



Научная статья

СОЧЕТАНИЕ АЛЛЕЛЕЙ HLA-DRB1 КАК УСЛОВИЕ РЕАЛИЗАЦИИ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ СПОРАДИЧЕСКИХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА И ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА БЕЗ ХРОМОСОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**А.В. Шабалдин^{1,2}, А.В. Цепочкина¹, О.В. Долгих³, Е.В. Шабалдина², А.В. Понасенко¹**¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6²Кемеровский государственный медицинский университет, Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а³Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

Врожденные пороки сердца – аномалии, частота которых из года в год увеличивается. Их удельный вес доминирует среди всех пороков и аномалий развития плода. Кроме того, частота рождения детей со спорадическими врожденными пороками и аномалиями развития плода остается высокой. Высказано предположение о том, что врожденные пороки сердца и врожденные пороки развития плода формируются за счет декомпенсации воспалительным процессом в системе «мать – плод», возникающего при конфликте по HLA между полуаллогенным зародышем и материнским микроокружением. Риск развития конфликта может быть ассоциирован с определенными сочетаниями HLA-генотипов супругов. Выявлены особенности сочетания аллелей HLA-DRB1 в семейных парах, имеющих детей со спорадическими врожденными пороками сердца и врожденными пороками развития плода без хромосомных заболеваний как условие реализации риска формирования врожденных аномалий.

У всех участников исследования определяли частоту встречаемости 14 аллелей гена HLA-DRB1.

*В результате проведенного исследования установлено, что в группе врожденных пороков сердца наблюдалось увеличение встречаемости в семейных парах общего HLA-DRB1*04, женского HLA-DRB1*07 с мужскими HLA-DRB1*13, HLA-DRB1*17 и женского HLA-DRB1*13 с мужским HLA-DRB1*14. В группе врожденных пороков развития плода показано статистически значимое увеличение частоты встречаемости семей гомологичных по HLA-DRB1*12, а также с женским HLA-DRB1*12 и мужскими HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*13, HLA-DRB1*15. Выявлено значимое увеличение частоты аллеля HLA-DRB1*12 у детей по отношению к их родителям. Группа детей с врожденными пороками развития плода имела статистически значимое отличие от здоровых детей по частоте встречаемости аллеля HLA-DRB1*12.*

Определение генетических предикторов развития врожденных пороков сердца и врожденных пороков развития плода – особенностей сочетания аллелей HLA-DRB1 как фактора риска формирования врожденных пороков сердца у детей – позволит минимизировать риск возникновения нарушений с целью их ранней диагностики и профилактики.

Ключевые слова: главный комплекс гистосовместимости, HLA-DRB1, аллели, врожденные пороки сердца, врожденные пороки развития плода, фактор риска, семейные пары, совместимость супругов.

Главный комплекс тканевой совместимости (HLA у человека) является важной составляющей иммунной системы млекопитающих (человека). Комплекс генов, входящих в HLA, локализуется по трем классам (I, II, III классы). Во II классе находятся локусы HLA-DR, HLA-DQ, гены которых

© Шабалдин А.В., Цепочкина А.В., Долгих О.В., Шабалдина Е.В., Понасенко А.В., 2021

Шабалдин Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории пороков сердца; профессор кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии (e-mail: weit2007@yandex.ru; тел.: 8 (903) 907-51-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>).

Цепочкина Анна Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины (seroav1991@gmail.com; тел.: 8 (950) 586-33-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>).

Шабалдина Елена Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии (e-mail: weit2007@yandex.ru; тел.: 8 (951) 163-90-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0450-2767>).

Долгих Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>).

Понасенко Анастасия Валериевна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией геномной медицины (e-mail: ponaav@kemcardio.ru; тел.: 8 (951) 591-05-50; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>).

кодируют молекулы, презентующие эндо- и экзоантигены Т-хелперным лимфоцитам (1, 2, 3, 17-го и 22-го типов), и через этот феномен определяют силу и качество иммунных ответов на антигены макро- и микроэкологии [1]. Гены I и II класса HLA обладают высокой полиморфностью. Так, согласно HLA Alleles Numbers¹ только для *HLA-DRB1* в настоящий момент описано более 2500 аллелей. Аллели *HLA-DRB1*01*, *HLA-DRB1*03* (17), *HLA-DRB1*04*, *HLA-DRB1*07*, *HLA-DRB1*11*, *HLA-DRB1*12*, *HLA-DRB1*13* и *HLA-DRB1*15* распределены с равномерными частотами в популяциях мира [2–4]. Для аллелей, входящих в состав групп *HLA-DRB1*03* (17), *HLA-DRB1*04*, *HLA-DRB1*05* (11) и *HLA-DRB1*15*, показаны ассоциации с патологией иммунной системы и репродуктивными потерями [5, 6]. Предполагается, что в популяциях существуют несколько селективных механизмов, ответственных за ограничение случайного наследования и контролирование в ней «патологических» аллелей. К таким селективным механизмам относят негативно-ассортативное спаривание, селекцию на уровне гаметогенеза, отбор при взаимодействиях по HLA между матерью и полуаллогенным эмбрионом / плодом, а также степень устойчивости или чувствительности к возбудителям инфекционных и паразитарных заболеваний [7]. Причем в онтогенезе механизмы селекции расположены именно в этой последовательности.

