem IVNL grupā
(N=544; n=1366 kombinācijas skaits) un Kontrolgrupā
(N=173; n=692 kombinācijas skaits)**

DQB1* & DQB1*	IVNL grupa n=1366	IVNL grupa gf	Kontrolgrup a n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
0201-2/0201-2	144	0.11	60	0.09	1.30	0.218
0201-2/0301	24	0.02	20	0.03	0.60	0.083
0201-2/0302	16	0.01	8	0.01	1.00	0.995
0201-2/0401-2	2	0.00	4	0.01	0.24	0.084
0201-2/0501	100	0.07	26	0.04	2.03	0.002
0201-2/0502-4	18	0.01	11	0.02	0.81	0.591
0201-2/0602-8	24	0.02	16	0.02	0.67	0.362
0301/0301	171	0.13	84	0.12	1.15	0.905
0301/0302	48	0.04	6	0.01	4.08	0.0005
0301/0303	10	0.01	8	0.01	0.62	0.312
0301/0401-2	4	0.00	4	0.01	0.49	0.257
0301/0501	32	0.02	20	0.03	0.81	0.421
0301/0502-4	34	0.02	6	0.01	2.86	0.013
0301/0601	2	0.00	8	0.01	0.11	0.003
0301/0602-8	128	0.09	62	0.09	1.11	0.845
0302/0302	75	0.05	17	0.02	2.32	0.002
0302/0303	4	0.00	2	0.00	0.99	0.648
0302/0401-2	2	0.00	6	0.01	0.17	0.019
0302/0501	32	0.02	2	0.00	8.12	0.001
0302/0502-4	20	0.01	4	0.01	2.51	0.082
0302/0602-8	20	0.01	4	0.01	2.46	0.082
0303/0303	24	0.02	18	0.03	0.67	0.183
0303/0401-2	4	0.00	2	0.00	0.99	0.648
0303/0501	5	0.00	4	0.01	0.62	0.348
0303/0502-2	6	0.00	4	0.01	0.75	0.439
0303/0601	6	0.00	2	0.00	1.47	0.469
0303/0602-8	8	0.01	14	0.02	0.29	0.002
0304/0304	1	0.00	2	0.00	0.24	0.258
0401-2/0401-2	16	0.01	16	0.02	0.50	0.042
0401-2/0501	12	0.01	8	0.01	0.75	0.521
0401-2/0502-4	4	0.00	4	0.01	0.50	0.257
0401-2/0602-8	4	0.00	4	0.01	0.46	0.257
0501/0501	115	0.08	49	0.07	1.26	0.337
0501/0502-4	12	0.01	8	0.01	0.73	0.521
0501/0602-8	32	0.02	24	0.03	0.66	0.123
0502-2/0502-4	59	0.04	21	0.03	1.45	0.174
0502-2/0601	4	0.00	4	0.01	0.49	0.257
0601/0601	8	0.01	16	0.02	0.25	0.0005
0601/0602-8	4	0.00	4	0.01	0.43	0.257
0602-8/0602-8	132	0.10	96	0.14	0.65	0.003

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< - būtiskuma līmenis, n- kombinācijas skaits; N- pacientu skaits.

**HLA-DQB1 alēļu kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem Homo/sek. grupā
(N= 59 ; n=250 kombinācijas skaits) un Kontrolgrupā
(N=173; n=692 kombinācijas skaits)**

DQB1* & DQB1*	Homo/sek. grupa n=250	Homo/sek. grupa gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
0201-2/0201-2	22	0.09	60	0.09	1.08	0.761
0201-2/0301	14	0.06	20	0.03	2.12	0.032
0201-2/0401-2	2	0.01	4	0.01	1.47	0.656
0201-2/0501	14	0.06	26	0.04	1.62	0.156
0201-2/0502-4	8	0.03	11	0.02	2.17	0.092
0201-2/0601	2	0.01	4	0.01	1.47	0.656
0201-2/0602-8	3	0.01	16	0.02	0.54	0.329
0301/0301	31	0.12	84	0.12	1.09	0.688
0301/0302	4	0.02	6	0.01	1.97	0.288
0301/0401-2	2	0.01	4	0.01	1.47	0.656
0301/0501	6	0.02	20	0.03	0.88	0.777
0301/0502-4	2	0.01	6	0.01	0.98	0.978
0301/0602-8	36	0.14	62	0.09	1.83	0.050
0302/0302	4	0.02	17	0.02	0.68	0.497
0302/0501	2	0.01	2	0.00	2.95	0.258
0302/0602-8	2	0.01	4	0.01	1.47	0.656
0303/0303	4	0.02	18	0.03	0.65	0.429
0303/0502-4	2	0.01	4	0.01	1.47	0.656
0303/0601	2	0.01	2	0.00	2.95	0.258
0303/0602-8	4	0.02	14	0.02	0.83	0.501
0401-2/0401-2	5	0.02	16	0.02	0.91	0.863
0401-2/0501	2	0.01	8	0.01	0.73	0.512
0401-2/0602-8	4	0.02	2	0.00	5.95	0.020
0501/0501	25	0.10	49	0.07	1.55	0.085
0501/0502-4	4	0.02	8	0.01	1.47	0.527
0501/0602-8	6	0.02	24	0.03	0.73	0.488
0502-2/0502-4	9	0.04	21	0.03	1.27	0.559
0502-2/0601	2	0.01	4	0.01	1.47	0.656
0601/0601	3	0.01	16	0.02	0.54	0.329
0602-8/0602-8	24	0.10	96	0.14	0.70	0.143

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- kombinācijas skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DQB1 āļļu kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem AIDS grupā
(N=185; n=240 kombinācijas skaits) un Kontrolgrupā
(N=173; n=692 kombinācijas skaits)

DQB1* & DQB1*	AIDS grupa n=240	AIDS grupa gf	kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
0201-2/0201-2	22	0.09	60	0.09	1.06	0.815
0201-2/0301	12	0.05	20	0.03	1.77	0.122
0201-2/0302	2	0.01	8	0.01	0.72	0.503
0201-2/0401-2	4	0.02	4	0.01	2.92	0.123
0201-2/0501	4	0.02	26	0.04	0.43	0.114
0201-2/0502-4	6	0.03	11	0.02	1.59	0.257
0201-2/0602-8	8	0.03	16	0.02	1.46	0.389
0301/0301	31	0.13	84	0.12	1.07	0.752
0301/0302	10	0.04	6	0.01	4.97	0.002
0301/0303	4	0.02	8	0.01	1.45	0.374
0301/0401-2	4	0.02	4	0.01	2.92	0.123
0301/0501	8	0.03	20	0.03	1.16	0.729
0301/0502-4	6	0.03	6	0.01	2.93	0.061
0301/0602-8	10	0.04	62	0.09	0.44	0.017
0302/0302	10	0.04	17	0.02	1.73	0.173
0302/0303	2	0.01	2	0.00	2.90	0.274
0302/0502-4	2	0.01	4	0.01	1.45	0.484
0302/0602-8	4	0.02	4	0.01	2.92	0.123
0303/0303	7	0.03	18	0.03	1.12	0.794
0303/0602-8	8	0.03	14	0.02	1.67	0.249
0304/0304	8	0.03	2	0.00	11.9	0.001
0401-2/0401-2	4	0.02	16	0.02	0.72	0.552
0501/0501	22	0.09	49	0.07	1.32	0.294
0501/0502-4	2	0.01	8	0.01	0.72	0.503
0501/0602-8	6	0.03	24	0.03	0.71	0.464
0502-2/0502-4	8	0.03	21	0.03	1.10	0.818
0601/0601	1	0.00	16	0.02	0.18	0.042
0601/0602-8	2	0.01	4	0.01	1.45	0.484
0602-8/0602-8	23	0.10	96	0.14	0.66	0.086

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- kombinācijas skaits; N- pacientu skaits.

**HLA-DRB1/DQA1 alēju kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem
Kopējā HIV/AIDS grupā (N=1180; n=2012 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173;
n=692 kombināciju skaits)**

DRB1* & DQA1*	Kopējā HIV/AIDS grupa n=2012	Kopējā HIV/AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
01/0101	101	0.06	27	0.04	1.47	0.082
01/0102	20	0.01	17	0.02	0.45	0.013
01/0103	8	0.00	11	0.02	0.28	0.003
01/0201	47	0.03	16	0.02	1.13	0.667
01/0301	48	0.03	12	0.02	1.55	0.173
01/0401	4	0.00	5	0.01	0.31	0.074
01/0501	69	0.04	22	0.03	1.22	0.433
01/0601	1	0.00	2	0.00	0.19	0.189
02/0101	62	0.03	17	0.02	1.42	0.206
02/0102	118	0.07	42	0.06	1.09	0.653
02/0103	8	0.00	13	0.02	0.23	0.001
02/0201	35	0.02	8	0.01	1.70	0.175
02/0301	55	0.03	12	0.02	1.79	0.067
02/0401	6	0.00	4	0.01	0.58	0.292
02/0501	106	0.06	32	0.05	1.29	0.214
02/0601	6	0.00	2	0.00	1.16	0.608
03/0101	51	0.03	10	0.01	1.99	0.044
03/0102	32	0.02	7	0.01	1.77	0.167
03/0103	13	0.01	5	0.01	1.00	0.999
03/0201	20	0.01	2	0.00	3.88	0.049
03/0301	29	0.02	4	0.01	2.82	0.043
03/0401	3	0.00	6	0.01	0.19	0.017
03/0501	61	0.03	19	0.03	1.24	0.412
03/0601	2	0.00	1	0.00	0.77	0.624
04/0101	19	0.01	12	0.02	0.61	0.172
04/0102	38	0.02	15	0.02	0.97	0.933
04/0103	10	0.01	3	0.00	1.28	0.491
04/0201	18	0.01	8	0.01	0.86	0.733
04/0301	52	0.03	16	0.02	1.26	0.426
04/0401	4	0.00	4	0.01	0.38	0.156
04/0501	13	0.01	17	0.02	0.29	0.000
05/0101	47	0.03	17	0.02	1.07	0.824
05/0102	59	0.03	25	0.04	0.91	0.682
05/0103	20	0.01	8	0.01	0.96	0.926
05/0201	39	0.02	14	0.02	1.07	0.821
05/0301	36	0.02	23	0.03	0.59	0.052
05/0401	6	0.00	7	0.01	0.33	0.042
05/0501	96	0.05	41	0.06	0.90	0.566
05/0601	4	0.00	5	0.01	0.31	0.074
06/0101	34	0.02	12	0.02	1.09	0.795
06/0102	26	0.01	17	0.02	0.58	0.083
06/0103	24	0.01	15	0.02	0.61	0.134

5.31. tabulas turpinājums

DRB1* & DQA1*	Kopējā HIV/AIDS grupa n=2012	Kopējā HIV/AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
06/0201	26	0.01	11	0.02	0.91	0.791
06/0301	32	0.02	15	0.02	0.82	0.524
06/0401	1	0.00	5	0.01	0.08	0.008
06/0501	47	0.03	21	0.03	0.86	0.564
07/0101	17	0.01	4	0.01	1.64	0.369
07/0102	14	0.01	4	0.01	1.35	0.597
07/0103	3	0.00	1	0.00	1.15	0.690
07/0201	67	0.04	17	0.02	1.54	0.116
07/0301	8	0.00	2	0.00	1.54	0.443
07/0401	1	0.00	1	0.00	0.38	0.479
07/0501	17	0.01	7	0.01	0.93	0.979
08/0101	11	0.01	4	0.01	1.06	0.592
08/0102	6	0.00	6	0.01	0.38	0.085
08/0201	5	0.00	5	0.01	0.38	0.115
08/0301	7	0.00	3	0.00	0.90	0.556
08/0401	15	0.01	2	0.00	2.90	0.108
08/0501	10	0.01	9	0.01	0.42	0.055
09/0102	6	0.00	2	0.00	1.16	0.608
09/0201	4	0.00	2	0.00	0.77	0.531
09/0301	16	0.01	2	0.00	3.10	0.112
10/0101	7	0.00	1	0.00	2.70	0.301
10/0102	5	0.00	3	0.00	0.64	0.556
10/0201	3	0.00	3	0.00	0.38	0.216
10/0301	5	0.00	3	0.00	0.64	0.392

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- haplotipu skaits; N- pacientu skaits.

**HLA-DRB1/DQA1 alēļu kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem
AIDS grupā (N=185; n=240 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692
kombināciju skaits)**

DRB1* & DQA1*	AIDS grupa n=240	AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
01/0101	12	0,05	27	0,04	1,30	0,464
01/0102	4	0,02	17	0,02	0,67	0,478
01/0103	2	0,01	11	0,02	0,52	0,307
01/0201	4	0,02	16	0,02	0,72	0,552
01/0301	5	0,02	12	0,02	1,21	0,455
01/0501	9	0,04	22	0,03	1,19	0,671
02/0101	6	0,03	17	0,02	1,02	0,838
02/0102	13	0,05	42	0,06	0,89	0,711
02/0201	3	0,01	8	0,01	1,08	0,568
02/0301	5	0,02	13	0,02	1,11	0,512
02/0501	11	0,05	33	0,05	0,96	0,907
03/0101	6	0,03	10	0,01	1,75	0,208
03/0102	4	0,02	7	0,01	1,66	0,307
03/0103	2	0,01	5	0,01	1,15	0,574
03/0301	2	0,01	4	0,01	1,45	0,484
03/0501	5	0,02	19	0,03	0,75	0,577
04/0102	4	0,02	15	0,02	0,76	0,434
04/0201	4	0,02	8	0,01	1,45	0,374
04/0301	6	0,03	16	0,02	1,08	0,869
04/0501	4	0,02	17	0,02	0,67	0,477
05/0101	10	0,04	17	0,02	1,73	0,174
05/0102	11	0,05	25	0,04	1,28	0,502
05/0103	4	0,02	8	0,01	1,45	0,374
05/0201	5	0,02	14	0,02	1,03	0,566
05/0301	3	0,01	23	0,03	0,37	0,093
05/0401	2	0,01	7	0,01	0,82	0,581
05/0501	23	0,10	41	0,06	1,68	0,053
06/0101	2	0,01	12	0,02	0,48	0,258
06/0102	3	0,01	17	0,02	0,50	0,267
06/0103	7	0,03	15	0,02	1,36	0,511
06/0201	3	0,01	11	0,02	0,78	0,494
06/0301	2	0,01	15	0,02	0,38	0,145
06/0501	5	0,02	21	0,03	0,68	0,441
07/0201	9	0,04	17	0,02	1,55	0,295
07/0501	5	0,02	7	0,01	2,08	0,172

