

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА *HLA-G* И РИСКОМ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПЕРСИСТЕНТНОЙ БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

© 2019 г. Л. А. Гордеева^{1*}, Е. Н. Воронина², Е. Г. Поленок¹, С. А. Мун¹,
Р. В. Оленникова³, М. Л. Филипенко², А. Н. Глушков¹

*E-mail: ihe@kemtel.ru

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН
(Институт экологии человека СО РАН)», Кемерово, Россия;

²ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, Россия;

³ГАУЗ Кемеровская областная клиническая больница. Медико-генетическая
консультация, Кемерово, Россия

Поступила: 15.03.2019. Принята: 28.03.2019

Изучали ассоциации между полиморфизмом гена *HLA-G* (rs41551813, rs12722477, rs41557518 и rs66554220) и риском невынашивания беременности (НБ) у женщин с персистентной бактериально-вирусной инфекцией (ПБВИ). Исследование показало, что аллель 110Pe (аллельная группа *HLA-G**01:04, rs12722477) гена *HLA-G* ассоциирован с риском НБ у женщин с персистентной бактериально-вирусной инфекцией (OR=2,49 (1,91–5,21); $P_c=0,04$).

Ключевые слова: *HLA-G*, полиморфизм, невынашивание беременности, инфекция

DOI: 10.31857/S102872210006466-7

Адрес: 650065 Кемерово, пр-т Ленинградский, д. 10. ФГБУН «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (Институт экологии человека СО РАН)», лаборатория иммуногенетики. Гордеева Людмила Александровна. Тел./факс: +7(342)574996, 8913 322 78 99 (моб.).

E-mail: ihe@kemtel.ru

Авторы:

Гордеева Л. А., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ФГБУН «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (Институт экологии человека СО РАН)», Кемерово, Россия;

Воронина Е. Н., к.б.н., научный сотрудник лаборатории фармакогеномики ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия;

Поленок Е. Г., к.фарм-хим.н., ведущий научный сотрудник лабораторий иммунохимии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (Институт экологии человека СО РАН)», Кемерово, Россия;

Мун С. А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ФГБУН «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (Институт экологии человека СО РАН)», Кемерово, Россия;

Оленникова Р. В., врач-генетик Медико-генетической консультации, ГАУЗ Кемеровская областная клиническая больница, Кемерово, Россия;

Филипенко М. Л., к.б.н., заведующий лабораторией фармакогеномики ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия;

Глушков А. Н., д.м.н., замдиректора ФГБУН «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (Институт экологии человека СО РАН)», Кемерово, Россия.

Невынашивание беременности (НБ) – наиболее распространенное осложнение беременности. Уникальность неклассических антигенов Главного комплекса гистосовместимости человека – *HLA-G* во время беременности заключается в том, что они не только отвечают за обеспечение толерантности матери к отцовским антигенам плода, но еще и поддерживают защиту к различным патогенам. Полиморфизм гена *HLA-G* оказывает влияние на биологические функции молекул *HLA-G*, связанные с особенностями продукции их изоформ, взаимодействия с клеточными рецепторами и модуляции иммунного ответа [1].

Цель. Изучить ассоциации между полиморфизмом гена *HLA-G* и риском НБ у женщин с персистентной бактериально-вирусной инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемую группу (НБ) составили 112 женщин с двумя и более самопроизвольными выкидышами (min=2; max=6) до 20 недель беременности. Средний возраст составил $30,0 \pm 4,7$ (SD) лет. Критериями исключения из обследования были наличие медицинских аборт, родов и внематочных беременностей. Диагностика бактериального вагиноза проводилась путем микроскопического исследования, инфекций цитомегаловируса (hCMV) и вируса простого герпеса типа 2 (HSV-2) — методами ИФА и ПЦР. На основании результатов тестирования женщины были поделены на две подгруппы. Подгруппу НБ I (персистирующая бактериально-вирусная инфекция, ПБВИ) составили 48 (42,8%) женщин с отсутствием специфических IgM антител к обоим вирусам, с индексом авидности IgG антител в пределах 40–60%, выявляемой ДНК вирусов CMV и/или HSV-2 в клетках цервикального канала, и с сопутствующим бактериальным вагинозом (68,8%). Подгруппу НБ II (бессимптомное носительство) вошли 64 (57,2%) женщины с отсутствием IgM антител, индексом авидности IgG антител более 60–70%, отсутствием ДНК обоих вирусов и нормальной микрофлорой влагалища. Группу сравнения (контроль) составили 233 здоровых и фертильных женщин, имеющих 1–2 здоровых детей. Критерием включения их в исследование было тщательное сопоставление результатов диагностических тестов, указанных выше переменных. Средний возраст женщин составил $28,9 \pm 4,3$ (SD) лет. Все женщины дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Типирование *HLA-G* Thr31Ser (rs41551813) в экзоне 2, *HLA-G* Leu110Ile (rs12722477) и *HLA-G* 1597 ΔC (rs41557518) в экзоне 3 проводили методом асимметричной ПЦР в режиме реального времени. Полиморфизм гена *HLA-G* (14 bp Ins/Del, rs66554220) определяли с помощью электрофоретического разделения