Особое значение для здравоохранения имеют врожденные пороки сердца (ВПС), частота которых из года в год увеличивается, и их удельный вес доминирует среди всех пороков и аномалий развития плода [8, 9]. Кроме того, остается высокой частота рождений детей со спорадическими врожденными пороками и аномалиями развития плода (ВПП) без хромосомных заболеваний. Вполне обосновано предположение, что ВПС и ВПП формируются в том числе за счет декомпенсации воспалительным процессом в системе «мать – плод», возникающего при конфликте по HLA между полуаллогенным зародышем и материнским микроокружением [10, 11]. Риск развития конфликта может быть ассоциирован с определенными сочетаниями HLA-генотипов супругов.

Учитывая доказанный феномен ассоциации отдельных аллелей и генотипов HLA с иммуновоспалительными заболеваниями, с репродуктивными потерями, в том числе и с врожденными пороками развития эмбриона / плода [12, 13], изучение особенностей аллелей гена главного комплекса гистосовместимости (HLA) позволит определить совместимость супругов, а значит оценить риск рождения ребенка с пороками и аномалиями развития, приводящий к репродуктивным потерям.

Исходя из этого, целью исследования было определение особенностей сочетания аллелей *HLA-DRB1*

в семейных парах, имеющих детей со спорадическими врожденными пороками сердца и врожденными пороками развития плода без хромосомных заболеваний, и характер их наследования детьми.

Материалы и методы. Исследование проведено на базах НИИ КПССЗ, КемГМУ и КемГУ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Все участники подписывали информированное согласие на участие в научном исследовании.

В качестве первой основной группы обследовано 48 семейных пар, чьи дети (23 мальчика и 25 девочек) при рождении имели диагноз врожденного порока сердца, независимый от хромосомных заболеваний. Из семейного анамнеза супругов основной группы выяснено, что в родословной по материнской и отцовской линии ВПС не встречались. Расчет сочетаний аллелей *HLA-DRB1* в семейных парах проводился как в отношении встречаемости женских аллелей с мужскими, так и наоборот. Всего проанализировано 384 сочетания ($48 \cdot 8 = 384$). Формирование основной группы проходило на базе НИИ КПССЗ и КемГМУ.

Вторая основная группа была представлена 68 семейными парами, которые имели детей с врожденными пороками развития плода (ВПП) без хромосомных заболеваний. В этой группе не было детей с ВПС. Все пороки развития плода были спорадическими, без семейной истории. Врожденные пороки развития плода были следующие: гидроцефалия III–IV степени – у 25 детей, кисты сосудистых сплетений – у 16, гидронефроз II – у 114, синдром Арнольда – Киари II – у 5, агенезия червя мозжечка – у 5 и агенезия одной почки – у 3. Анализ сочетаний в семейной паре аллелей *HLA-DRB1* проводился аналогичным образом и всего выделено 544 сочетания ($68 \cdot 8 = 544$). Набор группы сравнения проходил на базе клиник КемГМУ.

В качестве контрольной группы выступили 132 семейные пары, имеющих двух и более здоровых детей. Для данной группы семей имело место 1056 сочетаний ($132 \cdot 8 = 1056$). Группа формировалась в амбулаторно-поликлинических отделениях, являющихся клиническими базами КемГМУ.

Дополнительно на биологическом факультете КемГУ были обследованы 51 девушка и 89 юношей репродуктивного возраста, не состоявших в родстве и в браке. Молодые люди участвовали в эксперименте «HLA-ассоциированный ольфакторный выбор». Исследование утверждено локальным этическим комитетом КемГУ, и все участвующие в эксперименте индивидуумы давали информированное согласие. Данная группа в настоящем исследовании была использована для расчета вероятности встречи женских и мужских аллелей *HLA-DRB1* в популяции

¹ HLA Alleles Numbers [Электронный ресурс] // Nomenclature. – URL: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> (дата обращения: 12.06.2020)

репродуктивного возраста (случайный выбор). Расчет вероятности встречи мужских и женских аллелей проводили с помощью умножения выбранного женского аллеля поочередно на все мужские аллели и наоборот. Расчет выполнен для всех женских и мужских аллелей. При переводе долевых значений в абсолютные использовали общее число возможных комбинаций, которое было равно 18 156 ($51 \cdot 89 \cdot 4 = 18\,156$).

Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции по стандартному протоколу. Типирование *HLA-DRB1* проводили методом ПЦР с учетом результатов в режиме реального времени на амплификаторе детектирующем ДТ-96 (ДНК-технология, Россия). Определяли частоту встречаемости 14 аллелей гена *HLA-DRB1* коммерческими наборами реагентов HLA-ДНК-ТЕХ (Кат. номер: R1-H001-S3/5, ДНК-технология, Россия).

Дизайн исследования. На первом этапе исследования проводили сравнение частот фактических сочетаний аллелей *HLA-DRB1* в контрольной группе семей с расчетными сочетаниями, полученными для не состоящих в родстве юношей и девушек. С расчетными сочетаниями проведено сравнение фактических сочетаний аллелей *HLA-DRB1* в основных группах семей. Далее проведено сравнение частот сочетания аллелей *HLA-DRB1* в контрольной группе семей с основными группами. Дополнительно сравнили частоты сочетания аллелей *HLA-DRB1* в группе семей, имеющих детей с ВПС, с группой семей, имеющих детей с ВПП.

На следующем этапе выполнен анализ наследования аллелей от родителей детям в основной и контрольной группах. В контрольной группе наследование было к здоровым детям, в основных группах – к детям с ВПС и ВПП соответственно. Для каждого *HLA-DRB1* учитывали аллели, переданные детям от матерей, отцов и в целом. При равновероятной модели наследования значимых различий между переданными и не переданными аллелями не должно быть, и дельта между ними должна стремиться к нулю. Первый этап исследования отражал особенности HLA-ассортативности в норме и при врожденной патологии эмбриона / плода. Вторым этапом направлено на выявление пренатальной селекции, в том числе на уровне гаметогенеза и взаимодействия по HLA в системе «мать – плод», в физиологических условиях и при формировании врожденной патологии эмбриона / плода.

Математическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., USA). Равновесие Харди – Вайнберга определяли при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Расчет ожидаемых частот (в долях) сочетаний аллелей при случайном выборе между индивидуумами различного пола проводили с помощью перемножения частот (в долях) соответствующих женских аллелей с мужскими. Расчет ожидаемой гомозигот-

ности проводили с помощью введения в квадрат доли соответствующего аллеля. Для выявления различий в частотах сочетаний аллелей в группах и в наследовании от матерей к детям использовали хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Для оценки риска формирования врожденного порока вычислялось отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал к нему (ДИ). Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$ [14].

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что распределение частоты генотипов *HLA-DRB1* не имело статистически значимых отличий от частот генотипов, рассчитанных в уравнении Харди – Вайнберга.

Данные табл. 1 демонстрируют отсутствие различий по частоте встречаемости аллелей *HLA-DRB1* между группой юношей и девушек, в которой оценивались случайные комбинации мужских и женских аллелей, и всеми остальными группами родителей, что указывает на аллельную сопоставимость групп.

Определено, что частота встречаемости аллеля *HLA-DRB1*12* выше в родительской группе ВПП по сравнению с контрольной группой родителей. Кроме того, частота данного аллеля выше в группе семей, имеющих детей с ВПП. Других статистически значимых различий не установлено.

Далее, согласно дизайну исследования, проведено сравнение частот фактических сочетания аллелей *HLA-DRB1* в контрольной и опытных группах семей с расчетными сочетаниями, полученными для не состоящих в родстве и в браке юношей и девушек (группа – случайный выбор). Выявлен ряд статистически значимых различий, которые приведены в табл. 2.

Представленные в табл. 2 данные показывают, что фактические частоты сочетаний аллелей в семейных парах, имеющих здоровых детей, отличаются от расчетных (группа случайный выбор) преимущественно по *HLA-DRB1*01* и *HLA-DRB1*15*. Кроме того, положительный отбор направлен на увеличение семейных пар с женскими и мужскими *HLA-DRB1*01*, *HLA-DRB1*15*, *HLA-DRB1*07* и *HLA-DRB1*03* (17), *HLA-DRB1*4*, *HLA-DRB1*15* соответственно.

