

ИММУНОГЕНЕТИКА

ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Гусева В.И.¹, Лапин С.В.¹, Мазинг А.В.¹,
Маслянский А.Л.², Мячикова В.Ю.²

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Предрасположенность к ревматоидному артриту (РА) определяется наличием ряда аллельных генов в локусе HLA-DRB1, при экспрессии которых образуются белки на мембране клеток иммунной системы, содержащие «общий эпитоп» (Shared Epitope [SE]). SE является последовательностью аминокислот QRRAA, находящейся в позиции 70-74 в третьей гипервариабельной области цепи DRβ. Из-за повышенного сродства белков с SE к цитруллиновым антигенам повышается риск развития серопозитивного РА у лиц с генотипом, содержащим аллели HLA-DRB1 *01:01; *04:01; *04:04; *04:05; *04:08.

Цель и задачи. Проанализировать распределение генов системы HLA II класса локуса DRB1 с SE у больных РА с разными клиническими проявлениями. Сравнить встречаемость этих генов в популяции жителей Санкт-Петербурга и Северо-Западного района РФ. Оценить прогностическую роль SE для диагностики РА.

Материалы и методы. Генетические исследования выполняли для двух групп, одна из которых состояла из 72 пациентов, а другая — 1070 человек из контрольной группы. Выявление генов осуществляли с помощью ПЦР в режиме реального времени. ДНК каждого пациента экстрагировали из цельной крови, предварительно забранной в пробирку с ЭДТА.

Результаты. В популяции Северо-Запада России распределение SE-содержащего генотипа составило около 30%. Среди больных РА SE был обнаружен у 67% (48/72), а среди тех, у кого выявили аллели HLA-DRB1*01 и *04, SE был обнаружен у 89,6% (43/48). При этом у 80,5% пациентов с РА были выявлены антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду.

Заключение. Определение SE может использоваться в комплексной диагностике РА, в том числе для прогнозирования развития серопозитивного РА.

СРАВНЕНИЕ ПОПУЛЯЦИИ ТАТАР ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ С ЕВРАЗИЙСКИМИ ПОПУЛЯЦИЯМИ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ 745C > T ГЕНА TLR6

Евдокимов А.В., Бурмистрова А.Л.

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия

Введение. Толл-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLRs) универсально распространены среди млекопитающих и отвечают за распознавание молекул микробного происхождения, общих для разных групп микроорганизмов. В результате этого распознавания инициируются механизмы врожденного иммунного ответа. Полногеномные исследования выявили большое количество точковых полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNPs), расположенных в области генов TLRs. Некоторые из этих SNPs демонстрировали значимые отличия по частоте встречаемости в различных человеческих популяциях. К таким SNPs относится точковая замена 745C > T в гене TLR6: аллель с заменой (745*Т) с более высокой частотой (около 50%) встречается в европейских популяциях, в то время как в азиатских популяциях практически не встречается. Функциональные исследования этого полиморфизма выявили связь между аллелем 745*Т и снижением уровня активации TLR6. Высокую частоту этого аллеля в европеоидных популяциях связывают с адаптивными преимуществами в условиях частых эпидемий в Европе. Уральский регион представляет собой интересную территорию для популяционно-генетических исследований: это перекресток миграционных путей из Азии и Европы. На этой территории проживают популяции самого различного происхождения, одной из самых многочисленных являются татары.

Цель. Сравнить популяцию татар Челябинской области по частоте встречаемости аллелей и генотипов по точковому полиморфизму 745C > T гена толл-подобного рецептора 6 (TLR6) с популяциями Евразии. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

1. Выполнить генотипирование исследуемой группы татар Челябинской области по SNP 745C > T гена TLR6.

2. С помощью многомерных методов определить положение татар среди некоторых евразийских популяций по аллелям и генотипам 745C > T гена TLR6.

Материалы и методы. Исследуемая группа татар (124 человека) отобрана из числа потенциальных доноров стволовой клетки, проживающих на территории Челябинской области. Этническая принадлежность определялась на основании генеалогического анамнеза в трех поколениях. Геномная ДНК выделена из венозной крови реагентами Axygen (Quiagen, Германия), с полученными образцами ДНК проведена полимеразная цепная реакция с использованием набора реагентов фирмы НПФ «Литех» (Москва)

с электрофоретической детекцией в 3% агарозном геле. Информация о частотах встречаемости аллелей и генотипов по указанному полиморфизму в некоторых евразийских популяциях была получена из открытой базы данных ALFRED. Были использованы данные для 5 европейских популяций (тосканцы, иберийцы Испании, смешанная популяция европейцев Северо-Запада Европы, британцы, финны) и 6 азиатских популяций (китайцы хань из Пекина, китайцы дай, бенгальцы, пенджабцы, гуджаратцы, корейцы, вьетнамцы). Для определения положения татар среди популяций Евразии были использованы многомерные методы: кластерный анализ и анализ главных компонент.