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< - būtiskuma līmenis, n- haplotipu skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DRB1/DQB1 alēļu kombinācijas sastopamība Kopējā HIV/AIDS grupā (N=1180; n=2012 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombināciju skaits)

DRB1* & DQB1*	Kopējā HIV/AIDS grupa n=2012	Kopējā HIV/AIDS grupa n=692	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa n=173	OR	p<
01/0201-2	52	0.03	14	0.02	1.48	0.192
01/0301	61	0.03	19	0.03	1.28	0.353
01/0302	28	0.02	2	0.00	5.61	0.008
01/0303	7	0.00	5	0.01	0.55	0.234
01/0401-2	5	0.00	3	0.00	0.66	0.406
01/0501	66	0.04	36	0.05	0.71	0.112
01/0502-4	17	0.01	6	0.01	1.12	0.809
01/0602-8	54	0.03	24	0.03	0.89	0.629
02/0201-2	53	0.03	16	0.02	1.32	0.335
02/0301	99	0.06	25	0.04	1.60	0.038
02/0302	32	0.02	2	0.00	6.43	0.003
02/0303	16	0.01	8	0.01	0.79	0.586
02/0401-2	6	0.00	3	0.00	0.79	0.493
02/0501	46	0.03	8	0.01	2.31	0.026
02/0502-4	40	0.02	8	0.01	2.00	0.069
02/0601	7	0.00	8	0.01	0.34	0.036
02/0602-8	84	0.05	51	0.07	0.63	0.012
03/0201-2	42	0.02	16	0.02	1.04	0.896
03/0301	30	0.02	7	0.01	1.71	0.199
03/0302	20	0.01	7	0.01	1.13	0.779
03/0303	6	0.00	3	0.00	0.79	0.493
03/0401-2	5	0.00	4	0.01	0.49	0.233
03/0501	46	0.03	7	0.01	2.64	0.013
03/0502-4	22	0.01	3	0.00	2.93	0.068
03/0602-8	26	0.01	2	0.00	5.21	0.012
04/0201-2	18	0.01	12	0.02	0.59	0.154
04/0301	40	0.02	22	0.03	0.71	0.207
04/0302	29	0.02	8	0.01	1.44	0.360
04/0303	7	0.00	6	0.01	0.46	0.133
04/0401-2	6	0.00	5	0.01	0.47	0.175
04/0501	17	0.01	3	0.00	2.25	0.184
04/0502-4	6	0.00	3	0.00	0.79	0.493
04/0602-8	27	0.02	17	0.02	0.62	0.127
05/0201-2	48	0.03	21	0.03	0.90	0.697
05/0301	79	0.05	46	0.07	0.66	0.031
05/0302	23	0.01	7	0.01	1.30	0.539
05/0303	16	0.01	4	0.01	1.59	0.405
05/0401-2	7	0.00	7	0.01	0.39	0.071
05/0501	42	0.02	23	0.03	0.72	0.202
05/0502-4	24	0.01	10	0.01	0.95	0.889
05/0601	9	0.01	6	0.01	0.59	0.228
05/0602-8	50	0.03	16	0.02	1.24	0.453

5.33. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1*	Kopējā HIV/AIDS grupa n=2012	Kopējā HIV/AIDS grupa S grupa gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
06/0201-2	26	0.01	5	0.01	2.07	0.129
06/0301	36	0.02	12	0.02	1.19	0.603
06/0302	17	0.01	1	0.00	6.78	0.031
06/0303	11	0.01	4	0.01	1.09	0.572
06/0401-2	3	0.00	7	0.01	0.17	0.007
06/0501	37	0.02	12	0.02	1.22	0.545
06/0502-4	16	0.01	5	0.01	1.27	0.643
06/0601	3	0.00	6	0.01	0.20	0.019
06/0602-8	39	0.02	43	0.06	0.34	0.000
07/0201-2	62	0.04	14	0.02	1.78	0.051
07/0301	17	0.01	10	0.01	0.67	0.314
07/0302	5	0.00	1	0.00	1.98	0.456
07/0501	15	0.01	4	0.01	1.49	0.479
07/0502-4	6	0.00	1	0.00	2.38	0.365
07/0602-8	16	0.01	3	0.00	2.12	0.223
08/0201-2	7	0.00	4	0.01	0.69	0.382
08/0301	11	0.01	8	0.01	0.54	0.182
08/0302	5	0.00	5	0.01	0.39	0.123
08/0401-2	11	0.01	3	0.00	1.45	0.407
08/0501	9	0.01	2	0.00	1.78	0.356
08/0502-4	3	0.00	4	0.01	0.30	0.105
08/0602-8	5	0.00	4	0.01	0.49	0.233
09/0301	4	0.00	1	0.00	1.58	0.562
09/0303	8	0.00	3	0.00	1.06	0.618
09/0501	5	0.00	2	0.00	0.99	0.635
10/0303	2	0.00	2	0.00	0.39	0.319
10/0501	9	0.01	1	0.00	3.57	0.176

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- haplotipu skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DRB1/DQB1 alēļu kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem AIDS grupā (N=185; n=240 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombināciju skaits)

DRB1* & DQB1*	AIDS grupa n=240	AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=692	Kontrolgrupa gf	OR	p<
01/0201-2	4	0.02	14	0.03	0.69	0.509
01/0301	8	0.03	18	0.03	1.08	0.859
01/0302	4	0.02	2	0.00	4.92	0.063
01/0501	13	0.06	34	0.06	0.92	0.809
01/0502-4	3	0.01	6	0.01	1.21	0.516
01/0602-8	4	0.02	24	0.04	0.39	0.077
02/0201-2	5	0.02	16	0.03	0.75	0.581
02/0301	11	0.05	25	0.05	1.07	0.856
02/0303	3	0.01	8	0.01	0.91	0.593
02/0501	4	0.02	8	0.01	1.22	0.483
02/0502-4	2	0.01	8	0.01	0.60	0.403
02/0602-8	13	0.06	51	0.09	0.59	0.103
03/0201-2	8	0.03	16	0.03	1.22	0.652
03/0301	3	0.01	7	0.01	1.04	0.597
03/0401-2	2	0.01	4	0.01	1.21	0.563
03/0501	3	0.01	6	0.01	1.21	0.516
03/0502-4	2	0.01	3	0.01	1.62	0.456
04/0201-2	5	0.02	12	0.02	1.01	0.585
04/0301	4	0.02	22	0.04	0.43	0.115
04/0302	5	0.02	8	0.01	1.53	0.321
04/0602-8	5	0.02	17	0.03	0.71	0.498
05/0201-2	7	0.03	21	0.04	0.80	0.618
05/0301	20	0.09	45	0.08	1.08	0.773
05/0302	4	0.02	7	0.01	1.39	0.407
05/0303	5	0.02	4	0.01	3.07	0.088
05/0401-2	2	0.01	7	0.01	0.69	0.483
05/0501	4	0.02	21	0.04	0.45	0.14
05/0502-4	7	0.03	10	0.02	1.72	0.201
05/0602-8	6	0.03	16	0.03	0.91	0.839
06/0201-2	2	0.01	5	0.01	0.97	0.665
06/0303	3	0.01	4	0.01	1.83	0.335
06/0501	3	0.01	9	0.02	0.81	0.517
06/0601	2	0.01	6	0.01	0.81	0.572
06/0602-8	9	0.04	43	0.08	0.49	0.05
07/0201-2	6	0.03	14	0.03	1.04	0.937
07/0301	4	0.02	10	0.02	0.97	0.61
07/0602-8	2	0.01	3	0.01	1.62	0.456
08/0201-2	3	0.01	4	0.01	1.83	0.335
08/0301	4	0.02	8	0.01	1.22	0.483
08/0401-2	4	0.02	3	0.01	3.27	0.115

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< - būtiskuma līmenis, n- haplotipu skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DQB1/ DQA1 alēļu kombinācijas sastopamība Kopējā HIV/AIDS grupā (N=1180; n=1749 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692 kombināciju skaits)

DQB1* & DQA1*	Kopējā HIV/AIDS grupa n=1749	Kopējā HIV/AIDS grupa gf	Kontrolgrup a n=692	Kontrolgrup a gf	OR	p<
0201-2/0101	54	0.03	19	0.03	1.13	0.665
0201-2/0102	30	0.02	13	0.02	0.91	0.782
0201-2/0103	9	0.01	3	0.00	1.19	0.544
0201-2/0201	100	0.06	27	0.04	1.49	0.069
0201-2/0301	28	0.02	5	0.01	2.24	0.09
0201-2/0401	1	0.00	3	0.00	0.13	0.071
0201-2/0501	74	0.04	34	0.05	0.85	0.46
0301/0101	67	0.04	16	0.02	1.68	0.062
0301/0102	75	0.04	33	0.05	0.89	0.603
0301/0103	12	0.01	11	0.02	0.43	0.037
0301/0201	39	0.02	15	0.02	1.03	0.925
0301/0301	39	0.02	15	0.02	1.03	0.925
0301/0401	10	0.01	4	0.01	0.99	0.593
0301/0501	130	0.07	45	0.07	1.15	0.422
0301/0601	7	0.00	9	0.01	0.30	0.017
0302/0101	22	0.01	4	0.01	2.19	0.14
0302/0102	44	0.03	3	0.00	5.93	0.0007
0302/0201	8	0.00	5	0.01	0.63	0.297
0302/0301	63	0.04	9	0.01	2.84	0.002
0302/0401	3	0.00	3	0.00	0.39	0.225
0302/0501	18	0.01	8	0.01	0.89	0.783
0302/0601	4	0.00	2	0.00	0.79	0.544
0303/0101	8	0.00	3	0.00	1.06	0.618
0303/0102	9	0.01	10	0.01	0.35	0.018
0303/0103	12	0.01	3	0.00	1.59	0.347
0303/0201	4	0.00	4	0.01	0.39	0.165
0303/0301	24	0.01	6	0.01	1.59	0.307
0303/0401	1	0.00	1	0.00	0.40	0.487
0303/0501	16	0.01	9	0.01	0.70	0.394
0401-2/0101	4	0.00	3	0.00	0.53	0.316
0401-2/0102	8	0.00	3	0.00	1.06	0.618
0401-2/0201	1	0.00	1	0.00	0.40	0.487
0401-2/0301	13	0.01	13	0.02	0.39	0.014
0401-2/0401	11	0.01	5	0.01	0.87	0.492
0401-2/0501	8	0.00	7	0.01	0.45	0.101
0501/0101	112	0.06	30	0.04	1.51	0.049
0501/0102	19	0.01	9	0.01	0.83	0.654
0501/0103	9	0.01	8	0.01	0.44	0.078
0501/0201	33	0.02	13	0.02	1.00	0.989
0501/0301	53	0.03	16	0.02	1.32	0.335
0501/0401	4	0.00	5	0.01	0.31	0.079
0501/0501	59	0.03	15	0.02	1.58	0.117

5.35. tabulas turpinājums

DQB1* & DQA1*	Kopējā HIV/AIDS grupa n=1749	Kopējā HIV/AIDS grupa gf	Kontrolgrup a n=692	Kontrolgrup a gf	OR	p<
0501/0601	3	0.00	2	0.00	0.59	0.438
0502-4/0101	9	0.01	6	0.01	0.59	0.231
0502-4/0102	54	0.03	7	0.01	3.12	0.003
0501/0601	3	0.00	2	0.00	0.59	0.438
0502-4/0103	12	0.01	4	0.01	1.19	0.508
0502-4/0201	6	0.00	3	0.00	0.79	0.493
0502-4/0301	18	0.01	6	0.01	1.19	0.714
0502-4/0401	4	0.00	6	0.01	0.26	0.036
0502-4/0501	33	0.02	8	0.01	1.64	0.205
0601/0101	1	0.00	1	0.00	0.40	0.487
0601/0103	9	0.01	6	0.01	0.59	0.231
0601/0201	3	0.00	5	0.01	0.24	0.046
0601/0301	4	0.00	4	0.01	0.39	0.165
0601/0501	7	0.00	10	0.01	0.27	0.008
0602-8/0101	75	0.04	21	0.03	1.43	0.151
0602-8/0102	84	0.05	52	0.08	0.62	0.008
0602-8/0103	18	0.01	21	0.03	0.33	0.004
0602-8/0201	35	0.02	13	0.02	1.07	0.844
0602-8/0301	38	0.02	18	0.03	0.83	0.524
0602-8/0401	5	0.00	5	0.01	0.39	0.123
0602-8/0501	65	0.04	30	0.04	0.85	0.476

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- haplotipu skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DQB1/DQA1 alēļu kombinācijas sastopamība HIV inficētiem pacientiem
AIDS grupā (N=185; n=240 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=692
kombināciju skaits)

DQB1* & DQA1*	AIDS grupa n=240	AIDS grupa gf	Kontrolgrup a n=692	Kontrolgrup a gf	OR	p<
0201-2/0101	3	0.01	19	0.03	0.46	0.189
0201-2/0102	8	0.03	13	0.02	1.83	0.191
0201-2/0103	4	0.02	3	0.00	3.90	0.077
0201-2/0201	12	0.05	27	0.04	1.35	0.464
0201-2/0301	3	0.01	5	0.01	1.74	0.339
0201-2/0501	10	0.04	34	0.05	0.88	0.639
0301/0101	9	0.04	16	0.02	1.68	0.235
0301/0102	9	0.04	33	0.05	0.81	0.512
0301/0103	2	0.01	11	0.02	0.53	0.308
0301/0201	5	0.02	15	0.02	0.98	0.938
0301/0301	6	0.03	15	0.02	1.18	0.765
0301/0401	2	0.01	4	0.01	1.45	0.484
0301/0501	25	0.10	45	0.07	1.79	0.048
0302/0101	1	0.00	4	0.01	0.72	0.617
0302/0102	5	0.02	3	0.00	4.91	0.030
0302/0201	2	0.01	5	0.01	1.16	0.574
0302/0301	8	0.03	9	0.01	2.65	0.046
0302/0501	4	0.02	8	0.01	1.47	0.374
0303/0103	2	0.01	3	0.00	1.94	0.383
0303/0201	1	0.00	4	0.01	0.72	0.617
0303/0301	3	0.01	6	0.01	1.46	0.420
0303/0501	4	0.02	9	0.01	1.30	0.441
0401-2/0102	2	0.01	3	0.00	1.93	0.383
0401-2/0301	2	0.01	13	0.02	0.45	0.214
0401-2/0401	2	0.01	5	0.01	1.16	0.574
0401-2/0501	2	0.01	7	0.01	0.83	0.579
0501/0101	19	0.08	30	0.04	1.98	0.032
0501/0102	1	0.00	9	0.01	0.32	0.226
0501/0103	2	0.01	8	0.01	0.73	0.503
0501/0201	1	0.00	13	0.02	0.22	0.089
0501/0301	3	0.01	16	0.02	0.55	0.237
0501/0501	6	0.03	15	0.02	1.18	0.765
0502-4/0101	2	0.01	6	0.01	0.97	0.660
0502-4/0102	5	0.02	7	0.01	2.10	0.172
0502-4/0103	1	0.00	4	0.01	0.72	0.617
0502-4/0201	2	0.01	3	0.00	1.94	0.383
0502-4/0301	1	0.00	6	0.01	0.48	0.426
0502-4/0501	5	0.02	8	0.01	1.84	0.224
0601/0103	1	0.00	6	0.01	0.48	0.426
0601/0201	1	0.00	5	0.01	0.58	0.516
0602-8/0101	4	0.02	21	0.03	0.56	0.259
0602-8/0102	14	0.06	52	0.08	0.82	0.382