Анализ отклонений от случайного выбора (группа случайный выбор) в семейных группах с ВПП и ВПС показал следующее. В группе семей, имеющих детей с ВПП, отмечен только положительный отбор, и он направлен на образование супружеских пар с женским и мужским *HLA-DRB1*12*, а также с женским *HLA-DRB1*12* и мужскими *HLA-DRB1*01*, *HLA-DRB1*04*, *HLA-DRB1*13*, *HLA-DRB1*15*. Кроме того, как и для контрольной группы семей, в этой группе имел место положительный отбор в отношении сочетания в семейной паре женского *HLA-DRB1*07* и мужского *HLA-DRB1*15*.

Результаты отклонения в семейных парах, имеющих детей со спорадическими ВПС без хромосомных заболеваний, от случайного сочетания женских и мужских аллелей, показали наличие положи-

Таблица 1

Распределение аллелей *HLA-DRB1* в обследованных группах, %

Аллели	1. Случайный выбор (<i>n</i> = 280)	2. Контроль (<i>n</i> = 528)	3. ВППП (<i>n</i> = 134)	4. ВПС (<i>n</i> = 192)	<i>P</i>
01	21,78	14,39	13,80	12,13	0,05
03 (17)	7,85	9,47	2,23	10,46	0,05
04	9,64	11,93	7,46	13,38	0,05
07	7,50	9,28	10,07	11,29	0,05
08	5,35	6,43	2,98	2,92	0,05
09	0,71	4,16	1,86	0,83	0,05
10	0,71	0,18	0,74	2,09	0,05
11	11,42	10,98	15,67	15,48	0,05
12	5,71	5,49	13,06	2,09	<i>p</i> _{2,3} = 0,003, <i>p</i> _{3,4} = 0,0007
13	13,92	9,84	14,55	13,38	0,05
14	1,42	2,84	2,23	2,09	0,05
15	11,07	11,74	14,17	13,80	0,05
16	2,85	3,22	1,11	0,00	0,05

Таблица 2

Сочетание аллелей при случайном выборе (расчетные показатели) и в семейных парах контрольной и опытных групп (представлены только значимые различия, %)

Сочетание женского / мужского аллелей	Случайный выбор, <i>n</i> = 18 156	Контроль, ВППП, ВПС	<i>p</i>
Контроль, <i>n</i> = 1056			
01/01	4,73	1,52 (-)	0,01
01/15	2,15	5,21 (+)	0,008
03 (17) /15	0,94	3,03 (+)	0,007
07/15	0,61	2,75 (+)	0,004
15/01	2,54	5,41 (+)	0,009
15/03 (17)	0,58	2,75 (+)	0,003
15/04	1,04	3,69 (+)	0,005
15/15	1,16	8,62 (+)	0,0001
ВППП, <i>n</i> = 544			
07/15	0,61	2,57 (+)	0,006
12/01	0,48	2,39 (+)	0,004
12/04	0,21	1,47 (+)	0,003
12/12	0,26	4,41 (+)	0,001
12/13	0,29	1,84 (+)	0,002
12/15	0,22	2,21 (+)	0,001
ВПС, <i>n</i> = 384			
04/04	0,89	2,64 (+)	0,03
07/03 (17)	0,31	1,44 (+)	0,01
07/13	0,79	2,41 (+)	0,03
13/14	0,14	1,44 (+)	0,008

Примечание: / – сочетание аллелей представлено: первый женский аллель, второй мужской. Знак (-) и (+) указывает на отрицательную и положительную селекцию соответственно.

тельного выбора для женского и мужского аллеля *HLA-DRB1*04*. Другие значимые различия по частоте встречаемости сочетаний аллелей в семейных парах первой основной группы по отношению к контролю касались женского *HLA-DRB1*07* и мужских *HLA-DRB1*03*, *HLA-DRB1*13*, а также женского *HLA-DRB1*13* и мужского *HLA-DRB1*14*.

Наиболее значимая демонстрация отклонений от основного отбора в группах с ВППП и ВПС представлена при сравнении частот сочетаний аллелей в этих группах по отношению к контрольной. Как показано в табл. 3, в группе семей, имеющих детей с ВППП, по отношению к контролю чаще встреча-

лась семейная гомологичность по *HLA-DRB1*12*, и реже – по *HLA-DRB1*15*.

Эти данные указывают на то, что аллель *HLA-DRB1*12* может быть маркером когорты с ВППП. Вполне вероятно, что эти особенности связаны с отклонением от физиологической ассортативности по *HLA-DRB1*12* на этапе образования супружеских пар, в том числе за счет влияния социальных, экономических, макро- и микроэкологических факторов.