Результаты. Частота встречаемости аллеля с заменой 745*Т среди татар составила 28%, что в среднем в 1,5 раза ниже по сравнению с европейскими популяциями, но более чем в 10 раз превышает аналогичные значения для популяций Азии. Преобладающими генотипами у татар являются гомозиготы по аллелю 745*С и гетерозиготы (52 и 40% соответственно), гомозиготы по аллелю 745*Т встречались редко (8%). Применение кластерного анализа позволило выделить 2 кластера популяций: азиатского и европейского происхождения. В последнюю группу вошла популяция татар. Согласно анализу главных компонент, формирование «европейского» кластера обусловлено увеличением доли аллеля с заменой 745*Т и определяемых им генотипов (745*СТ и 745*ТТ). Популяция татар располагается в «европейском» кластере рядом с популяциями тосканцев и иберийцев, на границе с «азиатским» кластером.

Заключение. Популяция татар Челябинской области по частотам встречаемости аллелей и генотипов, определяемых полиморфизмом 745С > Т, наиболее сходна с европейскими популяциями, особенно южного происхождения (тосканцы и иберийцы). В то же время среди европейских популяций татары занимают положение, близкое к южно-азиатским популяциям (гуджаратцы). Подобное положение татар связано со сложной историей формирования этой популяции, включавшей миграцию тюркских народов с Востока на территорию Европы, где происходило несколько раундов натурального отбора в ходе эпидемий инфекционных заболеваний, в результате чего доля аллеля 745*Т и определяемого им генотипов в популяции увеличилась.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ПО ГЕНАМ КОМПЛЕКСА H2 КЛАССА II НА СЕЛЕКЦИЮ И АКТИВАЦИЮ Т-ЛИМФОЦИТОВ CD4 В НОРМЕ И ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Логунова Н.Н., Капина М.А. Рубакова Э.И., Апт А.С.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Генетический контроль ответа хозяина на *M. tuberculosis* носит полигенный характер. Ранее в нашей лаборатории был идентифицирован один из генов контролирующей чувствительности к туберкулезной инфекции (ТБ) у мышей, классический ген Класса II H2-Ab1, кодирующий бета-цепь димера H2-A. Молекулы Класса II критически важны для развития и дифференцировки Т-клеток CD4⁺, причем как эффекторных, так и регуляторных. Эффективность иммунного ответа при ТБ во многом зависит от сбалансированности работы этих элементов ответа, поскольку избыточная супрессорная активность препятствует достижению необходимого уровня иммунологической защиты, а избыточная пролиферация и выработка цитокинов эффекторами повреждает ткани.