5.36. tabulas nobeigums

DQB1* & DQA1*	AIDS grupa n=240	AIDS grupa gf	Kontrolgrup a n=692	Kontrolgrup a gf	OR	p<
0602-8/0103	6	0.03	21	0.03	0.84	0.671
0602-8/0201	4	0.02	13	0.02	0.90	0.545
0602-8/0301	6	0.03	18	0.03	0.99	0.932
0602-8/0501	8	0.03	30	0.04	0.79	0.499

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- haplotipu skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DRB1/DQB1/DQA1 starplokusu haplotipu sastopamība HIV inficētiem pacientiem Kopējā HIV/AIDS grupā (N=1180; n=4502 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=1384 kombināciju skaits)

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Kopējā HIV/AIDS grupa n=4502	Kopējā HIV/AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
01/0201-2/0101	25	0.02	7	0.51	1.10	0.826
01/0201-2/0201	49	0.04	11	0.79	1.37	0.342
01/0201-2/0301	10	0.01	2	0.14	1.54	0.438
01/0201-2/0501	21	0.02	5	0.36	1.29	0.606
01/0301/0101	40	0.03	7	0.51	1.76	0.162
01/0301/0102	13	0.01	9	0.65	0.44	0.054
01/0301/0103	1	0.00	4	0.29	0.08	0.012
01/0301/0301	13	0.01	2	0.14	2.00	0.278
01/0301/0501	48	0.04	12	0.87	1.23	0.519
01/0301/0601	2	0.00	1	0.07	0.61	0.553
01/0302/0102	12	0.01	1	0.07	3.70	0.153
01/0302/0301	20	0.02	1	0.07	6.17	0.027
01/0303/0101	4	0.003	1	0.07	1.23	0.664
01/0303/0102	2	0.00	2	0.14	0.31	0.237
01/0303/0501	3	0.00	4	0.29	0.23	0.036
01/0401-2/0101	3	0.00	2	0.14	0.46	0.336
01/0401-2/0401	3	0.00	2	0.14	0.46	0.336
01/0501/0101	67	0.06	20	0.12	1.03	0.907
01/0501/0102	2	0.00	7	0.51	0.09	0.001
01/0501/0103	4	0.00	6	0.43	0.20	0.014
01/0501/0201	15	0.01	11	0.79	0.42	0.023
01/0501/0301	23	0.02	10	0.72	0.71	0.354
01/0501/0401	2	0.00	4	0.29	0.15	0.030
01/0501/0501	27	0.02	8	0.58	1.04	0.927
01/0502-2/0101	4	0.00	4	0.29	0.31	0.094
01/0502-2/0102	9	0.01	2	0.14	1.38	0.502
01/0502-2/0103	5	0.00	2	0.14	0.77	0.517
01/0502-2/0501	10	0.01	3	0.22	1.02	0.634
01/0601/0301	1	0.00	2	0.14	0.15	0.140
01/0602-8/0101	54	0.05	10	0.72	1.67	0.134
01/0602-8/0102	8	0.01	9	0.65	0.27	0.008
01/0602-8/0103	7	0.01	7	0.51	0.31	0.030
01/0602-8/0201	13	0.01	5	0.36	0.80	0.422
01/0602-8/0301	12	0.01	7	0.51	0.53	0.136
01/0602-8/0401	2	0.00	1	0.07	0.61	0.552
01/0602-8/0501	32	0.03	9	0.65	1.09	0.813
02/0201-2/0101	16	0.01	7	0.51	0.70	0.433
02/0201-2/0102	28	0.02	9	0.65	0.96	0.907
02/0201-2/0103	2	0.00	1	0.07	0.61	0.553

5.39. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Kopējā HIV/ AIDS grupa n=4502	Kopējā HIV/ AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
02/0201-2/0201	23	0.02	3	0.22	2.36	0.149
02/0201-2/0301	8	0.01	1	0.07	2.46	0.337
02/0201-2/0501	39	0.03	10	0.72	1.20	0.607
02/0301/0101	34	0.03	3	0.22	3.50	0.027
02/0301/0102	57	0.05	15	0.01	1.17	0.589
02/0301/0103	3	0.00	5	0.36	0.18	0.021
02/0301/0201	17	0.01	4	0.29	1.31	0.429
02/0301/0301	23	0.02	4	0.29	1.77	0.285
02/0301/0501	80	0.07	15	0.01	1.65	0.073
02/0301/0601	8	0.01	4	0.29	0.61	0.306
02/0302/0101	4	0.00	1	0.07	1.23	0.664
02/0302/0102	27	0.02	1	0.07	8.34	0.013
02/0302/0301	27	0.02	1	0.07	8.34	0.013
02/0302/0501	5	0.00	1	0.07	1.54	0.569
02/0303/0101	4	0.00	3	0.22	0.41	0.213
02/0303/0102	6	0.01	9	0.65	0.20	0.003
02/0303/0103	8	0.01	2	0.14	1.23	0.571
02/0303/0501	15	0.01	2	0.14	2.31	0.199
02/0401-2/0102	5	0.00	1	0.07	1.54	0.569
02/0401-2/0301	4	0.00	2	0.14	0.61	0.430
02/0401-2/0401	3	0.00	1	0.07	0.92	0.658
02/0401-2/0501	2	0.00	1	0.07	0.61	0.553
02/0501/0101	37	0.03	5	0.36	2.29	0.075
02/0501/0102	14	0.01	1	0.07	4.31	0.100
02/0501/0301	19	0.02	4	0.29	1.46	0.488
02/0501/0401	3	0.00	2	0.14	0.46	0.336
02/0501/0501	22	0.02	3	0.22	2.26	0.174
02/0502-2/0101	4	0.00	2	0.14	0.61	0.430
02/0502-2/0102	46	0.04	4	0.29	3.56	0.009
02/0502-2/0201	3	0.00	1	0.07	0.92	0.658
02/0502-2/0301	7	0.01	1	0.07	2.15	0.405
02/0502-2/0401	2	0.00	2	0.14	0.31	0.237
02/0502-2/0501	18	0.02	3	0.22	1.85	0.236
02/0601/0101	1	0.00	1	0.07	0.31	0.415
02/0601/0102	1	0.00	2	0.14	0.15	0.139
02/0601/0103	8	0.01	3	0.22	0.82	0.498
02/0601/0201	2	0.00	1	0.07	0.61	0.553
02/0601/0301	2	0.00	3	0.22	0.20	0.088
02/0601/0501	6	0.01	6	0.43	0.31	0.041
02/0602-8/0101	34	0.03	11	0.79	0.95	0.882
02/0602-8/0102	75	0.06	41	0.31	0.55	0.002
02/0602-8/0103	6	0.01	11	0.79	0.17	0.0003
02/0602-8/0201	15	0.01	7	0.51	0.66	0.357
02/0602-8/0301	28	0.02	8	0.58	1.08	0.855
02/0602-8/0401	3	0.00	1	0.07	0.92	0.658
02/0602-8/0501	53	0.04	23	0.02	0.70	0.163

5.39. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Kopējā HIV/AIDS grupa n=4502	Kopējā HIV/AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
03/0201-2/0101	32	0.03	8	0.58	1.23	0.599
03/0201-2/0102	13	0.01	4	0.29	1.00	0.593
03/0201-2/0103	6	0.01	2	0.14	0.92	0.595
03/0201-2/0201	15	0.01	3	0.22	1.54	0.358
03/0201-2/0301	8	0.01	1	0.07	2.46	0.337
03/0201-2/0501	47	0.04	14	0.01	1.03	0.917
03/0301/0101	11	0.01	1	0.07	3.39	0.188
03/0301/0102	12	0.01	2	0.14	1.85	0.326
03/0301/0103	7	0.01	2	0.14	1.08	0.642
03/0301/0201	9	0.01	1	0.07	2.77	0.279
03/0301/0401	1	0.00	1	0.07	0.31	0.415
03/0301/0501	24	0.02	6	0.43	1.23	0.649
03/0301/0601	3	0.00	1	0.07	0.92	0.658
03/0302/0101	10	0.01	4	0.29	0.77	0.426
03/0302/0501	9	0.01	5	0.36	0.55	0.216
03/0303/0301	10	0.01	1	0.07	3.08	0.229
03/0303/0501	3	0.00	2	0.14	0.46	0.336
03/0401-2/0301	3	0.00	2	0.14	0.46	0.336
03/0401-2/0401	4	0.00	4	0.29	0.31	0.094
03/0401-2/0501	3	0.00	1	0.07	0.92	0.658
03/0501/0101	43	0.04	5	0.36	2.66	0.032
03/0501/0103	3	0.00	2	0.14	0.46	0.336
03/0501/0301	16	0.01	1	0.07	4.93	0.065
03/0501/0501	26	0.02	3	0.22	2.67	0.094
03/0502-2/0102	16	0.01	1	0.07	4.93	0.065
03/0502-2/0103	7	0.01	2	0.14	1.08	0.642
03/0502-2/0301	5	0.00	1	0.07	1.54	0.569
03/0502-2/0401	1	0.00	1	0.07	0.31	0.415
03/0502-2/0501	13	0.01	1	0.07	4.01	0.124
03/0602-8/0102	16	0.01	2	0.14	2.46	0.168
03/0602-8/0501	12	0.01	2	0.14	1.85	0.326
04/0201-2/0101	9	0.01	3	0.22	0.92	0.562
04/0201-2/0102	5	0.00	5	0.36	0.31	0.048
04/0201-2/0201	18	0.02	8	0.58	0.69	0.382
04/0201-2/0301	8	0.01	2	0.14	1.23	0.571
04/0201-2/0501	9	0.01	4	0.29	0.69	0.366
04/0301/0101	7	0.01	8	0.58	0.27	0.012
04/0301/0102	32	0.03	6	0.43	1.64	0.260
04/0301/0103	2	0.00	2	0.14	0.31	0.237
04/0301/0201	8	0.01	3	0.22	0.82	0.498
04/0301/0301	28	0.02	8	0.58	1.08	0.854
04/0301/0401	5	0.00	2	0.14	0.77	0.517
04/0301/0501	20	0.02	13	0.94	0.47	0.031
04/0302/0101	3	0.00	1	0.07	0.92	0.658
04/0302/0102	23	0.02	2	0.14	3.55	0.066
04/0302/0201	3	0.00	1	0.07	0.92	0.658

5.39. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Kopējā HIV/ AIDS grupa n=4502	Kopējā HIV/ AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
04/0302/0301	30	0.03	7	0.51	1.32	0.508
04/0302/0501	2	0.00	4	0.29	0.15	0.030
04/0303/0101	1	0.00	1	0.07	0.31	0.415
04/0303/0102	3	0.00	2	0.14	0.46	0.336
04/0303/0103	1	0.00	1	0.07	0.31	0.415
04/0303/0201	3	0.00	1	0.07	0.92	0.658
04/0303/0301	7	0.01	3	0.22	0.72	0.429
04/0303/0501	5	0.00	4	0.29	0.38	0.139
04/0401-2/0102	3	0.00	2	0.14	0.46	0.336
04/0401-2/0301	7	0.01	4	0.29	0.54	0.246
04/0401-2/0501	1	0.00	3	0.22	0.10	0.043
04/0501/0101	14	0.01	1	0.07	4.31	0.100
04/0501/0102	4	0.00	2	0.14	0.61	0.430
04/0501/0201	8	0.01	1	0.07	2.46	0.337
04/0501/0301	11	0.01	1	0.07	3.39	0.188
04/0501/0401	1	0.00	1	0.07	0.31	0.415
04/0502-2/0301	4	0.00	2	0.14	0.61	0.430
04/0502-2/0401	2	0.00	2	0.14	0.31	0.237
04/0502-2/0501	2	0.00	1	0.07	0.61	0.553
04/0602-8/0101	11	0.01	10	0.72	0.34	0.013
04/0602-8/0102	23	0.02	11	0.79	0.64	0.223
04/0602-8/0103	6	0.01	3	0.22	0.61	0.358
04/0602-8/0301	15	0.01	5	0.36	0.92	0.524
04/0602-8/0501	8	0.01	5	0.36	0.49	0.169
05/0201-2/0101	22	0.02	6	0.43	1.13	0.794
05/0201-2/0102	25	0.02	4	0.29	1.93	0.216
05/0201-2/0103	6	0.01	2	0.14	0.92	0.595
05/0201-2/0201	48	0.04	8	0.58	1.85	0.102
05/0201-2/0301	12	0.01	1	0.07	3.70	0.153
05/0201-2/0501	36	0.03	20	0.01	0.55	0.030
05/0301/0101	37	0.03	7	0.51	1.63	0.232
05/0301/0102	52	0.04	24	0.02	0.66	0.095
05/0301/0103	13	0.01	4	0.29	1.00	0.593
05/0301/0201	14	0.01	11	0.79	0.39	0.015
05/0301/0301	12	0.01	9	0.65	0.41	0.039
05/0301/0401	10	0.01	1	0.07	3.08	0.229
05/0301/0501	93	0.08	26	0.02	1.10	0.665
05/0301/0601	3	0.00	8	0.58	0.11	0.001
05/0302/0101	5	0.00	1	0.07	1.54	0.569
05/0302/0102	12	0.01	1	0.07	3.70	0.153
05/0302/0301	13	0.01	4	0.29	1.00	0.593
05/0302/0501	17	0.01	5	0.36	1.05	0.930
05/0302/0601	3	0.00	1	0.07	0.92	0.658
05/0303/0102	7	0.01	1	0.07	2.15	0.405
05/0303/0103	12	0.01	1	0.07	3.70	0.153