В группе семей, имеющих детей с ВПС, также, как и в группе с ВППП, отрицательная селекция отмечена для женского и мужского *HLA-DRB1*15*, а также дополнительно для женского

Сочетание аллелей в семьях, имеющих здоровых детей, и в семейных парах, имеющих детей с врожденными пороками развития плода и врожденными пороками сердца (представлены только значимые различия, %)

Сочетание женского/мужского аллелей	Контроль, n = 1056	ВППП, ВПС	p
ВППП, n = 544			
12/07	0,27	2,21 (+)	0,02
12/12	0,82	4,41 (+)	0,009
13/07	0,27	3,68 (+)	0,01
15/04	3,69	0,37 (-)	0,008
15/15	8,62	1,1 (-)	0,001
ВПС, n = 384			
3 (17) /04	0,19	1,92 (+)	0,03
13/07	0,27	2,88 (+)	0,01
13/15	4,67	0,96 (-)	0,02
15/15	8,62	1,68 (-)	0,009
ВППП, n = 544		ВПС, n = 384	
12/12	4,41 (+)	0,24	0,01
15/07	0,37	2,88 (+)	0,03

Примечание: / – сочетание аллелей представлено: первый женский аллель, второй мужской. Знак (-) и (+) указывает на отрицательную и положительную селекцию соответственно.

*HLA-DRB1*13* и мужского *HLA-DRB1*15*. В этой группе показана повышенная по отношению к контрольной группе встречаемость в семейной паре женского *HLA-DRB1*03* (17), *HLA-DRB1*13* и мужских *HLA-DRB1*04* и *HLA-DRB1*07* соответственно. В таблице продемонстрировано, что мужские аллели *HLA-DRB1*04* и *HLA-DRB1*07* чаще встречались в семейных парах как в группе ВППП, так и ВПС по отношению к контролю. Особое внимание необходимо уделить положительному отбору семейного сочетания в группе супругов, имеющих детей с ВПС, аллелей *HLA-DRB1*17* с *HLA-DRB1*04*. Данный гетерозиготный генотип, как и аллели *HLA-DRB1*04*, *HLA-DRB1*03* (17) по отдельности, ассоциирован с большим количеством аутоиммунных заболеваний, в том числе с инсулин-зависимым сахарным диабетом [15, 16]. Таким образом, отклонение в основных группах на этом этапе отбора направлено на создание предпосылок для формирования иммуновоспалительной патологии, в том числе затрагивающей репродуктивный потенциал.

Сравнение двух основных групп ВППП и ВПС между собой показало, что дифференцирующими маркерами в них явились аллели *HLA-DRB1*12*, *HLA-DRB1*15* и *HLA-DRB1*07*. Гомологичность семей по *HLA-DRB1*12* статистически значимо отличало группы ВППП и от группы ВПС.

Отклонения от случайного сочетания *HLA-DRB1* в семейных парах и от равновероятного наследования могут повлиять на особенности распределения аллелей *HLA-DRB1* у здоровых и больных детей. Проведенное сравнение частот встречаемости аллелей *HLA-DRB1* в контрольной и в основных группах детей выявило аллели, ассоциированные с патологией (табл. 4). Так, получены статистически значи-

мые различия в частоте встречаемости для трех аллелей *HLA-DRB1*03* (17), *HLA-DRB1*12*, *HLA-DRB1*15*.

Положительно ассоциированным с ВППП оказался аллель *HLA-DRB1*12* (ОШ = 5,72; ДИ 95 % = 2,25–14,42; $p < 0,0001$). Для группы детей с ВПС положительно ассоциированным оказался аллель *HLA-DRB1*15* (ОШ = 1,83; ДИ 95 % = 0,73–4,71; $p = 0,03$). Различия по данному аллелю выявлены только при сравнении с контрольной группой, но не с группой ВППП. Отрицательная ассоциация с ВППП выявлена для *HLA-DRB1*03* (17) (ОШ = 0,13; ДИ 95 % = 0,05–0,32; $p = 0,0008$). Достоверные различия по его частоте получены для групп ВППП и ВПС.

Проведенное исследование показало, что в группе семей с ВПС и ВППП имеет место отклонение от основного популяционного отбора. В настоящем исследовании получено не только отклонение от расчетных величин гомозиготности для группы ВПС, но и достоверное увеличение встречаемости в семейных парах общего *HLA-DRB1*04*, женского *HLA-DRB1*07* с мужскими *HLA-DRB1*13*, *HLA-DRB1*17* и женского *HLA-DRB1*13* с мужским *HLA-DRB1*14*. Кроме того, в группе ВПС частоты встречаемости определенных аллелей в семейных парах отличались и от контрольной группы родителей. Исходя из этого, можно говорить, что формирование супружеских пар, у которых в последующем поколении рождались дети со спорадическими ВПС, без хромосомных заболеваний, подвержено дополнительным социальным и/или биологическим факторам, отклоняющим его от физиологической биологической ассортативности по HLA (отклонение от случайного выбора) и физиологической социальной (отклонения от группы контроля). И это послы хорошо согласуется со значимыми ассоциациями спорадических ВПС у детей с медико-социальными родитель-