В данной работе мы исследовали роль полиморфизма по молекуле H2-A в образовании и регуляции клеток Teff (CD4⁺FoxP3⁻) и Treg (CD4⁺FoxP3⁺) в норме и при ТБ, используя линии мышей B6 (H2-A^bE⁰, устойчивая к ТБ), I/St (H2-AⁱEⁱ, чувствительная к ТБ) и полученную нами рекомбинантную конгенную B6.I-9.3.19.8 (H2-AⁱE⁰, промежуточная чувствительность к ТБ), несущую сегмент комплекса H2 17Ch: 34,18-34,34Mb от I/St на генетической основе B6. Изучение распределения Teff и Treg в периферических лимфоидных органах показало, что соотношение Teff:Treg зависит от линии мышей: доля Treg от всех клеток CD4⁺ у B6 составляет 14±0,3%; у I/St – 7,7±1,3% и у B6.I-9.3.19.8 – 19,4±0,2%. В отличие от B6, клетки Teff у I/St и B6.I-9.3.19.8 имеют активированный фенотип до заражения: в селезенке увеличен процент клеток, экспрессирующих активационный поверхностный антиген CD69: B6 = 5,5±1,0%, B6.I-9.3.19.8 = 7,3±1,4% и I/St 8,1±0,9%, а также CD44⁺CD62L⁻: 26,5±1,8; 38,1±4,0 и 33,3±3,1 соответственно. Более высокий уровень активации характерен и для Treg, среди которых не только процент клеток CD44⁺CD62L⁻ выше у мышей I/St и B6.I-9.3.19.8, но и сам уровень экспрессии CD44 выше (средняя интенсивность свечения, MFI: B6 = 215±17, B6.I-9.3.19.8 = 305,3±18 и I/St = 311,3±11). Аналогичные показатели в норме обнаружены в легких, где получены следующие показатели по маркеру CTLA-4: MFI для Teff B6 = 9,2±0,8, B6.I-9.3.19.8 = 15,3±4,0 и I/St = 12,6±1,3 и для Treg, соответственно, 47,5±12,2; 73,7±16,5 и 107±4,4. Заражение ТБ приводило к более тяжелому течению заболевания у чувствительных линий, несмотря на то что активация Teff и Treg была выражена у них значительно сильнее, чем у B6. При этом, несмотря на дифференцировку большого количества клеток CD4⁺ в хелперы Th1 во всех линиях мышей, количество клеток, продуцирующих IFN γ в ответ на антигены микобактерий, было достоверно ниже у мышей I/St (3,7±1,0) и B6.I-9.3.19.8 (3,9±1,2) по сравнению с B6 (5,9±1,0). Более того, «удельная активность» продукции IFN γ была выше у клеток B6 (MFI = 77,9±4,9 против 53,9±4,5 и 59,6±1,3).

Наши данные свидетельствуют, что аллельный вариант H2-Aⁱ при селекции или дифференцировке приводит к недостаточности Treg звена иммунитета у чувствительных линий мышей, что выражается чрезмерной неспецифической активацией CD4 Teff клеток и препятствует образованию протективного адаптивного иммунитета при ТБ.

ВЫЯВЛЕНИЕ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЦЕЛИАКИИ ПРИ РАЗНЫХ ГЕНОТИПАХ

Малкова А.М., Будкова А.И.

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Целиакия – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением эпителия тонкой кишки в результате иммунного ответа организма на дезаминированный глиадин. Согласно рекомендациям ESPGHAN 2012 диагноз целиакия подтверждается с помощью серологической диагностики специфических антител, гистологического исследования тонкой кишки, выявления HLA DQ2/DQ8 генотипов.

Цель. Определить достоверность встречаемости серологических маркеров целиакии при разных генотипах.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования использовались образцы венозной крови 105 обследуемых лиц. Антитела к человеческой тканевой трансглутаминазе 2 типа и дезаминированному пептиду глиадину IgG определялись методом ИФА, антитела к эндомиозию IgA методом нРИФ.

Для определения генотипа HLA DQ2/DQ8 обследуемых применялся метод ПЦР real time.

Результаты. Из 105 обследуемых у 56% (59/105) были выявлены специфичные для целиакии HLA-DQ генотипы. Среди них преобладают аллельные формы HLA-DQ2.5; HLA-DQ2.2 – 25% (13/59). Частота генотипа HLA-DQ2.5, как и HLA-DQ8 составила 23,1% (12/59), HLA-DQ8; HLA-DQ2.2 9,6% (5/59). Повышенные титры специфичных антител чаще всего наблюдаются при генотипе HLA-DQ2.5 – 25% (3/12).

Достоверно встречаемость повышенных титров специфичных антител выше у лиц с положительным генотипом.

Заключение. Исследование показало, что наиболее часто встречаемыми генотипами среди обследуемых являются аллельные формы HLA-DQ2.5; HLA-DQ2.2, HLA-DQ8 и HLA-DQ2.5. При этом у лиц с генотипом HLA-DQ2.5 серологические маркеры целиакии выявляются чаще всего.

Поскольку была выявлена статистически значимая разница при анализе результатов серологической диагностики на антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомиозию и генотипированию, можно говорить об оправданности использования тестов на выявление повышенных титров именно этих антител для диагностики целиакии.

ЭТНИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ВЫСОКОГО УРОВНЯ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ У ДЕТЕЙ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ КРАЙНЕГО СЕВЕРА: ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ (MBL2, FCN2) К ИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Смольникова М.В., Епанешникова В.Б., Терещенко С.Ю.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, Россия

Младенческая смертность детей коренного населения северных регионов остается крайне высокой, несмотря на значительные положительные изменения в организации медицинской помощи и финансовые вложения. Такая ситуация характерна не только для России, но и для других стран арктического присутствия. В последние годы показаны генетически обусловленные особенности метаболизма и иммунного реагирования у детей коренного населения северных территорий, которые могут способствовать тяжелому течению распространенных инфекционных заболеваний, с повышенным риском летального исхода.

