

# РОЛЬ МАТЕРИНСКИХ И ОТЦОВСКИХ HLA-DRB1\* В ДЕТЕРМИНИРОВАНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ИХ ДЕТЕЙ

ШАБАЛДИН А.В.<sup>1</sup>, ЦЕПОКИНА А.В.<sup>1</sup>, ШМУЛЕВИЧ С.А.<sup>3</sup>, ПОНАСЕНКО А.В.<sup>1</sup>, ИГИШЕВА Л.Н.<sup>1</sup>, ШАБАЛДИНА Е.В.<sup>2</sup>, СТЕРЖАНОВА О.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово, Россия

<sup>4</sup>ГАУЗ КО «Областная детская клиническая больница», г. Кемерово, Россия

## ORIGINAL ARTICLE

### THE ROLE OF MATERNAL AND PATERNAL HLA-DRB1\* IN CONGENITAL HEART DISEASE OF THEIR CHILDREN

ANDREY V. SHABALDIN<sup>1</sup>, ANNA V. TSEPOKINA<sup>1</sup>, SVETLANA A. SHMULEVICH<sup>3</sup>, ANASTASIA V. PONASENKO<sup>1</sup>, LYUDMILA N. IGISHEVA<sup>1</sup>, ELENA V. SHABALDINA<sup>2</sup>, OLGA V. STERZHANOVA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

<sup>3</sup>Kemerovo Cardiology Dispensary (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation

<sup>4</sup>Children's Regional Clinical Hospital (21, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

## Резюме

**Цель.** Изучение вклада материнских и отцовских аллелей и генотипов гена *HLA-DRB1* в риск развития врожденных пороков сердца у их детей.

**Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ (случай-контроль) частот встречаемости аллелей и генотипов *HLA-DRB1* у женщин (группа наблюдения 1, n=97) и у мужчин (группа наблюдения 2, n=59), имеющих детей с врожденными пороками сердца, и у женщин (группа сравнения 1, n=54) и у мужчин (группа сравнения 2, n=98), имеющих здоровых детей.

**Результаты.** Материнские аллели *HLA-DRB1\*11* (OR=4,31), *HLA-DRB1\*03* (OR=5,56),

отцовский аллель *HLA-DRB1\*07* (OR=2,72) и генотип *HLA-DRB1\*01,04* (OR=15,81) проявляли потенцирующее действие в отношении ВПС у их детей. Материнский аллель *HLA-DRB1\*12* (OR=0,28) и генотип *HLA-DRB1\*01,12* (OR=0,06) были протективными в отношении развития врожденных пороков сердца.

**Заключение.** Носительство определенных аллелей *HLA-DRB1* ассоциировано с риском формирования врожденных пороков сердца у следующего поколения и имеет гендерные различия.

**Ключевые слова:** материнские *HLA-DRB1\**, отцовские *HLA-DRB1\**, врожденные пороки сердца.

English ►

## Abstract

**Aim.** To study the associations of the maternal and paternal alleles and genotypes within the *HLA-DRB1\** gene with the risk of congenital heart diseases (CHD) in their children.

**Materials and Methods.** Having performed the genotyping, we compared the allele frequencies and genotypes within the *HLA-DRB1\** in females (experimental group 1, n = 97) and males (experimental group 2, n = 59) who have children with CHD and in females (control group, n = 54) and males (control group 2, n = 98) with healthy children.

**Results.** *HLA-DRB1\*03* (OR = 5.56) and *HLA-DRB1\*11* (OR = 4.31) alleles in females along with *HLA-DRB1\*07* (OR=2.72) allele and *HLA-DRB1\*01, 04* (OR=15.81) genotype in males were associated with a high risk of CHD. On the contrary, allele *HLA-DRB1\*12* (OR = 0.28) and *HLA-DRB1\*01, 12* genotype (OR = 0.06) in females correlated with a lower CHD risk.

**Conclusions.** Inherited variation within the *HLA-DRB1\** gene is associated with a high risk of CHD in the next generation.

**Keywords:** maternal *HLA-DRB1\**, paternal *HLA-DRB1\**, congenital heart disease.

## Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) – наиболее распространенный вид врожденных дефектов развития, являющийся причиной инвалидизации и смертности в детском возрасте [1]. По литературным данным, количество детей, рожденных с данной патологией, возрастает с каждым годом не только в Российской Федерации, но и в мире [2,3].