5.39. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Kopējā HIV/ AIDS grupa n=4502	Kopējā HIV/ AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
05/0303/0301	8	0.01	2	0.14	1.23	0.570
05/0303/0401	1	0.00	1	0.07	0.31	0.415
05/0303/0501	18	0.02	3	0.22	1.85	0.236
05/0401-2/0301	11	0.01	10	0.72	0.34	0.013
05/0401-2/0401	9	0.01	1	0.07	2.77	0.279
05/0401-2/0501	11	0.01	3	0.22	1.13	0.574
05/0501/0101	36	0.03	13	0.94	0.85	0.617
05/0501/0102	9	0.01	3	0.22	0.92	0.562
05/0501/0103	6	0.01	5	0.36	0.37	0.091
05/0501/0201	12	0.01	3	0.22	1.23	0.516
05/0501/0301	27	0.02	10	0.72	0.83	0.613
05/0501/0501	34	0.03	6	0.43	1.75	0.203
05/0502-2/0101	4	0.00	1	0.07	1.23	0.664
05/0502-2/0102	23	0.02	4	0.29	1.77	0.285
05/0502-2/0201	2	0.00	2	0.14	0.31	0.237
05/0502-2/0301	8	0.01	2	0.14	1.23	0.571
05/0502-2/0401	1	0.00	5	0.36	0.06	0.003
05/0502-2/0501	16	0.01	4	0.29	1.23	0.476
05/0601/0103	8	0.01	1	0.07	2.46	0.337
05/0601/0201	2	0.00	1	0.07	0.61	0.553
05/0601/0301	2	0.00	1	0.07	0.61	0.553
05/0601/0501	7	0.01	7	0.51	0.31	0.027
05/0602-8/0101	25	0.02	4	0.29	1.93	0.216
05/0602-8/0102	50	0.04	12	0.87	1.28	0.477
05/0602-8/0103	11	0.01	3	0.22	1.13	0.574
05/0602-8/0201	16	0.01	2	0.14	2.46	0.168
05/0602-8/0301	15	0.01	6	0.43	0.77	0.370
05/0602-8/0501	37	0.03	5	0.36	2.29	0.075
06/0201-2/0101	9	0.01	3	0.22	0.92	0.562
06/0201-2/0102	6	0.01	1	0.07	1.85	0.483
06/0201-2/0201	16	0.01	1	0.07	4.93	0.065
06/0201-2/0301	9	0.01	1	0.07	2.77	0.279
06/0201-2/0501	19	0.02	4	0.29	1.46	0.488
06/0301/0101	13	0.01	4	0.29	1.00	0.593
06/0301/0102	10	0.01	2	0.14	1.54	0.438
06/0301/0103	10	0.01	5	0.36	0.61	0.265
06/0301/0201	10	0.01	2	0.14	1.54	0.438
06/0301/0301	6	0.01	4	0.29	0.46	0.190
06/0301/0401	1	0.00	1	0.07	0.31	0.415
06/0301/0501	29	0.02	6	0.43	1.49	0.373
06/0302/0201	4	0.00	2	0.14	0.61	0.430
06/0303/0102	4	0.00	2	0.14	0.61	0.430
06/0303/0103	5	0.00	1	0.07	1.54	0.569
06/0303/0301	9	0.01	2	0.14	1.38	0.502
06/0303/0501	6	0.01	3	0.22	0.61	0.358

5.39. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Kopējā HIV/ AIDS grupa n=4502	Kopējā HIV/ AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
06/0401-2/0102	4	0.00	2	0.14	0.61	0.430
06/0401-2/0301	4	0.00	6	0.43	0.20	0.014
06/0401-2/0501	2	0.00	4	0.29	0.15	0.030
06/0501/0101	24	0.02	5	0.36	1.48	0.425
06/0501/0102	9	0.01	2	0.14	1.38	0.502
06/0501/0103	6	0.01	2	0.14	0.92	0.595
06/0501/0201	6	0.01	2	0.14	0.92	0.595
06/0501/0301	13	0.01	3	0.22	1.33	0.459
06/0501/0501	18	0.02	4	0.29	1.38	0.555
06/0502-2/0101	3	0.00	3	0.22	0.31	0.146
06/0502-2/0103	10	0.01	1	0.07	3.08	0.229
06/0502-2/0301	5	0.00	3	0.22	0.51	0.285
06/0502-2/0501	7	0.01	3	0.22	0.72	0.429
06/0601/0103	3	0.00	3	0.22	0.31	0.145
06/0601/0201	2	0.00	4	0.29	0.15	0.030
06/0601/0301	1	0.00	1	0.07	0.31	0.415
06/0602-8/0101	14	0.01	6	0.43	0.72	0.323
06/0602-8/0102	18	0.02	23	0.02	0.24	0.000
06/0602-8/0103	16	0.01	18	0.01	0.27	0.000
06/0602-8/0201	15	0.01	10	0.72	0.46	0.051
06/0602-8/0301	8	0.01	9	0.65	0.27	0.008
06/0602-8/0501	21	0.02	12	0.87	0.54	0.081
07/0201-2/0101	14	0.01	3	0.22	1.44	0.407
07/0201-2/0102	12	0.01	1	0.07	3.70	0.153
07/0201-2/0103	8	0.01	1	0.07	2.46	0.337
07/0201-2/0201	67	0.06	14	0.01	1.48	0.183
07/0201-2/0301	5	0.00	1	0.07	1.54	0.569
07/0201-2/0501	19	0.02	7	0.51	0.83	0.681
07/0301/0102	12	0.01	3	0.22	1.23	0.516
07/0301/0201	16	0.01	9	0.65	0.54	0.140
07/0301/0301	6	0.01	1	0.07	1.85	0.483
07/0301/0401	4	0.00	1	0.07	1.23	0.664
07/0301/0501	31	0.03	6	0.43	1.59	0.294
07/0302/0201	5	0.00	1	0.07	1.54	0.569
07/0302/0301	6	0.01	1	0.07	1.85	0.483
07/0303/0101	3	0.00	1	0.07	0.92	0.658
07/0303/0201	3	0.00	1	0.07	0.92	0.658
07/0501/0101	19	0.02	3	0.22	1.95	0.274
07/0501/0102	3	0.00	1	0.07	0.92	0.658
07/0501/0201	15	0.01	4	0.29	1.15	0.526
07/0502-2/0102	5	0.00	1	0.07	1.54	0.569
07/0502-2/0201	6	0.01	1	0.07	1.85	0.483
07/0601/0201	2	0.00	2	0.14	0.31	0.237
07/0602-8/0101	11	0.01	1	0.07	3.39	0.188
07/0602-8/0102	25	0.02	2	0.14	3.86	0.048
07/0602-8/0201	13	0.01	2	0.14	2.00	0.278

5.39. tabulas nobeigums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Kopējā HIV/AIDS grupa n=4502	Kopējā HIV/AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
07/0602-8/0301	11	0.01	1	0.07	3.39	0.188
08/0201-2/0101	3	0.00	1	0.07	0.92	0.658
08/0201-2/0201	2	0.00	2	0.14	0.31	0.237
08/0201-2/0301	4	0.00	1	0.07	1.23	0.664
08/0201-2/0501	4	0.00	4	0.29	0.31	0.094
08/0301/0101	3	0.00	2	0.14	0.46	0.336
08/0301/0401	8	0.01	1	0.07	2.46	0.337
08/0301/0501	10	0.01	6	0.43	0.51	0.152
08/0302/0101	3	0.00	1	0.07	0.92	0.658
08/0302/0201	1	0.00	4	0.29	0.08	0.012
08/0401-2/0301	3	0.00	2	0.14	0.46	0.336
08/0401-2/0401	10	0.01	1	0.07	3.08	0.229
08/0401-2/0501	4	0.00	2	0.14	0.61	0.430
08/0501/0101	7	0.01	1	0.07	2.15	0.405
08/0502-2/0102	2	0.00	1	0.07	0.61	0.553
08/0502-2/0401	2	0.00	1	0.07	0.61	0.553
08/0602-8/0102	5	0.00	4	0.29	0.38	0.139
09/0301/0301	2	0.00	2	0.14	0.31	0.237
09/0303/0102	4	0.00	2	0.14	0.61	0.430
09/0303/0301	9	0.01	2	0.14	1.38	0.502
09/0501/0201	2	0.00	2	0.14	0.31	0.237
10/0501/0101	8	0.01	1	0.07	2.46	0.337
10/0501/0301	4	0.00	1	0.07	1.23	0.664

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- haplotipu skaits; N- pacientu skaits.

Starplokusu haplotipu HLA-DRB1/DQB1/DQA1 starplokusu haplotipu sastopamība HIV inficētiem pacientiem AIDS grupā (N=185; n=480 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=1384 kombināciju skaits)

DRB1* & DQB1* & DQA1*	AIDS grupa n=480	AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
01/0201-2/0101	1	0.002	7	0.005	0.41	0.348
01/0201-2/0201	6	0.01	11	0.008	1.58	0.257
01/0201-2/0501	1	0.002	5	0.004	0.58	0.516
01/0301/0101	3	0.006	7	0.005	1.24	0.497
01/0301/0102	2	0.004	9	0.006	0.64	0.432
01/0301/0301	3	0.006	2	0.001	4.35	0.111
01/0301/0501	7	0.01	12	0.009	1.69	0.195
01/0302/0102	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
01/0302/0301	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
01/0501/0101	16	0.03	20	0.014	2.35	0.009
01/0501/0102	1	0.002	7	0.005	0.41	0.348
01/0501/0103	2	0.004	6	0.004	0.96	0.661
01/0501/0201	1	0.002	11	0.008	0.26	0.144
01/0501/0301	3	0.006	10	0.007	0.86	0.559
01/0501/0501	3	0.006	8	0.006	1.08	0.568
01/0502-2/0102	1	0.002	2	0.001	1.44	0.591
01/0502-2/0103	1	0.002	2	0.001	1.44	0.591
01/0502-2/0501	3	0.006	3	0.002	2.90	0.181
01/0602-8/0101	3	0.006	10	0.007	0.86	0.559
01/0602-8/0102	2	0.004	9	0.006	0.64	0.432
01/0602-8/0103	1	0.002	7	0.005	0.41	0.348
01/0602-8/0301	1	0.002	7	0.005	0.41	0.348
01/0602-8/0501	1	0.002	9	0.006	0.32	0.227
02/0201-2/0102	4	0.008	9	0.006	1.28	0.441
02/0201-2/0201	1	0.002	3	0.002	0.96	0.726
02/0201-2/0501	5	0.01	10	0.007	1.45	0.338
02/0301/0101	2	0.004	3	0.002	1.93	0.383
02/0301/0102	5	0.01	15	0.01	0.96	0.938
02/0301/0201	3	0.006	4	0.003	2.17	0.259
02/0301/0301	1	0.002	4	0.003	0.72	0.617
02/0301/0501	9	0.02	15	0.01	1.74	0.185
02/0302/0102	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
02/0302/0301	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
02/0303/0101	2	0.004	3	0.002	1.93	0.383
02/0303/0102	1	0.002	9	0.006	0.32	0.227
02/0303/0501	2	0.004	2	0.001	2.89	0.227
02/0501/0101	6	0.01	5	0.004	3.49	0.039
02/0501/0102	1	0.002	1	0.001	2.89	0.449
02/0501/0301	1	0.002	4	0.003	0.72	0.617
02/0502-2/0102	1	0.002	4	0.003	0.72	0.617
02/0502-2/0501	1	0.002	3	0.003	0.96	0.726
02/0602-8/0101	2	0.004	11	0.008	0.52	0.309

5.40. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	AIDS grupa n=480	AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
02/0602-8/0102	12	0.025	41	0.03	0.84	0.599
02/0602-8/0201	2	0.004	7	0.005	0.82	0.579
02/0602-8/0301	5	0.01	8	0.006	1.81	0.225
02/0602-8/0501	5	0.01	23	0.02	0.62	0.336
03/0201-2/0101	2	0.004	8	0.006	0.72	0.503
03/0201-2/0102	4	0.01	4	0.003	2.90	0.124
03/0201-2/0103	2	0.004	2	0.001	2.89	0.274
03/0201-2/0201	1	0.002	3	0.002	0.96	0.726
03/0201-2/0301	2	0.004	1	0.001	5.79	0.166
03/0201-2/0501	5	0.01	14	0.01	1.03	0.565
03/0301/0101	2	0.004	1	0.001	5.79	0.166
03/0301/0103	2	0.004	2	0.001	2.89	0.274
03/0301/0501	2	0.004	6	0.004	0.96	0.661
03/0401-2/0301	2	0.004	2	0.001	2.89	0.274
03/0501/0101	5	0.01	5	0.004	2.90	0.087
03/0501/0501	1	0.002	3	0.002	0.96	0.726
03/0502-2/0102	1	0.002	1	0.001	2.89	0.449
03/0602-8/0102	1	0.002	2	0.001	1.44	0.591
03/0602-8/0501	1	0.002	2	0.001	1.44	0.591
04/0201-2/0201	5	0.01	8	0.006	1.81	0.225
04/0201-2/0501	3	0.006	4	0.003	2.17	0.259
04/0301/0102	2	0.004	6	0.004	0.96	0.661
04/0301/0201	1	0.002	3	0.002	0.96	0.726
04/0301/0301	3	0.006	8	0.006	1.08	0.568
04/0301/0501	2	0.004	13	0.009	0.44	0.215
04/0302/0102	3	0.006	2	0.001	4.35	0.111
04/0302/0201	1	0.002	1	0.001	2.89	0.449
04/0302/0301	5	0.01	7	0.005	2.07	0.173
04/0302/0501	1	0.002	4	0.003	0.72	0.625
04/0303/0201	1	0.002	1	0.001	2.89	0.448
04/0303/0301	1	0.002	3	0.002	0.96	0.726
04/0602-8/0102	3	0.006	11	0.008	0.79	0.495
04/0602-8/0103	2	0.004	3	0.002	1.93	0.383
04/0602-8/0301	3	0.006	5	0.004	1.73	0.34
04/0602-8/0501	2	0.004	5	0.004	1.15	0.574
05/0201-2/0101	1	0.002	6	0.004	0.48	0.426
05/0201-2/0102	4	0.01	4	0.003	2.90	0.124
05/0201-2/0103	2	0.004	2	0.001	2.89	0.274
05/0201-2/0201	3	0.006	8	0.006	1.08	0.568
05/0201-2/0501	4	0.01	20	0.014	0.57	0.306
05/0301/0101	9	0.02	7	0.005	3.76	0.009
05/0301/0102	7	0.01	24	0.017	0.84	0.684
05/0301/0103	2	0.004	4	0.003	1.44	0.484
05/0301/0301	2	0.004	9	0.007	0.64	0.432
05/0301/0401	2	0.004	1	0.001	5.79	0.164
05/0301/0501	18	0.04	26	0.019	2.03	0.02
05/0302/0101	1	0.002	1	0.001	2.89	0.449