Маннозосвязывающий лектин – острофазовый белок, относящийся к системе врожденного иммунитета и активно участвующий в элиминации широкого круга патогенных микроорганизмов посредством активации системы комплемента. Значительная часть человеческой популяции имеет врожденно низкий уровень продукции и/или низкую функциональную активность MBL вслед-

ствие носительства различных вариантов гена MBL2, что потенциально увеличивает предрасположенность к более тяжелому течению инфекционных заболеваний. Фиколины – лектин-распознающие молекулы, структурно и функционально гомологичные MBL.

Цель. Выявить генотипы MBL2 и FCN2, предрасполагающие к тяжелому течению бактериальных инфекций в различных этнических популяциях новорожденных коренных национальностей Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края.

Материалы и методы. Использованы 586 проб сухой капли крови новорожденных Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края и г. Красноярска из банка КГУЗ «Красноярский краевой консультативно-диагностический центр медицинской генетики». Этнический состав групп: 1) 126 новорожденных с преимущественно ненецким населением; 2) 90 детей с преимущественным долгано-нганасанским населением; 3) 167 новорожденных из арктических поселков; 4) 203 новорожденных г. Красноярска, преимущественно европеоиды.

Для выделения ДНК использован набор DAtomTM DNA Prep («Центр молекулярной генетики», Москва). Генотипирование аллельных вариантов генов MBL2 (rs11800451 и rs1800450) и FCN2 (rs17549193 и rs7851696) осуществлено с помощью ПДРФ-анализа с дальнейшей визуализацией в у/ф свете.

Результаты. Редкий аллель гена MBL2 (rs1800451) выявлен только у одного новорожденного в популяции г. Красноярска (генотип CC), во всех остальных образцах ДНК был установлен генотип AA. Крайне редкая встречаемость аллеля C (1 гомозигота на 582 обследованных, частота 0,0034) описана впервые для различных Российских популяций: коренных жителей арктических регионов и европеоидов.

В обеих популяциях коренных жителей Арктики статистически значимо реже, чем в европеоидной популяции г. Красноярска, встречался вариантный аллель В (rs1800450), ассоциированный с дефектной структурой протеина MBL2. Частота гомозиготного генотипа ВВ у новорожденных ненцев составила 1,6% (OR = 0,13, CI = 0,03-0,58, p = 0,002 в сравнении с европеоидами), долган-нганосан – 1,1% (OR = 0,09, CI = 0,01-0,69, p = 0,004 в сравнении с европеоидами), смешанной арктической популяции – 6,1%, а у европеоидов г. Красноярска – 10,9%. Т.е. популяции арктических регионов России (ненцы и долгане-нганосане) обладают генотипом, ассоциированным с высоким уровнем активности MBL2 – важнейшего фактора неспецифической противинфекционной защиты.

Описано, что для мутации rs17549193 гена FCN2 наличие вариантного аллеля Т (генотипы СТ и ТТ) сопряжено с низкой авидностью фиколина к патогенам. Нами установлено, что в популяциях арктических регионов значительно реже встречается вариантный аллель Т в гетерозиготном состоянии (генотип СТ). В популяции ненцев значительно реже встречается «неблагоприятный» аллель Т в гомозиготном состоянии. Эта тенденция верна как при сравнении ненцев с долгано-нганасанами (OR = 0,23, CI = 0,05-1,2, p = 0,05), так и с европеоидами г. Красноярска (OR = 0,16, CI = 0,04-0,07, p = 0,005). Частота аллеля Т в ненецкой популяции была статистически значимо ниже в сравнении с долгано-нганасанской и европеоидной популяциями. Мы предполагаем, что такой генотип, характерный для ненецкой

популяции (но не для долган-нганасанской и смешанной популяций) является генетическим маркером высокой функциональной активностью L-фиколина в этой этнической группе.