Частота аллелей у детей обследованных групп

Аллели	1. Контроль дети		2. ВППП дети		3. ВПС дети		P
	Всего, n = 264	%	Всего, n = 136	%	Всего, n = 96	%	
01	35	13,26	10	7,46	14	9,93	0,05
03 (17)	37	14,02	2	1,49	15	10,64	$p_{1,2} = 0,0008,$ $p_{2,3} = 0,004$
04	32	12,12	13	9,70	20	14,18	0,05
07	25	9,47	10	7,46	20	14,18	0,05
08	15	5,68	2	1,49	5	3,55	0,05
09	10	3,79	1	0,75	1	0,71	0,05
10	2	0,76	1	0,75	2	1,42	0,05
11	34	12,88	24	17,91	24	17,02	0,05
12	14	5,30	33	24,63	2	1,42	$p_{1,2} < 0,0001,$ $p_{2,3} = 0,0001$
13	24	9,09	15	11,19	10	7,09	0,05
14	7	2,65	3	2,24	3	2,13	0,05
15	24	9,09	19	14,18	22	15,60	$p_{1,3} = 0,03$
16	5	1,89	1	0,75	3	2,13	0,05

Примечание: n – всего количество аллелей у детей, * – $p < 0,05$.

скими факторами, в том числе и со степенью заботы супругов друг о друге [17]. Л.И. Корочкин отмечает, что в широком понимании ранний онтогенез начинается задолго до оплодотворения и эмбрио-, фетогенеза, и такие события, как образование супружеских пар и гаметогенез, правомерно отнести к «адаптивным» процессам, отражающим этапы раннего онтогенеза [18]. В этот период онтогенеза индивидуумы не случайным образом определяются с супружеским выбором, и этот этап может быть важным в отношении формирования здоровья или заболеваний в последующем поколении. Доказана роль локуса HLA в детерминировании ассортативного выбора, связанного с ольфакторной рецепцией феромониальных запахов [19].

Вполне вероятно, что формирование супружеских пар в случае с ВПС у детей могло носить ассортативный характер по низкому или высокому уровню образования, интеллекта, материального обеспечения и другим социальным факторам [17]. С учетом ассоциаций аллелей *HLA-DRB1* с иммуновоспалительными заболеваниями обращает внимание на себя приверженность в этой группе к образованию супружеских пар с общим *HLA-DRB1*04*. Неоднократные исследования показали, что данный аллель ассоциирован с иммунопатологией: ревматоидный артрит, инсулинзависимый сахарный диабет, псориаз и другие заболевания [13, 20, 21]. Высказано мнение, что презентация антигенов молекулой HLA-DR, кодируемой этим аллелем, идет с выраженной активацией Т-хелперов, в том числе с частичной аутонаправленностью. Транспортируя это положение на иммунный ответ к ауто- и аллоантигенам в системе «мать – эмбрион / плод», можно предположить декомпенсацию воспалительного процесса в этой системе и развитие порока сердца у эмбриона как воспалительной эмбриопатии. Также в этой группе семей выявлена высокая (по отношению к контроль-

ной группе) частота встречаемости сочетания женского *HLA-DRB1*03 (17)* и мужского *HLA-DRB1*04*. Аллель *HLA-DRB1*03 (17)* имеет ассоциации с такой иммунопатологией, как системная красная волчанка, инсулинзависимый сахарный диабет, бронхиальная астма и другие заболевания [20, 21]. С этих позиций данные пары имеют риск воспалительных эмбриопатий, в том числе и с врожденными пороками сердца.

Вторым этапом популяционного отбора является мейотический драйв, реализующийся на уровне неслучайного отбора гамет, участвующих в оплодотворении, и за счет асимметричного деления при оогенезе и сперматогенезе. Допустимо и наличие селекции при фертилизации за счет тропности сперматозоидов к яйцеклеткам с определенными наборами гаплотипов HLA [7]. Важным этапом в селекции наследования HLA от родителей к их детям отводится иммунным взаимодействиям полуаллогенного эмбриона с материнским иммунным окружением [22]. Доказано, что эмбрионы, несущие отцовские HLA-антигены, отличавшиеся от материнских антигенов (гистонесовместимая беременность), имеют селективное преимущество в выживании по сравнению с зародышами с отцовскими HLA, такими же, как у матери (гистосовместимая беременность) [12].