ВПС – комплексная патология, в формировании которой важную роль играют эндогенные и экзогенные факторы [4,5]. Экзогенные факторы включают в себя действие тератогенов (галогенизированные водороды, ретиноевая кислота), образ жизни и состояние здоровья матери (инфекционные заболевания, курение, употребление алкоголя), а также ее генетический фон. Генетически обусловленными причинами развития ВПС могут быть нарушения в структуре хромосом, мутации гена, в том числе и единичные нуклеотидные замены в его структуре [6]. Однако, несмотря на высокие достижения в изучении данной патологии, первопричина ВПС до сих пор не ясна.

Известно, что эмбриогенез сердца происходит в период с третьей по пятую неделю развития эмбриона, когда из однокамерной трубки за счет S-образного изгиба формируются общий желудочек и общее предсердие. Далее, за счет перетяжки в предсердии, образуется межпредсердная перегородка с открытым овальным окном, а за счет растущей вверх перегородки общий желудочек разделяется на левый и правый. Из этого следует, что септальные дефекты в сердце связаны преимущественно с нарушениями в эмбриональном периоде онтогенеза.

Важно отметить, что со второй по девятую неделю гестации иммунные взаимодействия между материнским иммунным микроокружением и эмбрионом являются наиболее выраженными по отно-

шению к другим периодам беременности [7]. Иммунные формы репродуктивных потерь, где важное значение имеет совместимость супругов по *HLA*, приходятся именно на эти гестационные сроки [7, 9]. Исходя из этого, можно предположить, что нарушение иммунных взаимодействий могут определять и тератогенез сердца. Этот исследовательский подход никак не конфликтует с поиском специфических генетических маркеров для отдельных форм ВПС, но может дополнить знания о роли иммунных взаимодействий по *HLA* в системе «мать-плод» в рестрикции и индукции тератогенеза.

Кроме того, с позиции практической медицины, выявленные ассоциации между определенными аллелями, генотипами матери и отца ребенка могут стать прототипом новой системы определения риска формирования ВПС в последующем поколении на этапе прегравидарной подготовки. Стоит заметить, что в настоящее время не существует системы прегравидарного прогнозирования риска формирования ВПС у плода. Изучение иммуногенетических маркеров развития ВПС позволит на предимплантационном периоде выявлять семейные пары с высоким риском рождения детей с врожденными пороками сердца. Одним из таких генетических маркеров может выступать локус главного комплекса гистосовместимости (МНС). МНС (*HLA* у человека) – группа генов и кодируемых ими антигенов клеточной поверхности, которые участвуют в распознавании чужеродных агентов и развитии иммунного ответа. Семейство МНС включает в себя 3 класса: гены I класса (*HLA-A, HLA-B, HLA-C*) детерминируют классические антигены, определяющие совместимость тканей (в этом же сублокусе находятся и эмбриональные *HLA*, экспрессирующиеся исключительно в клетках зародыша, эмбриона и на

трофобласте); гены II класса (*HLA-D*) содержат гены иммунного ответа, продукты которых участвуют в презентации антигенов иммунорегуляторным Т-лимфоцитам; гены III класса кодируют молекулы цитокинов и комплемента.

Наиболее интересной областью является *HLA-D*, в которой находится *HLA-DRB1* сублокус, ответственный как за иммунные взаимодействия в системе «мать-эмбрион/плод», так и за адаптивный материнский иммунный ответ к ксенобиотикам с тератогенным эффектом [10]. Для данного гена получены выраженные ассоциации не только с иммунопатологией и репродуктивными потерями, но и с врожденными пороками развития плода (в частности с врожденными пороками центральной нервной системы) [7, 9, 10, 11, 12].

## Цель исследования

Изучение вклада наследуемых материнских и отцовских аллелей и генотипов *HLA-DRB1*\* в формировании септальных врожденных пороков сердца.

## Материалы и методы

Исследование проводили на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем

сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все участники исследования подписывали информированное согласие на собственное участие и участие своих детей в научном исследовании, в том числе и проведение генетического тестирования.

Сформировано 4 группы: 2 группы сравнения, в которые вошли 54 женщины и 97 мужчин, имеющих двух и более здоровых детей; 2 группы наблюдения, в которые вошли 97 женщин и 56 мужчин, имеющих детей с ВПС. Все группы были сопоставимы по возрасту. Средний возраст женщин групп наблюдения и сравнения составил 26 лет (от 18 до 48) и 23 года (от 17 до 35) соответственно, у мужчин – 25 лет (от 18 до 40) и 27 (от 19 до 53) соответственно.