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К АНТИГЕНАМ РАЗЛИЧНЫХ СОРТОВ ЯБЛОКА У ЛИЦ ВЗРОСЛОГО ВОЗРАСТА

Ткаченко К.Е., Прилуцкий А.С.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика

Введение. Распространенность аллергических заболеваний стремительно возрастает во всем мире, и уже сейчас есть все основания говорить об аллергии, как о пандемии XXI века. Особое место среди прочих разновидностей аллергии, безусловно, занимает аллергия алиментарного генеза, которой подвержены абсолютно все возрастные категории и социальные слои населения. Развитие множества аллергических реакций, провоцируемых пищевыми аллергенами, как более легких, таких как оральный аллергический синдром, аллергический дерматит и крапивница, так и тяжелых системных анафилактических, существенно снижает качество и может представлять угрозу жизни таких пациентов. Именно поэтому чрезвычайно важна качественная диагностика пищевой сенсibilизации, на основании которой и будет осуществляться подбор соответствующей диеты. В нашем обществе яблоко принято относить к гипоаллергенным продуктам, в связи с чем, яблоко является фруктом, пожалуй, наиболее часто включаемым в пищевой рацион аллергиков. Вместе с тем, по данным ряда исследований специфическая сенсibilизация к антигенам яблока является одной из наиболее частых среди лиц, страдающих пищевой аллергией к фруктам. Известно, что различные сорта яблока обладают разным аллергенным потенциалом. Однако в отечественной литературе отсутствуют данные о подобных исследованиях, а в зарубежной они единичны и не включают сорта яблока доступные нашему потребителю.

Цель и задачи. Целью данной работы явилось изучение особенностей сенсibilизации к различным сортам яблока у лиц взрослого возраста, имеющих проявления пищевой аллергии на момент осмотра или в анамнезе.

Материалы и методы. Нами исследованы сыворотки крови 90 пациентов, в возрасте от 18-ти лет, средний возраст обследуемых составил $32 \pm 1,8$ года. Пациенты предъявляли жалобы на частое развитие различных аллергических реакций алиментарного характера, проявляющихся преимущественно кожным синдромом. У всех обследованных проводилось определение уровней специфических IgE-антител (sIgE) к 8-ми различным сортам яблока, которые были условно поделены на две группы: без красного пигмента в окраске — зеленые и желтые (Антоновка, Симиренко, Снежный кальвиль, Голден), и, имеющие в окраске преимущественно красный пигмент (Айдаред, Джонатан, Чемпион, Лиголь). Лабораторное тестирование выполнялось с помощью тест-систем для иммуноферментного анализа отечественного производства (г. Донецк), с аналитической чувствительностью 0,05 — 0,075 МЕ/мл. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью лицензионной программы «MedStat». Выполнена оценка характера распределений показателей на нормальность, и, учитывая отличие их от нормального, были рассчитаны следующие показате-

тели: медиана, ошибка медианы ($M \pm m$); 95% доверительный интервал (ДИ). Также было проведено сравнение центральных тенденций двух независимых выборок с помощью W-критерия Вилкоксона, направленное на выявление различий в уровнях sIgE к разным сортам яблока. Выполнены сравнения частот сенсibilизации к антигенам различных сортов яблока с использованием критерия χ -квадрат. Сенсibilизированными считались лица с уровнями sIgE $\geq 0,35$ МЕ/мл.

Результаты. В ходе проведенного исследования было установлено, что средние значения показателей sIgE-антител для различных сортов яблока у обследованных пациентов были следующими: для группы сортов Антоновка, Симиренко, Снежный кальвиль, Голден — $0,21 \pm 0,04$ МЕ/мл (0,19; 0,22); для группы сортов Айдаред, Джонатан, Чемпион, Лиголь — $0,285 \pm 0,03$ МЕ/мл (0,28; 0,29). Сравнение центральных тенденций двух данных выборок с помощью W-критерия Вилкоксона (двусторонняя критическая область) продемонстрировало статистически достоверное отличие центральных тенденций на уровне значимости $p < 0,001$. Проведенный анализ частоты сенсibilизации выявил наличие достоверных различий в частоте сенсibilизации к антигенам различных сортов яблока ($p = 0,004$), при этом частота сенсibilизации к сортам яблока, не имеющим, и, имеющим красный пигмент в окрасе составила $3,9 \pm 1,0\%$ и $9,4 \pm 1,5\%$ соответственно.

Заключение. Таким образом, установлено, что среди лиц взрослого возраста с анамнезом пищевой аллергии частота специфической сенсibilизации к «зеленым и желтым» сортам яблока достоверно ниже, чем к «красным», $p = 0,004$. Выявлены достоверные различия в уровнях сенсibilизации к различным сортам яблока, $p < 0,001$, с более высокими показателями sIgE к антигенам сортов с красным пигментом в окрасе. Результаты исследования демонстрируют целесообразность и перспективность использования для диагностики специфической сенсibilизации к яблоку тест-систем для иммуноферментного анализа отечественного производства.