Надо отметить, что в отношении полиморфизма HLA чувствительность или устойчивость к инфекционному и паразитарному микроокружению оказывает селективное влияние. Так, формирование полиморфизмов в антиген-распознающих сайтах молекул HLA I и II классов связано с естественным отбором, ассоциированным с инфекционным, паразитарным макро- и микроокружением [7]. Особое значение имеет гетерозиготное предпочтение, реализующееся через сверхдоминантную селекцию резистентных к инфекционным агентам HLA-аллелей. Ограничивающее действие на возрастающую

популяционную гетерозиготность оказывает частотно-зависимая селекция. Учитывая феномен контроля через HLA иммунного распознавания патогена, были получены эмпирические доказательства частотно-зависимой селекции, которая реализуется таким образом, что специфические HLA-гаплотипы, резистентные к одним инфекционным агентам, в то же время оказываются чувствительными к другим. [7]. Надо отметить, что ассоциированная чувствительность и резистентность к инфекционным агентам начинается внутриутробно к резидентным вирусам и к материнскому микробиому.

Именно с этих позиций можно трактовать полученные результаты: что при ВПП в семейных парах доминировала гомологичность по *HLADRB1*12*, а при ВПС – женский *HLADRB1*15* и мужской *HLADRB1*07*. Так, по данным литературы [23] *HLADRB1*12* ассоциирован с чувствительностью к герпетическим вирусам, а *HLADRB1*15* – к активации условно-патогенных бактерий и формированию на них гуморальных адаптивных иммунных реакций по IgG- и IgE-типам (инфекционно-аллергический процесс) [24]. Соответственно, вклад в фор-

мирование ВПП вносит активация геномов резидентных вирусов, в том числе в системе «мать – эмбрион / плод»; а в формирование ВПС – условно-патогенных микроорганизмов репродуктивного тракта женщины.

Выводы. Аллели *HLADRB1*12* и *HLADRB1*15* являются кандидатными не только в отношении формирования нового сценария популяционного отбора при ВПП и ВПС соответственно, но и маркерами риска формирования врожденных аномалий с учетом отклонений от нормальной биологической ассортативности по HLA.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Конфликт интересов. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Petersdorf E.W., O'Uigin C. The MHC in the era of next-generation sequencing: Implications for bridging structure with function // *Human immunology*. – 2019. – Vol. 80, № 1. – P. 67–78. DOI: 10.1016/j.humimm.2018.10.002
2. The distributions of HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 and HLA-DQB1 allele and haplotype at high-resolution level in Zhejiang Han population of China / N. Chen, W. Wang, F. Wang, L. Dong, S. Zhao, W. Zhang, F. Zhu // *International journal of immunogenetics*. – 2019. – Vol. 46, № 1. – P. 7–16. DOI: 10.1111/iji.12411
3. Vojvodić S.I., Ademović-Sazdanić D.S. Distribution of HLA DRB1, DQA1 and DQB1 Allelic Main Groups in the Vojvodina Province of Serbia: Genetic Relatedness with Other Populations // *Russian Journal of Genetics*. – 2019. – Vol. 55, № 1. – P. 124–130. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2012.01122.x
4. Meta-Analysis Identifies Major Histocompatibility Complex Loci in or Near HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-C as Associated with Leprosy in Chinese Han Population / X. Zhang, Y. Cheng, Q. Zhang, X. Wang, Y. Lin, C. Yang, X. Fan [et al.] // *Meta-Analysis*. – 2019. – Vol. 139, № 4. – P. 957–960. DOI: 10.1016/j.jid.2018.09.029
5. Distribution of antigens of the HLA-system in married couples with reproductive disorders / A.N. Kiseleva, E.V. Butina, N.V. Isaeva, G.A. Zaitseva, N.M. Pozdeev, V.V. Ovchinnikov // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 111–118. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.111-118
6. Identification of HLA-DRB1*04: 10 allele as risk allele for Japanese moyamoya disease and its association with autoimmune thyroid disease: A case-control study / R. Tashiro, K. Niizuma, S.S. Khor, K. Tokunaga, M. Fujimura, H. Sakata, T. Tominaga // *PloS One*. – 2019. – Vol. 14, № 8. – P. e0220858. DOI: 10.1371/journal.pone.0220858
7. Роль генов иммунной презентации и иммунной регуляции в формировании потерь плода / О.С. Макаренко, Л.А. Гордеева, А.В. Шабалдин, О.А. Глушкова, И.В. Шаталина, Т.А. Симонова, М.Л. Филипенко, А.Н. Глушков, П.М. Крюков // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2008. – Т. 34, № 3. – С. 13–20.
8. Mortality for critical congenital heart diseases and associated risk factors in newborns. A cohort study / S.A.V.D.A. Lopes, I.C.B. Guimarães, S.F.D.O. Costa, A.X. Acosta, K.A. Sandes, C.M.C. Mendes // *Arquivos brasileiros de cardiologia*. – 2018. – Vol. 111, № 5. – P. 666–673. DOI: 10.5935/abc.20180203
9. Epidemiologic Study of Congenital Heart Diseases and Its Related Factors in Children Referred to the Pediatric Cardiac Clinic of Birjand University of Medical Sciences, Iran / A.S. Kafian, A. Mirshahi, A. Amouzeshi, A.A. Ramazani, B. Bahman, T.M. Hasanzadeh, F. Salehi // *International Journal of Pediatrics*. – 2019. – Vol. 7, № 12. – P. 10455–10463. DOI: 10.22038/ijp.2019.41467.3497
10. Maternal HLA-DR, HLA-DQ, and HLA-DP loci are linked with altered risk of recurrent pregnancy loss in Lebanese women: A case-control study / G. Aimagambetova, A. Hajjej, Z.H. Malalla, R.R. Finan, S. Sarray, W.Y. Almawi // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2019. – Vol. 82, № 4. – P. e13173. DOI: 10.1111/aji.13173
11. Maternal and fetal human leukocyte antigen class Ia and II alleles in severe preeclampsia and eclampsia / J. Emmery, R. Hachmon, C.W. Pyo, W.C. Nelson, D.E. Geraghty, A.M.N. Andersen, T.V.F. Hviid // *Genes & Immunity*. – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 251–260. DOI: 10.1038/gene.2016.20
12. Grimstad F., Krieg S. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2016. – Vol. 33, № 7. – P. 833–847. DOI: 10.1007/s10815-016-0720-6
13. Clinical importance of determination of hla-drb1 locus genes in rheumatoid arthritis / V. Guseva, S. Lapin, V. Myachikova, A. Maslyanski, A. Chuchlovin, N. Ivanova, O. Tkachenko, T. Blinova, A. Totolian // *Medical Immunology (Russia)*. – 2019. – Vol. 21, № 2. – P. 333–340 DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-333-340