Распределение частот встречаемости ВПС у детей обследованных родителей в соответствии с диагнозами по международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ 10) представлено в **таблице 1**. В таблице продемонстрировано, что среди обследованных детей чаще всего встречались следующие виды ВПС: дефекты межжелудочковой (42,72%) и межпредсердной (33,98%) перегородок. Эти ВПС относятся к септальным дефектам. Об-

МКБ 10	Диагноз ВПС	Абсолютное число	Удельный вес, %
Q.21.0	ДМЖП	44	42,72
Q.21.1	ДМПП	35	33,98
Q.21.3	Тетрада Фалло	17	16,51
Комбинированный Q.22.0 и Q.21.0	ДМЖП и атрезия клапана легочной артерии	4	3,88
Q.22.5	Аномалия Эбштейна	3	2,91
<b>Всего</b>		103	100

**Таблица 1.** Распределение различных форм ВПС согласно МКБ 10 в группе наблюдения

Примечание: ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки.

ICD-10	Defect	Number	Proportion, %
Q.21.0	Ventricular septal defect	44	42.72
Q.21.1	Atrial septal defect	35	33.98
Q.21.3	Tetralogy of Fallot	17	16.51
Combined Q.22.0 and Q.21.0	Ventricular septal defect and pulmonary atresia	4	3.88
Q.22.5	Ebstein's anomaly	3	2.91
<b>Total</b>		103	100

**Table 1.** Distribution of congenital heart defects

ласть интереса определена как анализ частоты встречаемости 14 аллелей гена *HLA-DRB1* (*HLA-DRB1\*01*; *HLA-DRB1\*03*; *HLA-DRB1\*04*; *HLA-DRB1\*07*; *HLA-DRB1\*08*; *HLA-DRB1\*09*; *HLA-DRB1\*10*; *HLA-DRB1\*11*; *HLA-DRB1\*12*; *HLA-DRB1\*13*; *HLA-DRB1\*14*; *HLA-DRB1\*15*; *HLA-DRB1\*16*; *HLA-DRB1\*17*).

Сбор периферической крови осуществляли в пробирку с 0,1% ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) в объеме 5 мл. Затем проводили выделение геномной ДНК методом фенол-хлороформной экстракции по протоколу. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции с учетом результатов в режиме реального времени наборами компании «ДНК–технология», при помощи детектирующего амплификатора DT-96 (ДНК–технология, Россия) в соответствии с протоколом производителя. Контроль качества генотипирования проводили посредством повторного генотипирования 10% случайно отобранных образцов.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 10.0.

Анализ поло-возрастных характеристик проводили при помощи описательной статистики (медиана; 25 и 75 процентиля). Равновесие Харди-Вайнберга определяли при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Об ассоциации разных аллелей и генотипов с заболеваниями судили по величине отношения шансов (odds ratio (OR)). Рассчитывали его 95% доверительный интервал (CI). Во всех случаях различия считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

Сравнительный анализ наблюдаемых частот генотипов у женщин и мужчин (в группах наблюдения и сравнения) с расчетными (с учетом уравнения Харди-Вайнберга) показал отсутствие статистически значимых различий, что указывает на соблюдение равновесного распределения частот аллелей *HLA-DRB1* согласно закону Харди-Вайнберга в анализируемой выборке.

В результате исследования установлено, что у женщин, имеющих детей с врожденными пороками сердца, статистически значимо чаще в

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика частот распределения аллелей *HLA-DRB1* у женщин групп наблюдения и сравнения (статистически значимые различия выделены цветом)