5.40. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	AIDS grupa n=480	AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
05/0302/0102	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
05/0302/0301	2	0.004	4	0.003	1.44	0.484
05/0302/0501	3	0.006	5	0.004	1.73	0.34
05/0303/0102	1	0.002	1	0.001	2.89	0.449
05/0303/0103	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
05/0303/0301	1	0.002	2	0.001	1.44	0.591
05/0303/0501	4	0.01	3	0.002	3.87	0.077
05/0401-2/0401	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
05/0401-2/0501	2	0.004	3	0.002	1.93	0.383
05/0501/0101	4	0.01	13	0.009	0.89	0.545
05/0501/0501	4	0.01	6	0.004	1.93	0.241
05/0502-2/0101	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
05/0502-2/0102	5	0.01	4	0.003	3.63	0.055
05/0502-2/0201	2	0.004	2	0.001	2.89	0.274
05/0502-2/0501	3	0.006	4	0.003	2.17	0.259
05/0602-8/0101	1	0.002	4	0.003	0.72	0.617
05/0602-8/0102	3	0.006	12	0.009	0.72	0.434
05/0602-8/0103	2	0.004	3	0.002	1.93	0.383
05/0602-8/0201	1	0.002	2	0.001	1.44	0.591
05/0602-8/0301	1	0.002	6	0.004	0.48	0.426
05/0602-8/0501	4	0.01	5	0.004	2.32	0.179
06/0201-2/0101	1	0.002	3	0.002	0.96	0.726
06/0201-2/0201	1	0.002	1	0.001	2.89	0.449
06/0201-2/0501	1	0.002	4	0.003	0.72	0.617
06/0301/0301	1	0.002	4	0.003	0.72	0.617
06/0301/0501	1	0.002	6	0.004	0.48	0.426
06/0303/0102	1	0.002	2	0.001	1.44	0.591
06/0303/0103	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
06/0303/0301	1	0.002	2	0.001	1.44	0.591
06/0303/0501	2	0.004	3	0.002	1.93	0.383
06/0501/0101	2	0.004	5	0.004	1.15	0.574
06/0501/0103	2	0.004	2	0.001	2.89	0.274
06/0501/0501	2	0.004	4	0.29	1.44	0.484
06/0502-2/0103	1	0.002	1	0.07	2.89	0.449
06/0502-2/0501	1	0.002	3	0.22	0.96	0.726
06/0601/0103	2	0.004	3	0.002	1.93	0.383
06/0601/0201	2	0.004	4	0.003	1.44	0.484
06/0602-8/0101	1	0.002	6	0.004	0.48	0.426
06/0602-8/0102	5	0.01	23	0.017	0.62	0.336
06/0602-8/0103	6	0.01	18	0.013	0.96	0.933
06/0602-8/0201	3	0.006	10	0.007	0.86	0.559
06/0602-8/0301	1	0.002	9	0.006	0.32	0.227
06/0602-8/0501	2	0.004	12	0.009	0.48	0.259
07/0201-2/0101	1	0.002	3	0.002	0.96	0.726
07/0201-2/0102	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
07/0201-2/0103	1	0.002	1	0.001	2.89	0.449
07/0201-2/0201	6	0.012	14	0.010	1.24	0.662

5.40. tabulas nobeigums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	AIDS grupa n=480	AIDS grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
07/0201-2/0301	1	0.002	1	0.001	2.89	0.449
07/0201-2/0501	1	0.002	7	0.005	0.41	0.348
07/0301/0102	1	0.002	3	0.002	0.96	0.726
07/0301/0201	3	0.006	9	0.006	0.96	0.625
07/0301/0501	4	0.01	6	0.004	1.93	0.241
07/0302/0201	1	0.002	1	0.001	2.89	0.449
07/0302/0301	1	0.002	1	0.001	2.89	0.449
07/0501/0101	1	0.002	3	0.002	0.96	0.726
07/0501/0201	1	0.002	4	0.003	0.72	0.617
07/0502-2/0102	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
07/0502-2/0201	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
07/0602-8/0102	1	0.002	2	0.001	1.44	0.591
07/0602-8/0201	1	0.002	2	0.001	1.44	0.591
08/0201-2/0201	1	0.002	2	0.001	1.44	0.591
08/0201-2/0301	3	0.006	1	0.001	8.70	0.055
08/0301/0401	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
08/0301/0501	4	0.01	6	0.004	1.93	0.241
08/0302/0201	1	0.002	4	0.003	0.72	0.617
08/0302/0301	1	0.002	1	0.001	2.89	0.449
08/0401-2/0301	2	0.004	2	0.001	2.89	0.274
08/0401-2/0401	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
08/0401-2/0501	2	0.004	2	0.001	2.89	0.274
09/0303/0301	1	0.002	2	0.001	1.44	0.591
10/0302/0201	1	0.002	1	0.001	2.89	0.449
10/0302/0301	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165
10/0303/0201	1	0.002	1	0.001	2.89	0.449
10/0303/0301	1	0.002	2	0.001	1.44	0.591
10/0501/0101	4	0.01	1	0.001	11.62	0.017
10/0501/0301	2	0.004	1	0.001	5.79	0.165

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- haplotipu skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DRB1/DQB1/DQA1 starplokusu haplotipu sastopamība HIV inficētiem pacientiem Hetero/sek. grupā (N=577; n=1444 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=1384 kombināciju skaits)

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Hetero/sek. grupa n=1444	Hetero/sek. grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
01/0201-2/0101	6	0.004	7	0.51	0.82	0.723
01/0201-2/0102	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
01/0201-2/0201	13	0.90	11	0.79	1.13	0.759
01/0201-2/0301	2	0.14	2	0.14	0.96	0.671
01/0201-2/0501	5	0.35	5	0.36	0.96	0.597
01/0301/0101	4	0.28	7	0.51	0.55	0.329
01/0301/0102	1	0.07	9	0.65	0.11	0.009
01/0301/0301	2	0.14	2	0.14	0.96	0.671
01/0301/0401	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
01/0301/0501	8	0.55	12	0.87	0.64	0.321
01/0301/0601	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
01/0302/0601	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
01/0303/0101	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
01/0303/0102	2	0.14	2	0.14	0.96	0.671
01/0303/0501	2	0.14	4	0.29	0.48	0.324
01/0401-2/0102	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
01/0401-2/0401	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
01/0501/0101	17	0.012	20	0.014	0.81	0.531
01/0501/0102	1	0.07	7	0.51	0.14	0.031
01/0501/0103	3	0.21	6	0.43	0.48	0.233
01/0501/0201	3	0.21	11	0.79	0.26	0.026
01/0501/0301	3	0.21	10	0.72	0.29	0.043
01/0501/0501	9	0.62	8	0.58	1.08	0.876
01/0502-2/0103	2	0.14	2	0.14	0.96	0.671
01/0502-2/0501	3	0.21	3	0.22	0.96	0.636
01/0602-8/0101	7	0.48	10	0.72	0.67	0.414
01/0602-8/0102	4	0.28	9	0.65	0.42	0.166
01/0602-8/0103	5	0.35	7	0.51	0.68	0.514
01/0602-8/0201	2	0.14	5	0.36	0.38	0.209
01/0602-8/0301	4	0.28	7	0.51	0.55	0.329
01/0602-8/0401	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
01/0602-8/0501	5	0.35	9	0.65	0.53	0.249
02/0201-2/0101	4	0.28	7	0.51	0.55	0.329
02/0201-2/0102	8	0.55	9	0.65	0.85	0.74
02/0201-2/0103	2	0.14	1	0.07	1.92	0.516
02/0201-2/0201	3	0.21	3	0.22	0.96	0.636
02/0201-2/0301	2	0.14	1	0.07	1.92	0.516
02/0201-2/0501	13	0.90	10	0.72	1.25	0.599
02/0301/0101	7	0.48	3	0.22	2.24	0.189
02/0301/0102	14	0.97	15	1.08	0.89	0.763
02/0301/0103	1	0.07	5	0.36	0.19	0.099

5.41. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Hetero/ sek. grupa n=1444	Hetero/sek. grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
02/0301/0201	6	0.42	4	0.29	1.44	0.403
02/0301/0301	2	0.14	4	0.29	0.48	0.324
02/0301/0501	21	0.014	15	0.011	1.35	0.379
02/0301/0601	1	0.07	4	0.29	0.24	0.174
02/0302/0101	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
02/0302/0102	4	0.28	1	0.07	3.84	0.201
02/0302/0301	5	0.35	1	0.07	4.81	0.119
02/0303/0101	3	0.21	3	0.22	0.96	0.656
02/0303/0102	2	0.14	9	0.65	0.21	0.029
02/0303/0103	4	0.28	2	0.14	1.92	0.364
02/0303/0501	7	0.48	2	0.14	3.37	0.100
02/0401-2/0102	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
02/0401-2/0301	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
02/0401-2/0401	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
02/0401-2/0501	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
02/0501/0101	9	0.62	5	0.36	1.73	0.321
02/0501/0102	2	0.14	1	0.07	1.92	0.516
02/0501/0301	5	0.35	4	0.29	1.20	0.526
02/0501/0401	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
02/0501/0501	6	0.42	3	0.22	1.92	0.275
02/0502-2/0102	5	0.35	4	0.29	1.20	0.526
02/0502-2/0501	2	0.07	3	0.22	0.64	0.48
02/0601/0101	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
02/0601/0102	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
02/0601/0103	3	0.21	3	0.22	0.96	0.636
02/0601/0201	2	0.14	1	0.07	1.92	0.516
02/0601/0301	1	0.07	3	0.22	0.32	0.297
02/0601/0501	2	0.14	6	0.43	0.32	0.131
02/0602-8/0101	5	0.35	11	0.79	0.43	0.112
02/0602-8/0102	23	0.016	41	0.030	0.53	0.014
02/0602-8/0103	4	0.28	11	0.79	0.35	0.058
02/0602-8/0201	5	0.35	7	0.51	0.68	0.514
02/0602-8/0301	12	0.83	8	0.58	1.44	0.422
02/0602-8/0501	13	0.90	23	0.017	0.54	0.071
03/0201-2/0101	8	0.55	8	0.58	0.96	0.932
03/0201-2/0102	5	0.35	4	0.29	1.20	0.526
03/0201-2/0103	5	0.35	2	0.14	2.40	0.244
03/0201-2/0201	4	0.28	3	0.22	1.28	0.523
03/0201-2/0301	4	0.28	1	0.07	3.84	0.201
03/0201-2/0501	10	0.69	14	0.010	0.68	0.355
03/0301/0101	4	0.28	1	0.07	3.84	0.201
03/0301/0102	2	0.14	2	0.14	0.96	0.671
03/0301/0103	3	0.21	2	0.14	1.44	0.52
03/0301/0401	1	0.07	1	0.07	0.96	0.484
03/0301/0501	9	0.62	6	0.43	1.44	0.487
03/0302/0101	2	0.14	4	0.29	0.48	0.324

5.41. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Hetero/ sek. grupa n=1444	Hetero/sek. grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
03/0302/0501	2	0.14	5	0.36	0.38	0.209
03/0303/0102	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
03/0303/0301	3	0.21	1	0.07	2.88	0.328
03/0303/0501	3	0.21	2	0.14	1.44	0.52
03/0401-2/0301	3	0.21	2	0.14	1.44	0.52
03/0401-2/0401	1	0.07	4	0.29	0.24	0.174
03/0401-2/0501	1	0.07	1	0.07	0.96	0.484
03/0501/0101	10	0.69	5	0.36	1.92	0.225
03/0501/0301	2	0.14	1	0.07	1.92	0.516
03/0501/0501	4	0.28	3	0.22	1.28	0.523
03/0602-8/0102	6	0.42	2	0.14	2.88	0.158
03/0602-8/0501	4	0.28	2	0.14	1.92	0.363
04/0201-2/0101	3	0.21	3	0.22	0.96	0.636
04/0201-2/0102	3	0.21	5	0.36	0.57	0.340
04/0201-2/0201	9	0.62	8	0.58	1.08	0.876
04/0201-2/0301	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
04/0201-2/0501	5	0.35	4	0.29	1.20	0.526
04/0301/0101	3	0.21	8	0.58	0.36	0.114
04/0301/0102	6	0.42	6	0.43	0.96	0.941
04/0301/0201	1	0.07	3	0.22	0.32	0.297
04/0301/0301	2	0.14	8	0.58	0.24	0.047
04/0301/0401	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
04/0301/0501	9	0.62	13	0.94	0.66	0.339
04/0302/0102	4	0.28	2	0.14	1.92	0.364
04/0302/0201	2	0.14	1	0.07	1.92	0.516
04/0302/0301	5	0.35	7	0.51	0.68	0.514
04/0302/0501		0.00	4	0.29	0.00	0.041
04/0303/0101	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
04/0303/0102	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
04/0303/0201	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
04/0303/0301	2	0.14	3	0.22	0.64	0.480
04/0303/0501	3	0.21	4	0.29	0.72	0.477
04/0401-2/0301		0.00	4	0.29	0.00	0.041
04/0501/0101	3	0.21	1	0.07	2.88	0.328
04/0501/0102	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
04/0501/0201	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
04/0501/0401	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
04/0502-2/0301	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
04/0602-8/0101	2	0.14	10	0.72	0.19	0.017
04/0602-8/0102	8	0.55	11	0.79	0.70	0.433
04/0602-8/0103	3	0.21	3	0.22	0.96	0.636
04/0602-8/0301	5	0.35	5	0.36	0.96	0.597
04/0602-8/0501	7	0.48	5	0.36	1.34	0.613
05/0201-2/0101	9	0.62	6	0.43	1.44	0.487
05/0201-2/0102	17	1.18	4	0.29	4.11	0.006
05/0201-2/0103	5	0.35	2	0.14	2.40	0.244
05/0201-2/0201	13	0.90	8	0.58	1.56	0.318

