

АССОЦИАЦИИ *HLA-DRB1** СО СПОРАДИЧЕСКИМИ СЕПТАЛЬНЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА БЕЗ ХРОМОСОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2019 г. А. В. Цепочкина¹, Н. С. Деева^{1,2}, С. А. Шмулевич³,
А. В. Шабалдин^{1,2*}, А. А. Коростелев³, А. В. Понасенко¹

*E-mail: weit2007@yandex.ru

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

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Кемерово, Россия;

³ГБУЗ «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша», Кемерово, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 28.03.2019

Изучена частота встречаемости аллелей *HLA-DRB1** у детей со спорадическими септальными врожденными пороками сердца. В исследование включено 97 детей (44 мальчика и 53 девочки), имеющих изолированный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) без хромосомных заболеваний и аномалий, и 132 условно-здоровых ребенка. Определяли частоту встречаемости 14 аллелей гена *HLA-DRB1*. Математическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., USA). Выявлено, что у детей со спорадическими ВПС без хромосомных заболеваний значимо чаще в генотипе встречался аллель *HLA-DRB1**15 ($p=0,03$) по сравнению с контрольной группой. Формирование спорадических септальных врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний положительно ассоциировано с *HLA-DRB1**15.

Ключевые слова: *HLA-DRB1**, врожденные пороки сердца, дефект межжелудочковой перегородки

DOI: 10.31857/S102872210006991-5

Адрес: 650002 Кемерово, Сосновый бульвар 6, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», лаборатория клеточных технологий, Шабалдин Андрей Владимирович. Тел.: 89039075197 (моб.).

E-mail: seroav1991@gmail.com

Авторы:

Цепочкина А. В., младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

Деева Н. С., лаборант-исследователь лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

Шмулевич С. А., к.м.н., заведующая детским отделением ГБУЗ «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша», Кемерово, Россия;

Шабалдин А. В., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

Коростелев А. А., д.м.н., профессор кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Кемерово, России.

Понасенко А. В., к.м.н., заведующая кафедрой геномной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Формирование и вынашивание беременности является иммунным феноменом. Исследование локального и системного цитокинового статуса при физиологической беременности показывает баланс провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов с незначительным доминированием мессенджеров Т-хелперов второго типа, а при репродуктивных потерях — значительное повышение провоспалительных цитокинов и хемокинов [1, 2]. Эти данные ука-

зывают на активацию воспалительного процесса в системе «мать-эмбрион/плод», при патологии ранних сроков беременности. Учитывая тот факт, что активное формирование сердечно-сосудистой системы приходится на 2–7 недели эмбрионального периода, то можно расценивать некоторые ВПС как эмбриопатии, сформировавшиеся на фоне декомпенсации иммунного конфликта в системе «мать-эмбрион/плод».

Наиболее значимыми аллогенными антигенами, по которым может формироваться иммунный конфликт между материнским иммунным микроокружением и эмбрионом, являются молекулы, кодируемые в комплексе HLA – главный комплекс тканевой совместимости у человека. Исследование супружеских аллелей генов HLA и соответствующих антигенов входит в диагностические стандарты при репродуктивных потерях. Кроме того, гены HLA II класса (локусы HLA-DR, HLA-DQ) кодируют молекулы, презентующие антигены иммунорегуляторным лимфоцитам, и тем самым детерминируют эффективность иммунных ответов на ксено- и эндобиотики.

Цель. Определить частоту встречаемости аллелей *HLA-DRB1** у детей со спорадическими септальными врожденными пороками сердца без хромосомных заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Все участники и их родители подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В основную группу вошли 97 детей (44 мальчика и 53 девочки) с изолированными дефектами межжелудочковой перегородки (ДМЖП) без хромосомных заболеваний и аномалий, в контрольную группу включено 132 условно-здоровых ребенка, без ВПС. Типирование гена *HLA-DRB1** проводили с помощью метода RT-ПЦР. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., USA). Соответствие распределения аллелей ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга определяли при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки риска вычисляли величину риска (RR) и 95% доверительный

интервал (CI). Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное молекулярно-генетическое тестирование показало, что распределение частот генотипов *HLA-DRB1** во всей выборке не имело статистически значимых отличий от частот генотипов рассчитанных в уравнении Харди-Вайнберга.