Allele	Cases, n = 194		Controls, n = 108		P value	OR [95% CI]
	n	%	n	%		
<i>HLA-DRB1*01</i>	20	0,10	17	0,16	0,231	0,61 [0,24–1,57]
<i>HLA-DRB1*03</i>	22	0,11	2	0,02	0,001	5,56 [2,16–14,24]
<i>HLA-DRB1*04</i>	23	0,12	21	0,19	0,104	0,56 [0,21–1,43]
<i>HLA-DRB1*07</i>	18	0,09	11	0,10	1	0,89 [0,34–2,27]
<i>HLA-DRB1*08</i>	6	0,04	9	0,08	0,083	0,36 [0,13–0,90]
<i>HLA-DRB1*09</i>	2	0,01	1	0,01	0,603	0,93 [0,36–2,38]
<i>HLA-DRB1*10</i>	5	0,03	0	0	0,22	6,30 [2,45–16,14]
<i>HLA-DRB1*11</i>	30	0,15	4	0,04	0,0036	4,31 [1,67–11,03]
<i>HLA-DRB1*12</i>	4	0,02	8	0,07	0,048	0,28 [0,10–0,71]
<i>HLA-DRB1*13</i>	30	0,15	14	0,13	0,671	1,21 [0,47–3,09]
<i>HLA-DRB1*14</i>	3	0,02	0	0	0,488	3,97 [1,54–10,16]
<i>HLA-DRB1*15</i>	26	0,13	18	0,17	0,54	0,77 [0,30–1,97]
<i>HLA-DRB1*16</i>	5	0,03	3	0,03	0,79	0,87 [0,34–2,24]

**Table 2.** Distribution of *HLA-DRB1* alleles in females

Allele	Cases, n = 194		Controls, n = 108		P value	OR [95% CI]
	n	%	n	%		
<i>HLA-DRB1*01</i>	20	0,10	17	0,16	0,231	0,61 [0,24–1,57]
<i>HLA-DRB1*03</i>	22	0,11	2	0,02	0,001	5,56 [2,16–14,24]
<i>HLA-DRB1*04</i>	23	0,12	21	0,19	0,104	0,56 [0,21–1,43]
<i>HLA-DRB1*07</i>	18	0,09	11	0,10	1	0,89 [0,34–2,27]
<i>HLA-DRB1*08</i>	6	0,04	9	0,08	0,083	0,36 [0,13–0,90]
<i>HLA-DRB1*09</i>	2	0,01	1	0,01	0,603	0,93 [0,36–2,38]
<i>HLA-DRB1*10</i>	5	0,03	0	0	0,22	6,30 [2,45–16,14]
<i>HLA-DRB1*11</i>	30	0,15	4	0,04	0,0036	4,31 [1,67–11,03]
<i>HLA-DRB1*12</i>	4	0,02	8	0,07	0,048	0,28 [0,10–0,71]
<i>HLA-DRB1*13</i>	30	0,15	14	0,13	0,671	1,21 [0,47–3,09]
<i>HLA-DRB1*14</i>	3	0,02	0	0	0,488	3,97 [1,54–10,16]
<i>HLA-DRB1*15</i>	26	0,13	18	0,17	0,54	0,77 [0,30–1,97]
<i>HLA-DRB1*16</i>	5	0,03	3	0,03	0,79	0,87 [0,34–2,24]

генотипе встречался *HLA-DRB1\*03* ( $p = 0,0007$ ) и *HLA-DRB1\*11* ( $p = 0,0036$ ) гена *HLA-DRB1* (таблица 2), по сравнению с женщинами группы сравнения. Показано, что носительство аллеля *HLA-DRB1\*11* в 4 раза ( $OR = 4,31$ ;  $CI_{95\%} [1,67 - 11,03]$ ) увеличивает риск развития ВПС, а аллеля *HLA-DRB1\*03* - в 5,5 раз ( $OR = 5,56$ ;  $CI_{95\%} [2,16 - 14,24]$ ). Таким образом, можно говорить о том, что представленные аллели ассоциированы с повышенным риском формирования ВПС у детей.

Определено, что носительство матерью аллеля *HLA-DRB1\*12* имеет протективный эффект и снижает риск развития ВПС у потомства ( $OR = 0,28$ ;  $CI_{95\%} [0,67 - 11,03]$ ,  $p < 0,01$ ).

Известно, что функциональная активность молекул *HLA* проявляется кодоминантно.

С этих позиций был проведен анализ частоты встречаемости генотипов у женщин, имеющих детей с ВПС, и в группе женщин, имеющих здоровых детей. Показано, что только один женский генотип был отрицательно ассоциирован с развитием ВПС у их детей. Так, частота генотипа *HLA-DRB1\*01,12* в группе женщин, имеющих здоровых детей, была 7,41%, а в группе женщин, имеющих детей с ВПС, этот генотип не встречался ( $OR = 0,06$ ;  $CI_{95\%} [0,022 - 0,148]$ ,  $p < 0,01$ ). Как видно из представленных данных, этот генотип включал в себя протективный аллель *HLA-DRB1\*12*.