5.41. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Hetero/ sek. grupa n=1444	Hetero/sek. grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
05/0201-2/0301	4	0.28	1	0.07	3.84	0.201
05/0201-2/0501	18	0.012	20	0.014	0.86	0.647
05/0301/0101	17	0.012	7	0.51	2.34	0.052
05/0301/0102	23	0.16	24	0.017	0.92	0.769
05/0301/0103	10	0.69	4	0.29	2.41	0.126
05/0301/0201	5	0.35	11	0.79	0.43	0.112
05/0301/0301	3	0.21	9	0.65	0.32	0.070
05/0301/0401	7	0.48	1	0.07	6.74	0.039
05/0301/0501	45	0.031	26	0.019	1.68	0.035
05/0302/0102	2	0.14	1	0.07	1.92	0.516
05/0302/0301	2	0.14	4	0.29	0.48	0.324
05/0303/0102	4	0.28	1	0.07	3.84	0.201
05/0303/0103	6	0.42	1	0.07	5.77	0.069
05/0303/0301	5	0.35	2	0.14	2.40	0.244
05/0303/0401	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
05/0303/0501	13	0.90	3	0.22	4.18	0.015
05/0401-2/0301	9	0.62	10	0.72	0.86	0.747
05/0401-2/0401	8	0.55	1	0.07	7.70	0.022
05/0401-2/0501	9	0.62	3	0.22	2.89	0.096
05/0501/0101	16	0.011	13	0.94	1.18	0.656
05/0501/0102	4	0.28	3	0.22	1.28	0.523
05/0501/0103	3	0.21	5	0.36	0.57	0.34
05/0501/0201	4	0.28	3	0.22	1.28	0.523
05/0501/0301	11	0.76	10	0.72	1.05	0.903
05/0501/0501	14	0.97	6	0.43	2.25	0.089
05/0502-2/0101	4	0.28	1	0.07	3.84	0.201
05/0502-2/0102	5	0.35	4	0.29	1.20	0.526
05/0502-2/0201	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
05/0502-2/0301	2	0.14	2	0.14	0.96	0.671
05/0502-2/0501	5	0.35	4	0.29	1.20	0.526
05/0601/0103	2	0.14	1	0.07	1.92	0.516
05/0601/0301	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
05/0601/0501	2	0.14	7	0.51	0.27	0.079
05/0602-8/0101	9	0.62	4	0.29	2.16	0.189
05/0602-8/0102	19	1.32	12	0.87	1.52	0.252
05/0602-8/0103	5	0.35	3	0.22	1.60	0.386
05/0602-8/0201	8	0.55	2	0.14	3.85	0.062
05/0602-8/0301	7	0.48	6	0.43	1.12	0.84
05/0602-8/0501	14	0.97	5	0.36	2.70	0.048
06/0201-2/0101	2	0.14	3	0.22	0.64	0.48
06/0201-2/0102	2	0.14	1	0.07	1.92	0.516
06/0201-2/0201	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
06/0201-2/0301	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
06/0201-2/0501	8	0.55	4	0.29	1.92	0.278
06/0301/0101	1	0.07	4	0.29	0.24	0.174

5.41. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Hetero/ sek. grupa n=1444	Hetero/sek. grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
06/0301/0102	2	0.14	2	0.14	0.96	0.671
06/0301/0103	3	0.21	5	0.36	0.57	0.34
06/0301/0501	4	0.28	6	0.43	0.64	0.351
06/0303/0102	3	0.21	2	0.14	1.44	0.519
06/0303/0103	3	0.21	1	0.07	2.88	0.328
06/0303/0301	3	0.21	2	0.14	1.44	0.519
06/0303/0501	3	0.21	3	0.22	0.96	0.636
06/0401-2/0102	2	0.14	2	0.14	0.96	0.671
06/0401-2/0301	1	0.07	6	0.43	0.16	0.055
06/0501/0101	3	0.21	5	0.36	0.57	0.34
06/0501/0102	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
06/0501/0103	2	0.14	2	0.14	0.96	0.671
06/0501/0201	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
06/0501/0501	3	0.21	4	0.29	0.72	0.477
06/0502-2/0103	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
06/0502-2/0501	1	0.07	3	0.22	0.32	0.297
06/0601/0103	2	0.14	3	0.22	0.64	0.48
06/0601/0201	2	0.14	4	0.29	0.48	0.324
06/0602-8/0101	2	0.14	6	0.43	0.32	0.131
06/0602-8/0102	8	0.55	23	0.017	0.33	0.005
06/0602-8/0103	9	0.62	18	0.013	0.48	0.064
06/0602-8/0201	3	0.21	10	0.72	0.29	0.043
06/0602-8/0301	3	0.21	9	0.65	0.32	0.07
06/0602-8/0501	7	0.48	12	0.87	0.56	0.213
07/0201-2/0101	3	0.21	3	0.22	0.96	0.636
07/0201-2/0102	5	0.35	1	0.07	4.81	0.119
07/0201-2/0103	5	0.35	1	0.07	4.81	0.119
07/0201-2/0201	8	0.55	14	0.010	0.55	0.166
07/0201-2/0301	2	0.14	1	0.07	1.92	0.516
07/0201-2/0501	8	0.55	7	0.51	1.10	0.859
07/0301/0102	10	0.69	3	0.22	3.21	0.062
07/0301/0201	1	0.07	9	0.65	0.11	0.009
07/0301/0301	3	0.21	1	0.07	2.88	0.328
07/0301/0401	3	0.21	1	0.07	2.88	0.328
07/0301/0501	20	1.39	6	0.43	3.23	0.008
07/0302/0201	2	0.14	1	0.07	1.92	0.516
07/0302/0301	3	0.21	1	0.07	2.88	0.328
07/0303/0101	3	0.21	1	0.07	2.88	0.328
07/0303/0201	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
07/0501/0101	9	0.62	3	0.22	2.89	0.096
07/0501/0102	2	0.14	1	0.07	1.92	0.516
07/0501/0201	4	0.28	4	0.29	0.96	0.613
07/0502-2/0102	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
07/0502-2/0201	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
07/0601/0103	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739

5.40. tabulas nobeigums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Hetero/ sek. grupa n=1444	Hetero/sek. grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
07/0601/0201	2	0.14	2	0.14	0.96	0.671
07/0602-8/0101	6	0.42	1	0.07	5.77	0.069
07/0602-8/0102	16	1.11	2	0.14	7.74	0.001
07/0602-8/0201	4	0.28	2	0.14	1.92	0.364
07/0602-8/0301	8	0.55	1	0.07	7.70	0.022
08/0201-2/0101	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
08/0201-2/0201	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
08/0201-2/0301	3	0.21	1	0.07	2.88	0.328
08/0201-2/0501	2	0.14	4	0.29	0.48	0.324
08/0301/0401	3	0.21	1	0.07	2.88	0.328
08/0301/0501	4	0.28	6	0.43	0.64	0.351
08/0302/0101	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
08/0302/0201	1	0.07	4	0.29	0.24	0.174
08/0302/0301	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
08/0401-2/0301	3	0.21	2	0.14	1.44	0.520
08/0401-2/0401	4	0.28	1	0.07	3.84	0.201
08/0401-2/0501	3	0.21	2	0.14	1.44	0.520
08/0501/0101	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
08/0602-8/0102	4	0.28	4	0.29	0.96	0.613
09/0303/0102	3	0.21	2	0.14	1.44	0.520
09/0303/0301	3	0.21	2	0.14	1.44	0.520
10/0302/0201	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
10/0302/0301	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
10/0303/0201	1	0.07	1	0.07	0.96	0.739
10/0303/0301	1	0.07	2	0.14	0.48	0.484
10/0501/0101	2	0.14	1	0.07	1.92	0.516

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- haplotipu skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DRB1/DQB1/DQA1 starpkokusu haplotipu sastopamība HIV inficētiem pacientiem IVNL grupā (N=544; n=2778 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=1384 kombināciju skaits)

DRB1* & DQB1* & DQA1*	IVNL grupa n=2778	IVNL grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
01/0201-2/0101	17	0.006	7	0.005	1.21	0.67
01/0201-2/0201	33	0.012	11	0.008	1.50	0.243
01/0201-2/0301	5	0.002	2	0.001	1.25	0.572
01/0201-2/0501	14	0.006	5	0.004	1.40	0.52
01/0301/0101	34	0.012	7	0.005	2.44	0.027
01/0301/0102	12	0.004	9	0.006	0.66	0.349
01/0301/0103	1	0.000	4	0.003	0.12	0.044
01/0301/0301	10	0.004	2	0.001	2.50	0.182
01/0301/0501	37	0.013	12	0.009	1.54	0.19
01/0301/0601	1	0.000	1	0.001	0.50	0.554
01/0302/0102	12	0.004	1	0.001	6.00	0.039
01/0302/0301	19	0.007	1	0.001	9.52	0.007
01/0302/0601	1	0.000	1	0.001	0.50	0.554
01/0303/0101	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
01/0303/0501	1	0.000	4	0.003	0.12	0.045
01/0401-2/0101	3	0.001	2	0.001	0.75	0.538
01/0401-2/0401	2	0.001	2	0.001	0.50	0.406
01/0501/0101	41	0.015	20	0.014	1.02	0.938
01/0501/0102	1	0.04	7	0.005	0.07	0.002
01/0501/0103	1	0.000	6	0.004	0.08	0.007
01/0501/0201	9	0.003	11	0.008	0.41	0.039
01/0501/0301	15	0.005	10	0.007	0.75	0.473
01/0501/0401	2	0.001	4	0.003	0.25	0.099
01/0501/0501	15	0.005	8	0.006	0.93	0.876
01/0502-2/0101	4	0.001	4	0.003	0.50	0.257
01/0502-2/0102	9	0.003	2	0.001	2.25	0.235
01/0502-2/0103	2	0.001	2	0.001	0.50	0.406
01/0502-2/0501	7	0.002	3	0.002	1.16	0.561
01/0601/0301	1	0.000	2	0.001	0.25	0.258
01/0602-8/0101	45	0.016	10	0.007	2.26	0.017
01/0602-8/0102	4	0.001	9	0.006	0.22	0.008
01/0602-8/0103	2	0.001	7	0.005	0.14	0.008
01/0602-8/0201	11	0.004	5	0.004	1.10	0.865
01/0602-8/0301	7	0.002	7	0.005	0.50	0.147
01/0602-8/0401	1	0.000	1	0.001	0.50	0.554
01/0602-8/0501	26	0.009	9	0.006	1.44	0.342
02/0201-2/0101	12	0.004	7	0.005	0.85	0.739
02/0201-2/0102	18	0.006	9	0.006	1.00	0.993
02/0201-2/0201	20	0.007	3	0.002	3.34	0.039
02/0201-2/0301	6	0.002	1	0.001	2.99	0.247
02/0201-2/0501	24	0.009	10	0.007	1.20	0.633

5.42. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	IVNL grupa n=2778	IVNL grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
02/0301/0101	27	0.010	3	0.002	4.52	0.007
02/0301/0102	40	0.014	15	0.010	1.33	0.343
02/0301/0103	1	0.000	5	0.004	0.10	0.017
02/0301/0201	11	0.004	4	0.003	1.37	0.406
02/0301/0301	20	0.007	4	0.003	2.50	0.084
02/0301/0501	54	0.019	15	0.011	1.81	0.041
02/0301/0601	7	0.002	4	0.003	0.87	0.525
02/0302/0101	3	0.001	1	0.001	1.50	0.594
02/0302/0102	22	0.008	1	0.001	11.04	0.003
02/0302/0301	21	0.008	1	0.001	10.53	0.004
02/0302/0501	5	0.002	1	0.001	2.49	0.352
02/0303/0101	1	0.000	3	0.002	0.17	0.110
02/0303/0102	2	0.001	9	0.006	0.11	0.001
02/0303/0103	3	0.001	2	0.001	0.75	0.538
02/0303/0501	7	0.002	2	0.001	1.75	0.550
02/0401-2/0102	3	0.001	1	0.001	1.50	0.594
02/0401-2/0301	1	0.000	2	0.001	0.25	0.258
02/0401-2/0401	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
02/0401-2/0501	1	0.000	1	0.001	0.50	0.554
02/0501/0101	23	0.008	5	0.004	2.30	0.082
02/0501/0102	11	0.004	1	0.001	5.50	0.054
02/0501/0103	1	0.000	1	0.001	0.50	0.554
02/0501/0301	13	0.005	4	0.003	1.62	0.394
02/0501/0401	2	0.001	2	0.001	0.50	0.406
02/0501/0501	15	0.005	3	0.002	2.50	0.134
02/0502-2/0101	4	0.001	2	0.001	1.00	0.647
02/0502-2/0102	38	0.014	4	0.003	4.78	0.001
02/0502-2/0201	3	0.001	1	0.001	1.50	0.594
02/0502-2/0301	6	0.002	1	0.001	2.99	0.265
02/0502-2/0401	2	0.001	2	0.001	0.50	0.406
02/0502-2/0501	15	0.005	3	0.002	2.50	0.134
02/0601/0103	4	0.001	3	0.002	0.66	0.427
02/0601/0301	1	0.000	3	0.002	0.17	0.110
02/0601/0501	3	0.001	6	0.004	0.25	0.042
02/0602-8/0101	29	0.010	11	0.008	1.32	0.438
02/0602-8/0102	43	0.015	41	0.030	0.51	0.002
02/0602-8/0201	9	0.003	7	0.005	0.64	0.372
02/0602-8/0301	13	0.005	8	0.006	0.81	0.637
02/0602-8/0401	3	0.001	1	0.001	1.50	0.594
02/0602-8/0501	36	0.013	23	0.017	0.78	0.347
03/0201-2/0101	24	0.009	8	0.006	1.50	0.320
03/0201-2/0102	7	0.002	4	0.003	0.87	0.525
03/0201-2/0201	10	0.004	3	0.002	1.66	0.324
03/0201-2/0301	4	0.001	1	0.001	1.99	0.462
03/0201-2/0501	32	0.011	14	0.010	1.14	0.683
03/0301/0101	7	0.005	1	0.001	3.49	0.196
03/0301/0102	10	0.004	2	0.001	2.50	0.182