ВКЛАД МАТЕРИНСКИХ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ *HLA-DRB1*1* И *HLA-G 3'UTR* В РАЗВИТИЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Цепочкина А.В.¹, Шабалдин А.В.¹, Понасенко А.В.¹, Шабалдина Е.В.²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² ГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Кемерово, Россия

Введение. Известно, что индукция тератогенеза, приводящего к ВПС, может быть обусловлена и не эффективной иммунной защитой эмбриона материнским микроокружением. *HLA-DRB1*1* относят к гену иммунного ответа, аллели которого ассоциированы как с особенностями иммунного реагирования на различные антигены, так и с иммунопатологическими заболеваниями.

Важное значение в формировании иммунной толерантности эмбриона имеет белок HLA-G, кодируемый соответствующим геном. Нарушения в иммунном процессе формирования беременности проявляется не только в репродуктивных потерях, но и в формировании

врожденных пороков и аномалий развития плода, в том числе и ВПС.

Локус HLA, расположенный на 6 хромосоме, компактен, и для некоторых гаплотипов, захватывающих аллели HLA I и HLA II, показано стойкое наследование из поколения в поколение.

Исходя из этого **целью** настоящего исследования явилось изучение распределение частоты встречаемости аллелей и генотипов *HLA-DRB1** и *HLA-G 3'UTR* у женщин, имеющих детей с различными вариантами врожденных пороков сердца.

Материалы и методы. Образцами для исследования послужили 103 образца геномной ДНК. Донорами ДНК являлись 103 женщины, биологические матери детей с различными ВПС. Выделено четыре группы сравнения, в зависимости от наличия у ребенка типа ВПС, согласно международной классификации, где учитываются первичные морфофункциональные нарушения в сердце и крупных сосудах. 1 группа – стенотические или обструктивные пороки левых отделов сердца (n = 16). 2 группа – стенотические или обструктивные пороки правых отделов сердца (n = 21). 3 группа – шунтовые пороки с перегрузкой правого желудочка (n = 23). 4 группа – шунтовые пороки с перегрузкой левого желудочка (n = 43). Геномную ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование *HLA-G 3'UTR* проводили методом ПЦР с детекцией результатов в 3% агарозном геле. Анализ *HLA-DRB1** проводили методом ПЦР с учетом результатов в режиме реального времени. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. Определено, что распределение частоты генотипов *HLA-DRB1** и *HLA-G 3'UTR* по всей выборке

не имело статистически значимых отличий от ожидаемых частот, рассчитанных в уравнении Харди–Вайнберга. Анализ по всей выборке показал, что частоты встречаемости аллелей *HLA-DRB1** среди женщин, имеющих аллель *HLA-G 'UTR 14-bp ins* и аллель *HLA-G 3'UTR 14-bp del*, не имели статистически значимых различий. Аналогичная закономерность выявлена и при сравнении частот аллелей *HLA-DRB1** среди женщин с тремя возможными генотипами *HLA-G 3'UTR*. Эти данные указывают на отсутствие гаплотипической связи между аллелями *HLA-G 3'UTR* и *HLA-DRB1**. Распределение частот аллелей и генотипов *HLA-DRB1** у женщин четырех групп, выделенных по форме ВПС детей, не имело статистически значимых различий. В то же время при анализе частот генотипов *HLA-G 3'UTR* выявлено, что у женщин первой группы статистически значимо чаще встречался гетерозиготный генотип 14-bp ins/14-bp del *HLA-G 3'UTR* (83,3 против 48,7%, ОШ = 4,41; 95% ДИ = 1,81-10,70). По результатам регрессионного анализа, с включением всех аллелей и генотипов *HLA-DRB1** и *HLA-G 3'UTR*, определено, что для первой группы имеется единственный предиктор – аллель *HLA-G 3'UTR 14-bp ins* (Beta = 0,27, p = 0,01). Для четвертой группы выявлен аллель, обладающий протективным эффектом в отношении снижения риска формирования шунтовых пороков с перегрузкой левого желудочка у детей – *HLA-G 'UTR 14-bp del* (Beta = -0,23, p = 0,03).

Таким образом, формирование стенотических или обструктивных врожденных пороков левого отдела сердца ассоциировано с материнским аллелем *HLA-G 3'UTR 14-bp ins* и генотипом 14-bp ins/14-bp del *HLA-G 3'UTR*.