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов *HLA-DRB1\** у мужчин, имеющих детей с ВПС, и мужчин контрольной группы продемонстрирован в таблице 3.

Аллель	Исследования, n=118		Сравнения, n=196		P	OR [CI 95%]
	n	%	n	%		
<i>HLA-DRB1*01</i>	14	0,12	31	0,16	0,42	0,73 [0,28-1,88]
<i>HLA-DRB1*03</i>	11	0,09	18	0,09	0,79	1,03 [0,39-2,67]
<i>HLA-DRB1*04</i>	19	0,16	25	0,13	0,5	1,31 [0,51-3,41]
<i>HLA-DRB1*07</i>	18	0,15	12	0,06	0,001	2,72 [1,05-7,03]
<i>HLA-DRB1*08</i>	5	0,04	6	0,03	0,82	1,42 [0,54-3,67]
<i>HLA-DRB1*09</i>	0	0	2	0,01	0,7	0,33 [0,13-0,85]
<i>HLA-DRB1*10</i>	2	0,02	4	0,02	0,84	0,92 [0,35-2,37]
<i>HLA-DRB1*11</i>	12	0,11	27	0,14	0,44	0,72 [0,25-1,72]
<i>HLA-DRB1*12</i>	2	0,02	7	0,04	0,72	1,19 [0,46-3,07]
<i>HLA-DRB1*13</i>	13	0,11	26	0,13	0,68	0,82 [0,32-2,13]
<i>HLA-DRB1*14</i>	4	0,03	7	0,03	0,82	0,99 [0,38-2,57]
<i>HLA-DRB1*15</i>	15	0,12	22	0,11	0,82	1,16 [0,45-3,01]
<i>HLA-DRB1*16</i>	3	0,03	9	0,05	0,53	0,60 [0,23-1,55]

Таблица 3. Сравнительная характеристика частот распределения аллелей *HLA-DRB1* у мужчин групп наблюдения и сравнения (статистически значимые различия выделены цветом)

Allele	Cases. n = 118		Controls. n = 196		P value	OR (95% CI)
	n	%	n	n		
<i>HLA-DRB1*01</i>	14	0,12	31	0,16	0,42	0,73 [0,28-1,88]
<i>HLA-DRB1*03</i>	11	0,09	18	0,09	0,79	1,03 [0,39-2,67]
<i>HLA-DRB1*04</i>	19	0,16	25	0,13	0,5	1,31 [0,51-3,41]
<i>HLA-DRB1*07</i>	18	0,15	12	0,06	0,001	2,72 [1,05-7,03]
<i>HLA-DRB1*08</i>	5	0,04	6	0,03	0,82	1,42 [0,54-3,67]
<i>HLA-DRB1*09</i>	0	0	2	0,01	0,7	0,33 [0,13-0,85]
<i>HLA-DRB1*10</i>	2	0,02	4	0,02	0,84	0,92 [0,35-2,37]
<i>HLA-DRB1*11</i>	12	0,11	27	0,14	0,44	0,72 [0,25-1,72]
<i>HLA-DRB1*12</i>	2	0,02	7	0,04	0,72	1,19 [0,46-3,07]
<i>HLA-DRB1*13</i>	13	0,11	26	0,13	0,68	0,82 [0,32-2,13]
<i>HLA-DRB1*14</i>	4	0,03	7	0,03	0,82	0,99 [0,38-2,57]
<i>HLA-DRB1*15</i>	15	0,12	22	0,11	0,82	1,16 [0,45-3,01]
<i>HLA-DRB1*16</i>	3	0,03	9	0,05	0,53	0,60 [0,23-1,55]

Table 3. Distribution of *HLA-DRB1* alleles in males

По частоте встречаемости отдельных аллелей *HLA-DRB1\** мужская группа наблюдения отличалась от мужской группы сравнения лишь по аллелю *HLA-DRB1\*07*, который значимо чаще встречался в группе мужчин, имеющих детей с ВПС (OR= 2,72; CI95% [1,05 - 7,03],  $p < 0,001$ ).

Анализ частоты встречаемости генотипов *HLA-DRB1\** у мужчин показал, что в мужской группе наблюдения частота генотипа *HLA-DRB1\*01,04* составляла 6,78 %, а в группе сравнения этот генотип не встречался (OR=15,81; CI95% [6,09 - 41,04],  $p < 0,001$ ).