5.42. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	IVNL grupa n=277 8	IVNL grupa gf	Kontrolgrup a n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
03/0301/0103	4	0.001	2	0.001	1.00	0.647
03/0301/0201	8	0.003	1	0.001	3.99	0.144
03/0301/0501	14	0.005	6	0.004	1.16	0.757
03/0301/0601	3	0.001	1	0.001	1.50	0.594
03/0302/0101	6	0.002	4	0.003	0.75	0.438
03/0302/0501	7	0.002	5	0.004	0.70	0.366
03/0303/0103	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
03/0303/0301	7	0.002	1	0.001	3.49	0.196
03/0401-2/0401	1	0.000	4	0.003	0.12	0.045
03/0501/0101	31	0.011	5	0.004	3.11	0.013
03/0501/0103	3	0.011	2	0.001	0.75	0.537
03/0501/0301	12	0.004	1	0.001	6.00	0.039
03/0501/0501	22	0.008	3	0.002	3.67	0.024
03/0502-2/0102	15	0.005	1	0.001	7.51	0.022
03/0502-2/0103	7	0.002	2	0.001	1.75	0.379
03/0502-2/0301	5	0.002	1	0.001	2.49	0.353
03/0502-2/0401	1	0.000	1	0.001	0.50	0.554
03/0502-2/0501	12	0.004	1	0.001	6.00	0.039
03/0601/0103	1	0.000	1	0.001	0.50	0.554
03/0602-8/0102	9	0.003	2	0.001	2.25	0.235
03/0602-8/0501	7	0.002	2	0.001	1.75	0.379
04/0201-2/0101	4	0.001	3	0.002	0.66	0.427
04/0201-2/0102	2	0.001	5	0.004	0.20	0.045
04/0201-2/0201	9	0.003	8	0.006	0.56	0.226
04/0201-2/0301	5	0.002	2	0.001	1.25	0.572
04/0201-2/0501	4	0.001	4	0.003	0.50	0.257
04/0301/0101	4	0.001	8	0.006	0.25	0.018
04/0301/0102	25	0.009	6	0.004	2.09	0.099
04/0301/0103	2	0.001	2	0.001	0.50	0.406
04/0301/0201	6	0.002	3	0.002	1.00	0.621
04/0301/0301	24	0.009	8	0.006	1.50	0.319
04/0301/0401	4	0.001	2	0.001	1.00	0.647
04/0301/0501	11	0.004	13	0.010	0.42	0.029
04/0302/0101	3	0.001	1	0.001	1.50	0.594
04/0302/0102	18	0.006	2	0.001	4.51	0.027
04/0302/0201	1	0.000	1	0.001	0.50	0.554
04/0302/0301	24	0.009	7	0.005	1.71	0.205
04/0302/0501	2	0.001	4	0.003	0.25	0.099
04/0303/0102	2	0.001	2	0.001	0.50	0.406
04/0303/0201	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
04/0303/0301	5	0.002	3	0.002	0.83	0.529
04/0303/0501	2	0.001	4	0.003	0.25	0.099
04/0401-2/0102	2	0.001	2	0.001	0.50	0.406
04/0401-2/0301	5	0.002	4	0.003	0.62	0.348
04/0401-2/0501	1	0.000	3	0.002	0.17	0.110
04/0501/0101	9	0.003	1	0.001	4.50	0.105
04/0501/0102	3	0.001	2	0.001	0.75	0.538

5.42. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	IVNL grupa n=2778	IVNL grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
04/0501/0201	7	0.002	1	0.001	3.49	0.196
04/0501/0301	9	0.003	1	0.001	4.50	0.105
04/0502-2/0301	2	0.001	2	0.001	0.50	0.406
04/0502-2/0401	2	0.001	2	0.001	0.50	0.406
04/0502-2/0501	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
04/0602-8/0101	9	0.003	10	0.007	0.45	0.072
04/0602-8/0102	14	0.005	11	0.008	0.63	0.253
04/0602-8/0103	3	0.001	3	0.002	0.50	0.318
04/0602-8/0301	9	0.003	5	0.004	0.90	0.522
04/0602-8/0501	1	0.000	5	0.004	0.10	0.018
05/0201-2/0101	13	0.005	6	0.004	1.08	0.877
05/0201-2/0102	8	0.003	4	0.003	1.00	0.605
05/0201-2/0103	1	0.000	2	0.001	0.25	0.258
05/0201-2/0201	34	0.012	8	0.006	2.13	0.049
05/0201-2/0301	7	0.002	1	0.001	3.49	0.196
05/0201-2/0501	18	0.006	20	0.014	0.44	0.011
05/0301/0101	18	0.006	7	0.005	1.28	0.576
05/0301/0102	28	0.010	24	0.017	0.58	0.047
05/0301/0103	2	0.001	4	0.003	0.25	0.099
05/0301/0201	9	0.003	11	0.008	0.41	0.038
05/0301/0301	8	0.003	9	0.006	0.44	0.084
05/0301/0401	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
05/0301/0501	42	0.015	26	0.019	0.80	0.379
05/0301/0601	3	0.001	8	0.006	0.19	0.009
05/0302/0101	5	0.002	1	0.001	2.49	0.353
05/0302/0102	10	0.004	1	0.001	5.00	0.076
05/0302/0301	10	0.004	4	0.003	1.25	0.478
05/0302/0501	12	0.004	5	0.004	1.20	0.736
05/0302/0601	3	0.001	1	0.001	1.50	0.594
05/0303/0102	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
05/0303/0103	4	0.001	1	0.001	1.99	0.462
05/0303/0301	3	0.001	2	0.001	0.75	0.538
05/0303/0501	3	0.001	3	0.002	0.50	0.319
05/0401-2/0301	2	0.001	10	0.007	0.10	0.001
05/0401-2/0501	1	0.000	3	0.002	0.17	0.110
05/0501/0101	19	0.007	13	0.010	0.73	0.374
05/0501/0102	5	0.002	3	0.002	0.83	0.529
05/0501/0103	3	0.001	5	0.004	0.30	0.087
05/0501/0201	7	0.002	3	0.002	1.16	0.561
05/0501/0301	15	0.005	10	0.007	0.75	0.473
05/0501/0501	19	0.007	6	0.004	1.58	0.325
05/0502-2/0102	16	0.006	4	0.003	2.00	0.207
05/0502-2/0201	1	0.000	2	0.001	0.25	0.258
05/0502-2/0301	5	0.002	2	0.001	1.25	0.572
05/0502-2/0401	1	0.000	5	0.004	0.10	0.018
05/0502-2/0501	11	0.004	4	0.003	1.37	0.406
05/0601/0103	5	0.002	1	0.001	2.49	0.353

5.42. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	IVNL grupa n=2778	IVNL grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
05/0601/0201	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
05/0601/0501	4	0.001	7	0.005	0.28	0.038
05/0602-8/0101	14	0.005	4	0.003	1.75	0.319
05/0602-8/0102	27	0.010	12	0.010	1.12	0.741
05/0602-8/0103	5	0.002	3	0.002	0.83	0.53
05/0602-8/0201	7	0.002	2	0.001	1.75	0.379
05/0602-8/0301	7	0.002	6	0.004	0.58	0.239
05/0602-8/0501	20	0.010	5	0.004	2.00	0.158
06/0201-2/0101	6	0.002	3	0.002	1.00	0.621
06/0201-2/0102	4	0.001	1	0.001	1.99	0.462
06/0201-2/0201	13	0.005	1	0.001	6.50	0.028
06/0201-2/0301	6	0.002	1	0.001	2.99	0.265
06/0201-2/0501	10	0.004	4	0.003	1.25	0.478
06/0301/0101	12	0.004	4	0.003	1.50	0.483
06/0301/0102	7	0.002	2	0.001	1.75	0.379
06/0301/0103	7	0.002	5	0.004	0.70	0.366
06/0301/0201	10	0.004	2	0.001	2.50	0.182
06/0301/0301	6	0.002	4	0.003	0.75	0.438
06/0301/0501	24	0.009	6	0.004	2.00	0.122
06/0302/0201	4	0.001	2	0.001	1.00	0.647
06/0303/0102	1	0.000	2	0.001	0.25	0.258
06/0303/0301	5	0.002	2	0.001	1.25	0.572
06/0303/0501	3	0.001	3	0.002	0.50	0.318
06/0401-2/0102	2	0.001	2	0.001	0.50	0.406
06/0401-2/0301	3	0.001	6	0.004	0.25	0.042
06/0401-2/0501	2	0.001	4	0.003	0.25	0.099
06/0501/0101	21	0.008	5	0.004	2.10	0.128
06/0501/0102	7	0.002	2	0.001	1.75	0.379
06/0501/0103	4	0.001	2	0.001	1.00	0.647
06/0501/0201	4	0.001	2	0.001	1.00	0.647
06/0501/0301	12	0.004	3	0.002	2.00	0.211
06/0501/0501	14	0.005	4	0.003	1.75	0.319
06/0502-2/0101	2	0.001	3	0.002	0.33	0.209
06/0502-2/0103	8	0.003	1	0.001	3.99	0.144
06/0502-2/0301	3	0.001	3	0.002	0.50	0.318
06/0502-2/0501	6	0.002	3	0.002	1.00	0.621
06/0601/0103	1	0.000	3	0.002	0.17	0.110
06/0602-8/0101	12	0.004	6	0.004	1.00	0.994
06/0602-8/0201	11	0.004	10	0.007	0.55	0.162
06/0602-8/0301	5	0.002	9	0.006	0.28	0.017
06/0602-8/0501	11	0.004	12	0.009	0.45	0.053
07/0201-2/0101	10	0.004	3	0.002	1.66	0.324
07/0201-2/0102	7	0.002	1	0.001	3.49	0.196
07/0201-2/0103	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
07/0201-2/0201	56	0.020	14	0.010	2.01	0.018
07/0201-2/0301	3	0.001	1	0.001	1.50	0.594
07/0201-2/0501	8	0.003	7	0.005	0.57	0.201

5.42. tabulas nobeigums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	IVNL grupa n=2778	IVNL grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
07/0301/0102	2	0.001	3	0.002	0.33	0.208
07/0301/0201	11	0.004	9	0.006	0.61	0.264
07/0301/0301	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
07/0301/0501	8	0.003	6	0.004	0.66	0.308
07/0302/0201	3	0.001	1	0.001	1.50	0.594
07/0302/0301	3	0.001	1	0.001	1.50	0.594
07/0303/0201	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
07/0501/0101	9	0.003	3	0.002	1.50	0.395
07/0501/0201	10	0.004	4	0.003	1.25	0.478
07/0502-2/0102	4	0.001	1	0.001	1.99	0.462
07/0502-2/0201	5	0.002	1	0.001	2.49	0.353
07/0602-8/0101	5	0.002	1	0.001	2.49	0.353
07/0602-8/0102	9	0.003	2	0.001	2.25	0.235
07/0602-8/0201	8	0.003	2	0.001	2.00	0.301
07/0602-8/0301	3	0.001	1	0.001	1.50	0.594
08/0201-2/0101	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
08/0201-2/0201	1	0.000	2	0.001	0.25	0.258
08/0201-2/0501	2	0.001	4	0.003	0.25	0.099
08/0301/0101	3	0.001	2	0.001	0.75	0.538
08/0301/0401	4	0.001	1	0.001	1.99	0.462
08/0301/0501	3	0.001	6	0.004	0.25	0.042
08/0302/0101	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
08/0401-2/0101	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
08/0401-2/0401	5	0.002	1	0.001	2.49	0.353
08/0501/0101	6	0.002	1	0.001	2.99	0.265
08/0502-2/0102	2	0.001	1	0.001	1.00	0.703
08/0502-2/0301	1	0.000	2	0.001	0.25	0.258
09/0301/0301	2	0.001	2	0.001	0.50	0.406
09/0303/0301	5	0.002	2	0.001	1.25	0.572

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- haplotipu skaits; N- pacientu skaits.

HLA-DRB1/DQB1/DQA1 starplokusu haplotipu sastopamība HIV inficētiem pacientiem Homo/sek. grupā (N=59; n=264 kombināciju skaits) un Kontrolgrupā (N=173; n=1384 kombināciju skaits)

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Homo/ sek. grupa n=264	Homo/ sek. grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
01/0201-2/0101	2	0.008	7	0.005	1.50	0.436
01/0201-2/0201	3	0.011	11	0.008	1.43	0.394
01/0201-2/0301	3	0.011	2	0.001	7.94	0.032
01/0201-2/0501	2	0.008	5	0.004	2.11	0.312
01/0301/0101	2	0.008	7	0.005	1.50	0.436
01/0301/0301	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
01/0301/0501	3	0.011	12	0.011	1.31	0.44
01/0302/0301	1	0.004	1	0.001	5.26	0.295
01/0501/0101	9	0.034	20	0.014	2.41	0.032
01/0501/0201	3	0.011	11	0.008	1.43	0.394
01/0501/0301	5	0.019	10	0.011	2.65	0.077
01/0501/0501	3	0.011	8	0.006	1.98	0.252
01/0502-2/0103	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
01/0602-8/0101	1	0.004	10	0.011	0.52	0.453
01/0602-8/0501	1	0.004	9	0.010	0.58	0.507
02/0201-2/0102	2	0.008	9	0.010	1.17	0.547
02/0201-2/0501	2	0.008	10	0.011	1.05	0.596
02/0301/0102	3	0.011	15	0.011	1.05	0.596
02/0301/0103	1	0.004	5	0.004	1.05	0.649
02/0301/0501	4	0.015	15	0.011	1.40	0.363
02/0302/0102	1	0.004	1	0.001	5.26	0.295
02/0302/0301	1	0.004	1	0.001	5.26	0.295
02/0303/0102	2	0.008	9	0.010	1.17	0.547
02/0303/0103	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
02/0303/0501	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
02/0501/0101	5	0.019	5	0.004	5.32	0.013
02/0501/0301	1	0.004	4	0.003	1.31	0.583
02/0501/0501	1	0.004	3	0.002	1.75	0.503
02/0502-2/0102	1	0.004	4	0.003	1.31	0.583
02/0502-2/0501	1	0.004	3	0.002	1.75	0.503
02/0601/0103	1	0.004	3	0.002	1.75	0.503
02/0601/0501	1	0.004	6	0.004	0.87	0.688
02/0602-8/0102	7	0.026	41	0.301	0.89	0.783
02/0602-8/0103	1	0.004	11	0.008	0.47	0.404
02/0602-8/0201	1	0.004	7	0.005	0.75	0.625
02/0602-8/0301	3	0.011	8	0.006	1.98	0.252
02/0602-8/0501	4	0.015	23	0.017	0.91	0.56
03/0201-2/0102	1	0.004	4	0.003	1.31	0.583
03/0201-2/0103	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
03/0201-2/0201	1	0.004	3	0.002	1.75	0.503