продуктов амплификации. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета статистических программ GenABEL, Genetics программного обеспечения R-project (www.r-project.org). Соответствие частот генотипов гена *HLA-G* равновесию Харди-Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Нулевую гипотезу отвергали при $P \leq 0,05$. Отношение шансов (OR) и его доверительный интервал (95%CI) оценивали с помощью логистического регрессионного анализа для аддитивной модели наследования признака.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение частот генотипов rs41551813, rs12722477, rs41557518 и rs66554220 у женщин с НБ и в контроле соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($P > 0,05$). Обнаружена единственная ассоциация аллеля 110Ile (аллельная группа *HLA-G**01:04, rs12722477) гена *HLA-G* с риском НБ у женщин с ПБВИ (OR=2,49 (1,91–5,21); $P_c=0,04$, при сравнении подгрупп НБ I и НБ II; и OR=3,78 (1,60–8,93); $P_c=0,02$ при сравнении подгрупп НБ I и контроль). При сравнении групп НБ II и контроль наблюдалось исчезновение значимой ассоциации аллеля 110Ile (rs12722477) с выкидышами ($P=0,07$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты указывают на то, что ассоциация аллеля 110Ile (аллельная группа *HLA-G**01:04, rs12722477) с риском НБ реализуется только у женщин с ПБВИ. Повидимому, при формировании групп исследования в отношении НБ необходимо проводить исключение возможных ПБВИ. Данная информация может быть полезна для коррекции наблюдения беременных женщин с повышенным риском НБ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. L. Lynge Nilsson, S. Djuricic, T. V. Hviid. Controlling the Immunological Crosstalk during Conception and Pregnancy: HLA-G in Reproduction. Front Immunol. 2014, 13, 198, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00198>

STUDYING OF THE ASSOCIATION BETWEEN *HLA-G* GENE POLYMORPHISM AND RISK RECURRENT MISCARRIAGE IN WOMEN WITH PERSISTENT BACTERIAL-VIRAL INFECTION

© 2019 L. A. Gordeeva^{1*}, E. N. Voronina², E. G. Polenok¹, S. A. Mun¹, R. V. Olennikova³, M. L. Filipenko², A. N. Glushkov¹

*E-mail: ihe@kemtrel.ru

¹Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS
(Institute of Human Ecology SB RAS), Kemerovo, Russia;

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia;

³Kemerovo Regional Clinical Hospital, Genetic Consultation, Kemerovo, Russia

Received: 15.03.2019. Accepted: 28.03.2019

The associations between polymorphisms *HLA-G* (rs41551813, rs12722477, rs41557518 and rs16375) and recurrent miscarriage and risk of recurrent miscarriage (RM) in women with persistent bacterial-viral infection were investigated. It is found that the *HLA-G* rs12722477 110Ile allele is associated with the risk of RM only in women with persistent bacterial-viral infection (OR=2,49 (1,91–5,21); $P_c=0,04$).

Key words: polymorphism, *HLA-G*, recurrent miscarriage, infection

Authors:

Gordeeva L. A., ✉ PhD, leading researcher of Laboratory Immunogenetics, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Institute of Human Ecology SB RAS), Kemerovo, Russia. E-mail: ihe@kemtrel.ru;

Voronina E. N., PhD, researcher of Laboratory Pharmacogenomics, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia;

Polenok E. G., PhD, leading researcher of Laboratory Immunochemistry, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Institute of Human Ecology SB RAS), Kemerovo, Russia;

Mun S. A., PhD, senior researcher of Laboratory Immunogenetics, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Institute of Human Ecology SB RAS), Kemerovo, Russia;

Olennikova R. V., geneticist, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Genetic Consultation, Kemerovo, Russia;

Filipenko M. L., PhD, Head of Laboratory Pharmacogenomics, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia;

Glushkov A. N., MD, deputy director, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Institute of Human Ecology SB RAS), Kemerovo, Russia.