Анализ семейных аллелей и генотипов *HLA-DRB1\** выявил высокую частоту встречаемости в семьях, где дети имеют ВПС, сочетаний носительства женщиной аллеля *HLA-DRB1\*11* и мужчиной аллеля *HLA-DRB1\*01*. Данное сочетание имели 19,49% семейных пар с детьми, больными ВПС, и всего 1,53% семей, имеющих здоровых детей (OR=13,6; CI 95% [2,254-35,205],  $p < 0,001$ ). Второй, имеющей статистически значимые отличия при рождении детей с ВПС, комбинацией аллелей в семейной паре было сочетание носительства женщиной *HLA-DRB1\*03* и мужчиной *HLA-DRB1\*07*. Частота этой комбинации аллелей в группе семей с детьми с ВПС была 8,47%, а в группе сравнения – 0,51% (OR=12,61; CI 95% [4,871-32,640],  $p < 0,001$ ).

Как видно из представленных данных, на формирование у ребенка ВПС оказывает существенное влияние носительство женщиной аллеля *HLA-DRB1\** и сочетание аллелей в семейной паре.

## Обсуждение

В работе показано, что с септальными ВПС у детей ассоциированы как материнские, так и отцовские аллели и генотипы *HLA-DRB1\**. Эти результаты не имеют аналогов в современной научной литературе, хотя феномен влияния материнского неупакованного *HLA-DRB1\*04* на формирование ревматоидного артрита у детей ранее описан в литературе [13]. Авторы указывают на значимую роль материнских *HLA-DR* в формировании иммунного воспаления у плода еще в пренатальный период. Многочисленные исследования в области «*HLA* и болезни» показали ассоциативные связи аллеля *HLA-DRB1\*03*, с аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз [11], системная красная волчанка, сахарный диабет (в геноти-

пе *HLA-DRB1\*03, 04*), тиреоидит Хашимото. Выявлены ассоциации аллеля *HLA-DRB1\*11* с тиреоидитом Хашимото, ювенильным ревматоидным артритом [14]. По многократно полученным в разных популяциях мира ассоциациям, аллели *HLA-DRB1\*03*, *HLA-DRB1\*04* и *HLA-DRB1\*11* относят к полиморфным вариантам *Ig* гена, детерминирующих высокую активность иммунной системы индивидуума, приводящих к нарушению аутоотолерантности и толерантности к аллоантигенам зародыша и плода [15].

При беременности, особенно в момент ее формирования и в первые недели гестации (эмбриональный период, закладка органов и систем), иммунная система репродуктивного тракта женщины активно регулируется в отношении аллоантигенов эмбриона. Соответственно, у женщин, в генотипе которых имеются аллели *HLA-DRB1\*03* и *HLA-DRB1\*11*, иммунное материнское микроокружение будет активно в отношении аллоантигенов эмбриона, в том числе и с иммунопатологическим эффектом [16].

Особенности детерминирования иммунопатологического влияния на эмбрион материнского иммунного микроокружения наглядно продемонстрированы полученными данными о положительной ассоциации материнского *HLA-DRB1\*11* с ВПС у их детей и об отрицательной ассоциации с этой патологией материнского *HLA-DRB1\*12*. Как уже говорилось выше, оба эти аллеля кодируют антигенную детерминанту *HLA-DR5*. Принимая во внимание известные данные о презентации эпитопов Т-хелперам через молекулы *HLA-DR*, можно предположить, что антиген-презентирующая щель у молекул с аллеля *HLA-DRB1\*12* более физиологична, чем соответствующая презентующая структура молекулы, кодируемой *HLA-DRB1\*11*. При общей высокой активности Т-хелперов у женщин с *HLA-DR5* в геноме, специфичность по отношению к презентуемым эпитопам более выражена у *HLA-DRB1\*12* положительных индивидуумов. Отсутствие перекрестных (мимикрирующих) иммунных ответов на схожие аллоантигены приводит к нормальной регуляторной функции Т-хелперов материнского микроокружения при формирующейся беременности. Соответственно, через это свойство молекулы *HLA-DR* происходит ограничение потенциального тератогенеза.