5.43. tabulas turpinājums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Homo/s ek. grupa n=264	Homo/se k. grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
03/0201-2/0501	5	0.019	14	0.010	1.89	0.176
03/0301/0501	1	0.004	6	0.004	0.87	0.688
03/0302/0101	2	0.008	4	0.002	2.63	0.247
03/0401-2/0401	2	0.008	4	0.002	2.63	0.247
03/0401-2/0501	2	0.008	1	0.001	10.56	0.017
03/0501/0101	2	0.008	5	0.004	2.11	0.312
03/0501/0301	2	0.008	1	0.001	10.56	0.017
03/0602-8/0102	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
03/0602-8/0501	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
04/0201-2/0101	2	0.008	3	0.002	3.51	0.184
04/0201-2/0301	2	0.008	2	0.001	5.27	0.123
04/0301/0102	1	0.004	6	0.004	0.87	0.688
04/0301/0201	1	0.004	3	0.002	1.75	0.503
04/0301/0301	2	0.008	8	0.006	1.31	0.493
04/0302/0102	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
04/0302/0301	1	0.004	7	0.005	0.75	0.625
04/0401-2/0102	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
04/0401-2/0301	2	0.008	4	0.003	2.63	0.247
04/0501/0101	2	0.008	1	0.001	10.56	0.017
04/0501/0301	2	0.008	1	0.001	10.56	0.017
04/0502-2/0301	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
04/0602-8/0102	1	0.004	11	0.008	0.47	0.404
04/0602-8/0301	1	0.004	5	0.004	1.05	0.649
05/0201-2/0201	1	0.004	8	0.006	0.65	0.564
05/0301/0101	2	0.008	7	0.005	1.50	0.436
05/0301/0102	1	0.004	24	0.017	0.22	0.072
05/0301/0103	1	0.004	4	0.003	1.31	0.583
05/0301/0301	1	0.004	9	0.007	0.58	0.507
05/0301/0501	6	0.023	26	0.019	1.21	0.671
05/0302/0301	1	0.004	4	0.003	1.31	0.583
05/0302/0501	1	0.004	5	0.004	1.05	0.649
05/0303/0501	1	0.004	3	0.002	1.75	0.503
05/0401-2/0501	1	0.004	3	0.002	1.75	0.503
05/0501/0101	1	0.004	13	0.009	0.40	0.317
05/0501/0201	1	0.004	3	0.002	1.75	0.503
05/0501/0301	1	0.004	10	0.007	0.52	0.453
05/0501/0501	1	0.004	6	0.004	0.87	0.688
05/0601/0501	1	0.004	7	0.005	0.75	0.625
05/0602-8/0101	1	0.004	4	0.003	1.31	0.583
05/0602-8/0102	2	0.008	12	0.009	0.87	0.606
05/0602-8/0103	1	0.004	3	0.002	1.75	0.503
05/0602-8/0201	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
05/0602-8/0501	3	0.011	5	0.004	3.17	0.122
06/0201-2/0101	1	0.004	3	0.002	1.75	0.503
06/0201-2/0201	2	0.008	1	0.001	10.56	0.017
06/0201-2/0301	2	0.008	1	0.001	10.56	0.017
06/0201-2/0501	1	0.004	4	0.003	1.31	0.583

5.43. tabulas nobeigums

DRB1* & DQB1* & DQA1*	Homo/ sek. grupa n=264	Homo/ sek. grupa gf	Kontrolgrupa n=1384	Kontrolgrupa gf	OR	p<
06/0301/0102	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
06/0301/0501	1	0.004	6	0.004	0.87	0.688
06/0303/0301	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
06/0501/0102	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
06/0501/0201	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
06/0501/0301	1	0.004	3	0.002	1.75	0.503
06/0501/0501	1	0.004	4	0.003	1.31	0.583
06/0502-2/0101	1	0.004	3	0.002	1.75	0.503
06/0502-2/0301	2	0.008	3	0.002	3.51	0.184
06/0602-8/0102	2	0.008	23	0.017	0.45	0.210
06/0602-8/0103	2	0.008	18	0.013	0.58	0.356
06/0602-8/0201	1	0.004	10	0.007	0.52	0.453
06/0602-8/0501	3	0.011	12	0.009	1.31	0.440
07/0201-2/0101	1	0.004	3	0.002	1.75	0.503
07/0201-2/0103	1	0.004	1	0.001	5.26	0.295
07/0201-2/0201	3	0.011	14	0.010	1.12	0.528
07/0201-2/0501	3	0.011	7	0.005	2.26	0.206
07/0301/0201	4	0.015	9	0.007	2.35	0.141
07/0301/0301	1	0.004	1	0.001	5.26	0.295
07/0301/0501	3	0.011	6	0.004	2.64	0.163
07/0501/0101	1	0.004	3	0.002	1.75	0.503
07/0501/0201	1	0.004	4	0.003	1.31	0.583
07/0602-8/0201	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
08/0301/0501	3	0.002	6	0.004	2.64	0.163
08/0401-2/0401	1	0.004	1	0.001	5.26	0.295
08/0401-2/0501	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
09/0303/0102	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
09/0303/0301	1	0.004	2	0.001	2.63	0.408
10/0501/0101	2	0.004	1	0.001	10.56	0.017
10/0501/0301	2	0.004	1	0.001	10.56	0.068

gf- gēna sastopamības biežums; OR - izredžu attiecība (angļu val. - odds ratio); p< – būtiskuma līmenis, n- haplotipu skaits; N- pacientu skaits.

DNS sekventēšana imūnregulējošo HLA II klases gēnu reģionā HIV-AIDS pacientiem

Metodes:

- DNS koncentrācijas un absorbcijas A_{260}/A_{280} noteikšana ar nano spektrofotometru.
- *DRB1* gēna introna-2.eksona PCR amplifikācija (Mastercycle ep, Eppendorf).

tcccagtc gccgcaccc c - forward primer (18 nt) (LPL-1)
 gagctggga atctgagtgt gt - reverse primer (21 nt/acacactcagat tcccagctc(LPL-2)
 tcagtgtc ttctcaggag gc - sequencing primer (20 nt) (LPL-3)

```

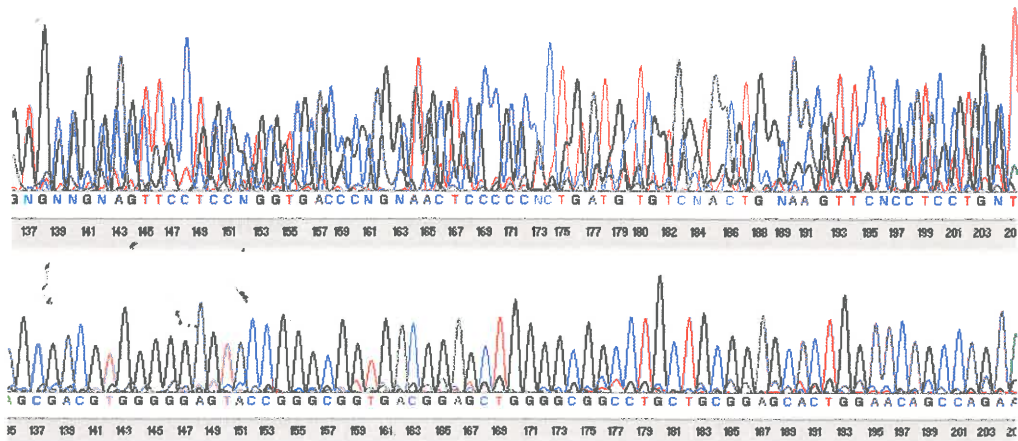
8041 ggccgggtaa ggttcccagt gccgcaccc caccagggga gccccggatg gcggcgtcac
8101 tgtcagtgtc ttctcaggag gccgcctgtg tgactggatc gttcgtgtcc ccacagcagc
8161 tttcttggag tactctacgt ctgagtgtca tttcttcaat gggacggagc gggcgcggtc
8221 cctggacaga tacttcata accaggagga gaaagtgcgc ttogacagcg acgtggggga
8281 gttccgggag gtgacggagc tggggcgcc tgatgocag tactggaaca gccagaagga
8341 cctcctggag cagaagcggg gccgggtgga caactactgc aqacacaact acggggttgt
8401 ggagaacttc acagtgcagc ggcgaggtga gcccgccgcg gggcggggccc tgagtcacctg
8461 tgagctggga atctgagtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gagagagaga
  
```

Analizējamā fragmenta garums: ~ 400 bp

- PCR produktu pārbaude 2% agarozes gēlā vai 6% poliakriamīda gēlā (PAAG).
- PCR produktu attīrīšana ar ExoI/SAP vai 6%PAAG.
- 2. ekson tiešā nukleotīdu sekvenēšana jeb iezīmēšana ar fluorescējošām krāsām un analīze ģenētiskajā analizatorā (ABI PRISM 3100).
- *DRB1* gēna 2. eksona iegūto sekvenču analīze: salīdzināšana ar atsauces sekvenci (DRB*01010101 alēli), izmantojot Contig Express (Invitrogen, USA) datorprogrammu un IMGT/HLA datu bāzi (the international ImMunoGeneTics database) (<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/>)

REZULTĀTI

Nukleotīdu sekvenēšanas aina (pēc PCR produkta attīrīšanas ar ExoI/SAP)
 Nukleotīdu sekvenēšanas aina (pēc PCR produkta attīrīšanas 6% PAAG)



Iegūtas sekvences pēc tiešas PCR produkta apstrādes ar ExoI/SAP un sekojoša tam sekvenēšanas aina liecina par DNS kvalitāti (DNS tika izdalīta no HIV pacientu asinīm pirms 10 gadiem ar “izsālīšanās” metodi, kas noved ar laiku pie DNS degradācijas un fragmentācijas.

Starplokusu haplotipu pētījumi DRB1 - DQB1- DQA1 HIV/AIDS inficētiem pacientiem dažādās grupās

DRB1* & DQB1* & DQA1	Kopējā HIV/AIDS grupa 1180, n=2360 allēles	AIDS grupa N=185, n= 370 allēles	Hetero/sek. grupa N=577, n=1154 allēles	Homo/sek. grupa N=59, n=118 allēles	IVNL grupa N=544, n=1088 allēles
01/0302/0301	6,17/0,027				9.52/0.007
01/0501/0101		2.35/0.009		2.41/0.032	
02/0302/0102	8.34/0.013				11.04/0.003
02/0302/0301	8.34/0.013				10.53/0.004
02/0501/0101		3.49/0.039		5.32/0.013	
03/0501/0101	2.66/0.032				3.11/0.013
05/0301/0501		2.03/0.002	1.68/0.035		
01/0301/0102	0.44/0.054		0.11/0.009		
01/0602-8/0102	0.27/0.008				0.22/0.008
01/0602-8/0103	0.31/0.030				0.14/0.008
06/0602-8/0102	0.24/0.000		0.33/0.005		0.17/0.0000

Otrā ekzona gēna DRB1*0101 polimorfisma HIV inficētiem pacientiem AIDS stadijā

Kodons Nr.	References aminoskābe	G n=23			G-1 n=21		G-2 n=7		G-3 n=9	
		Amino-skābes nomaina	Biežums	Controls gf	Biežums	gf	Biežums	gf	Biežums	gf
9	Trp	Glu	9	0,39	11	0,52	4	0,57	8	0,89
10	Gln	Tyr			6	0,29		0,00	9	0,10
		Leu	5	0,22	5	0,24	3	0,43		0,00
11	Leu	Arg				0,00	2	0,29		0,00
		Ala			1	0,05	1	0,14	1	0,11
		Pro	12	0,52	4	0,19	2	0,29	2	0,22
		Phe			6	0,29		0,00	6	0,67
12	Lys	Thr			7	0,33		0,00	7	0,78
13	Phe	Ser	3	0,13	8	0,38	2	0,29	5	0,56
		Cys			1	0,05	1	0,14		0,00
		Gly			3	0,14		0,00	1	0,11
		Arg	13	0,57	4	0,19	2	0,29	1	0,11
		STOP			1	0,05		0,00		0,00
		Ile			1	0,05		0,00		0,00
14	Glu	Glu	23	1	18	0,86	5	0,71	8	0,89
16	His	Tyr			3	0,14		0,00	1	0,11
18	Phe	Leu			1	0,05		0,00	1	0,11
23	Arg	Arg			1	0,05		0,00	1	0,11
25	Arg	Trp			1	0,05		0,00	1	0,11
26	Leu	Leu	7	0,3		0,00		0,00		0,00
		Tyr			9	0,43	3	0,43	8	0,89
		Asn				0,00		0,00		0,00
		Phe	11	0,48	6	0,29	2	0,29	1	0,11
28	Glu	Asp	17	0,74	15	0,71	5	0,71	9	1,00
		Ile				0,00		0,00		0,00
		Glu	4	0,17	3	0,14	1	0,14		0,00
30	Cys	Tyr	18	0,78	19	0,90	7	1,00	9	1,00
		His	4	0,17	1	0,05		0,00		0,00
31	Ile	Phe	20	0,87	20	0,95	7	1,00	9	1,00
32	Tyr	His	8	0,35	10	0,48	2	0,29	6	0,67
34	Gln	Gln	11	0,48	19	0,90	5	0,71	8	0,89
37	Ser	Phe			5	0,24	3	0,43		0,00
		Tyr			1	0,05	2	0,29	1	0,11
		Leu			1	0,05		0,00	1	0,11

5.45. tabulas turpinājums

Kodons Nr.	References amino- skābe	n=23			G-1 n=21		G-2 n=7		G-3 n=9	
		Amino- skābes nomaina	Biežums	Controls gf	Biežums	gf	Biežums	gf	Biežums	gf
		Asn			4	0,19		0,00	5	0,56
38	Val	Leu			5	0,24	2	0,29	1	0,11
		Ala			1	0,05	1	0,14	1	0,11
40	Phe	Tyr			1	0,05	1	0,14		0,00
41	Asp	Asn			1	0,05	1	0,14	1	0,11
42	Ser	Ser			1	0,05	1	0,14	1	0,11
44	Val	Leu			1	0,05	1	0,14	1	0,11
47	Tyr	Phe			11	0,52	2	0,29	7	0,78
48	Arg	Gln			1	0,05	1	0,14	1	0,11
57	Asp	Val			6	0,29		0,00	1	0,11
		His				0,00	1	0,14		0,00
		Ala			1	0,05		0,00		0,00
		Asp	12	0,52	4	0,19	2	0,29	2	0,22
58	Ala	Ala	9	0,39	7	0,33	3	0,43	2	0,22
60	Tyr	Ser	5	0,22	7	0,33	3	0,43	1	0,11
		His			1	0,05		0,00		0,00
65	Lys	Arg				0,00	1	0,14		0,00
67	Leu	Ile	16	0,7	5	0,24		0,00	2	0,22
69	Glu	Lys			1	0,05		0,00		0,00
		Glu	6	0,26	3	0,14		0,00		0,00
70	Gln	Gln				0,00		0,00		0,00
		Arg			2	0,10	1	0,14	1	0,11
		Asp	10	0,43	2	0,10		0,00		0,00
71	Arg	Lys			9	0,43	3	0,43	5	0,56
		Ala	6	0,26	3	0,14	1	0,14	1	0,11
		Thr			2	0,10		0,00		0,00
72	Arg	Arg			3	0,14		0,00	1	0,11
		Gly				0,00		0,00	1	0,11
73	Ala	Gly			9	0,43	3	0,43	5	0,56
74	Ala	Arg			8	0,38	2	0,29	5	0,56
		Gln			1	0,05	1	0,14		0,00
		Glu			2	0,10	1	0,14	1	0,11
75	Val	Gly				0,00		0,00	1	0,11
77	Thr	Asn			9	0,43	3	0,43	5	0,56
78	Tyr	Tyr			3	0,14		0,00	1	0,11
82	His	Tyr			1	0,05	1	0,14	1	0,11
86	Val	Ala				0,00		0,00	1	0,11
87	Gly	Val	13	0,57	16	0,76	3	0,43	9	1,00

gf- gēna sastopamības biežums; N- pacientu skaits.