Сопоставление частот аллелей *HLA-DRB1** основной и контрольной групп, показало одну статистически значимую положительную ассоциацию *HLA-DRB1*15*. Этот аллель встречался у 15,51% детей со спорадическими изолированными ВПС (ДМЖП) без хромосомных заболеваний и, лишь, 9,01% здоровых детей (RR=1,83; CI 95% 0,59–6,28; $p=0,03$).

Многочисленные исследования в области «HLA и болезни» показали ассоциативные связи аллеля *HLA-DRB1*15* с иммунопатологией и высокими собственными антигенными свойствами. Именно активация материнских Т-хелперных лимфоцитов I типа и Т-цитотоксических лимфоцитов этим эмбриональным антигеном, может приводить к срыву толерантности в системе «мать-эмбрион/плод» и к декомпенсации воспалительного процесса с индукцией тератогенеза в сердечно-сосудистой системе эмбриона.

ВЫВОДЫ

Формирование спорадических изолированных септальных врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний положительно ассоциировано с *HLA-DRB1*15*, который детерминирует высокий материнский иммунный ответ на аллогенные антигены эмбриона и индукцию тератогенеза в сердечно-сосудистой системе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Inada K., Shima T., Nakashima A. Characterization of regulatory T cells in decidua of miscarriage cases with abnormal or normal fetal chromosomal content. *J Reprod Immunol.* 2013 Mar; 97(1): 104–111. doi: 10.1016/j.jri.2012.12.001;
2. Mjosberg J., Berg G., Jenmalm M. C., Ernerudh J. FOXP3⁺ regulatory T cells and T helper 1, T helper 2, and T helper 17 cells in human early pregnancy deciduas. *Biol Reprod.* 2010. Apr; 82(4): 698–705. doi: 10.1095/biolreprod.109.081208. Epub 2009 Dec 16.

HLA-DRB1* ASSOCIATIONS WITH SPORADIC SEPTAL CONGENITAL HEART DISEASES WITHOUT CHROMOSOMAL DISEASES

© 2019 A. V. Tsepokina¹, N. S. Deeva^{1,2}, S. A. Shmulevich³, A. V. Shabaldin^{1,2*},
A. A. Korostelev³, A. V. Ponasenko¹

*E-mail: weit2007@yandex.ru

¹Federal state budgetary scientific institution "Research Institute of complex problems of cardiovascular diseases", Kemerovo, Russia;

²Federal state budgetary educational institution of higher education "Kemerovo state medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia;

³State budgetary institution of health care "Kemerovo regional clinical cardiology clinic named after academician L. S. Barbarash", Kemerovo, Russia

Received: 14.03.2019. Accepted: 28.03.2019

Associations of *HLA-DRB1** alleles were determined with sporadic septal congenital heart defects in children. 97 children (44 boys and 53 girls) with an isolated ventricular septal defect (VSD) without chromosomal diseases and anomalies were examined. Surveyed 132 healthy children (control group). The frequency of occurrence of 14 alleles of the *HLA-DRB1* gene (01, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). Mathematical processing was performed using the STATISTICA 8.0 application package (StatSoftInc., USA). It was revealed that in children with sporadic CHD without chromosomal diseases, *HLA-DRB1*15* ($p = 0.03$) was significantly more frequent in the genotype compared with the control group. The formation of sporadic septal congenital heart defects without chromosomal diseases is positively associated with *HLA-DRB1*15*.

Key words: *HLA-DRB1**, congenital heart disease, ventricular septal defect

Authors:

Tsepokina A. V., junior researcher of the laboratory of genomic medicine of Federal state budgetary scientific institution "Research Institute of complex problems of cardiovascular diseases" Kemerovo, Russia;

Deeva N. S., laboratory assistant-researcher of the laboratory of cellular technologies of Federal state budgetary scientific institution "Research Institute of complex problems of cardiovascular diseases" Kemerovo, Russia;

Shmulevich S. A., PhD, head of children's Department of "Kemerovo regional clinical cardiology clinic named after academician L. S. Barbarash", Kemerovo, Russia;

Shabaldin A. V., M.D., leading researcher of laboratory of cell technologies of Federal state budgetary scientific institution "Research Institute of complex problems of cardiovascular diseases", Kemerovo, Russia. **E-mail:** weit2007@yandex.ru;

Korostelev A. A., M.D., professor of the Department of microbiology, immunology, virology of the state budgetary educational institution of higher education "Kemerovo state medical University", Kemerovo, Russia;

Ponasenko A. V., Ph.D., head of the Department of Genomic Medicine, "Research Institute for Complex Cardiovascular Diseases, Kemerovo", Russia.