Предполагается, что молекулы, кодируемые *HLA-DRB1\*11* и *HLA-DRB1\*03*, имеют нарушения в представлении антигена (через уклад-

ку эпитопа в антиген-представляющую щель) Т-хелперам, что приводит к индукции дополнительных клонов этих лимфоцитов. Исходя из этой концепции можно предположить, что у женщин с «патологическими» генотипами *HLA-DR* в период «фертилизация-имплантация» возрастает уровень перекрестных иммунных реакций, уменьшается специфичность иммунного ответа и в материнском микроокружении увеличивается уровень локального воспаления при одновременном снижении степени иммунной защиты зародыша/эмбриона от ксенобиотиков с тератогенным эффектом.

Роль мужских *HLA-DR* в детерминировании ВПС у плода можно объяснить с позиции их наследования. Так, выявленный мужской положительно ассоциированный с септальными ВПС у детей генотип, содержит *HLA-DRB1\*04*. Причем риск, оцененный в виде отношения шансов, для генотипа *HLA-DRB1\*01,04* был самым высоким в проведенном исследовании. Аллель *HLA-DRB1\*04*, как уже указывалось выше, продемонстрировал ассоциации с высокой активностью иммунной системы и, через это, с рядом аутоиммунных заболеваний [11, 13, 14]. Отмечено, что детерминирование силы иммунного ответа и воспаления начинаются в эмбриональный период. Вполне вероятно, что при индукции в эмбриональном периоде иммунного ответа ксенобиотиками, характер альтерации будет значительно больше у эмбрионов, имею-

щих *HLA-DRB1\*04*. Проводя аналогии между индукцией ВПС и репродуктивными потерями, можно отметить и факт обнаружения *HLA-DRB1\*04* в семейном генотипе при репродуктивных потерях (повторяющиеся самопроизвольные аборты в ранние сроки беременности, замершие беременности, бесплодие) [9].

Таким образом, проведенное исследование показало предиктивное значение для формирования септальных ВПС носительства отдельных аллелей и генотипов *HLA-DRB1\** матери и отцами детей с данной патологией. Представленные результаты указывают на перспективность поиска родительских генетических маркеров риска формирования ВПС у их детей в локусе *HLA*.

## Заключение

С септальными ВПС положительно ассоциированы материнские аллели *HLA-DRB1\*11* (OR =4,31), *HLA-DRB1\*03* (OR =5,56); отцовский аллель *HLA-DRB1\*07* (OR =2,72) и генотип *HLA-DRB1\*01,04* (OR =15,81); сочетания аллелей в паре мать-отец *HLA-DRB1\*11 - HLA-DRB1\*01* (OR=13,6) и *HLA-DRB1\* HLA-DRB1\*07* (OR=12,61).

2. Протективными эффектами, снижающими риск формирования септальных ВПС у детей, обладают аллель *HLA-DRB1\*12* (OR =0,28) и генотип *HLA-DRB1\*01,12* (OR =0,06) при носительстве их матерью. ●

## Литература / References:

1. Chepurnykh EE, Grigoryev YG. Congenital heart disease. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2014; 126 (3): 121-127. Russian (Чепурных Е.Е., Григорьев Е.Г. Врожденные пороки сердца // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. Т.126, №3. С.121-127).
2. Bokeriya LA, Gudkova RG. Cardiovascular Surgery 2014. Diseases and congenital malformations of the circulatory system. Moscow: Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery 2015. 226 p. Russian (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия-2014. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. 2015. 226 с.)
3. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. Circ Res. 2013; 112 (4): 707-720.
4. Belozеров ЮМ. Pediatric cardiology. Moscow: MEDpress-Inform, 2004. 600 p. Russian (Белозеров Ю.М. Детская кардиология. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 600 с.)
5. Shvecov YaD, Polonikov AV. Molecular-genetic aspects of congenital heart defects. Scientific Community of XXI Century Students. Natural Sciences: Proceedings of the IX International Student Research Conference, Novosibirsk, 2013. p. 130-137. Russian (Швецов Я.Д., Полоников А.В. Молекулярно-генетические аспекты врожденных пороков сердца // Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: материалы IX студенческой международной заочной научно-практической конференции, г. Новосибирск, 4 апреля 2013 г. Новосибирск, 2013. – С. 130-137).
6. Richards AA, Garg V. Genetics of congenital heart disease. Curr. Cardiol. Rev. 2010; 6 (2): 91-97.
7. Shabal'din AV. Immunogenetic aspects of early ontogenesis. Doct. med. sci. abstract diss. Chelyabinsk, 2005. 34 p. Russian (Шабалдин А.В. Иммуногенетические аспекты раннего онтогенеза: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Челябинск, 2005. 34 с.)
8. Meuleman T, Lashley LE, Dekkers OM, van Lith JM, Claas FH, Bloemenkamp KW. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. Hum Immunol. 2015; 76(5): 362-373.

9. Jin B, Luo XP, Ni HC, Shen W, Shi HM, Li Y. A meta-analysis of HLA-DR polymorphism and genetic susceptibility to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39: 221-226.
10. Michalik J, Čierny D, Kantorová E, Kantárová D, Juraj J, Párnická Z et al. The association of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles with genetic susceptibility to multiple sclerosis in the Slovak population. *Neurol. Res.* 2015; 37 (12): 1060-1067.
11. Gordeeva LA, Shabal'din AV, Glushkov AN. Effects of non-inherited parental hla-antigens upon immune response in progeny. *Medical Immunology (Russia)*. 2006; 8 (5-6): 587-596. Russian (Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушков А.Н. Влияние неуправляемых родительских HLA на иммунный ответ у потомства // Медицинская иммунология. 2006. Т.8, №5-6. С. 587-596.)
12. Singh S, Bhatta S, Danda D. Genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2014; 17 (3): 233-236.
13. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2015; 64: 82-90.
14. Khaitov RM, Alekseev LP, Boldyreva MN. New ideas of the physiological role of the genes HLA in reproductive process. *Russian Physiological Journal*. 2006; 92 (4): 393-401. Russian (Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н. Новые представления о физиологической роли HLA-генов в репродуктивном процессе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2006. Т.92, №4. С. 393-401.)
15. Boldyreva MN, Alekseev LR. HLA and natural selection. The hypothesis of "functional advantages of heterozygosity." *Immunology*. 2006; 27 (3): 172-176. Russian (Болдырева М.Н., Алексеев Л.П. HLA и естественный отбор. Гипотеза «преимущества функциональной гетерозиготности» // Иммунология. 2006. Т.27, №3. С. 172-176.)

### Сведения об авторах

**Шабалдин Андрей Владимирович** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия  
**Вклад в статью:** составление дизайна эксперимента, написание статьи.

**Цепоккина Анна Викторовна** – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия  
**Вклад в статью:** проведение экспериментальной части, обсчет результатов.

**Шмулевич Светлана Александровна** – заведующая детским отделением, ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Россия  
**Вклад в статью:** сбор образцов крови у опытных групп.

**Понасенко Анастасия Валерьевна** – заведующая лабораторией геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия.  
**Вклад в статью:** написание статьи, составление дизайна эксперимента.

**Игишева Людмила Николаевна** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории управленческих технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия.  
**Вклад в статью:** написание статьи.

**Шабалдина Елена Викторовна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия.  
**Вклад в статью:** сбор образцов крови контрольной группы.

**Стержанова Ольга Валерьевна** – врач отделения новорожденных, ГАУЗ КО «Областная детская клиническая больница», Кемерово, Россия.  
**Вклад в статью:** сбор образцов крови контрольной группы.

### Корреспонденцию адресовать:

Цепоккина Анна Викторовна  
650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6.  
E-mail.ru: seroav1991@gmail.com



**Authors**

**Dr. Andrey V. Shabaldin**, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**Anna V. Tsepokina**, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** performed genotyping and statistical analysis.

**Dr. Svetlana A. Shmulevich**, MD, Head of Pediatric Cardiology Unit, Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** recruited the patients; collected the blood samples.

**Dr. Anastasia V. Ponasenko**, MD, PhD, Head of the Laboratory for Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** wrote the manuscript.

**Dr. Lyudmila N. Igisheva**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Management Technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** wrote the manuscript.

**Dr. Elena V. Shabaldina**, MD, PhD, Head of the Department of Otorhinolaryngology and Clinical Immunology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** recruited the patients; collected the blood samples.

**Dr. Olga V. Sterzhanova**, MD, Physician, Children's City Clinical Hospital №5, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** recruited the patients; collected the blood samples.

**Acknowledgements:** There was no funding for this article.

**Corresponding author:**

Anna V. Tsepokina  
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002,  
Russian Federation  
E-mail.ru: cepoav1991@gmail.com

Статья поступила: 01.02.17г.

Принята в печать: 22.02.17г.