14. Bland J.M., Altman D.G. The odds ratio // *BMJ*. – 2016. – Vol. 320, № 7247. – P. 1468. DOI: 10.1136/bmj.320.7247.1468
15. HLA-DRB1 gene polymorphisms in pediatric patients with type 1 autoimmune hepatitis and type 1 autoimmune hepatitis overlap syndrome with autoimmune cholangitis / M.E.G. Nunes, D.V. Rosa, E.D.T. Fagundes, A.R. Ferreira, D.M.D. Miranda, P.M. Ferri Liu // *Arquivos de gastroenterologia*. – 2019. – Vol. 56, № 2. – P. 146–150. DOI: 10.1590/S0004-2803.201900000-29
16. Identification of HLA-DRB1*04:10 allele as risk allele for Japanese moyamoya disease and its association with autoimmune thyroid disease: A case-control study / R. Tashiro, K. Niizuma, S.S. Khor, K. Tokunaga, M. Fujimura, H. Sakata, T. Tominaga // *PloS One*. – 2019. – Vol. 14, № 8. – P. e0220858. DOI: 10.1371/journal.pone.0220858
17. Maternal Socioeconomic Status and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Meta-Analysis of 33 Studies / D. Yu, Y. Feng, L. Yang, M. Da, C. Fan, S. Wang, X. Mo // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 10. – P. e111056. DOI: 10.1371/journal.pone.0111056
18. Корочкин Л.И. Онтогенез, эволюция и гены // *Природа*. – 2002. – № 7. – С. 63–77.
19. Особенности ольфакторного отбора по HLA-DRB1 среди неродственных доноров разного пола / А.А. Чуюнова, А.В. Цепочкина, А.В. Шабалдин, Н.А. Литвинова, К.Ю. Зубрикова, М.Н. Болдырева // *Иммунология*. – 2015. – Т. 36, № 2. – С. 90–95.
20. DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1*15: 01 and a protective variant in multiple sclerosis / L. Kular, Y. Liu, S. Ruhrmann, G. Zheleznyakova, F. Marabita, D. Gomez-Cabrero, S. Aeinehband [et al.] // *Nature communications*. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 1–15. DOI: 10.1038/s41467-018-04732-5
21. Association of HLA-DR-DQ alleles, haplotypes, and diplotypes with Type 1 diabetes in Saudis / N. Eltayeb-Elsheikh, E. Khalil, M. Mubasher, A. Al Jurayyan, H. AlHarthi, W.H. Omer, G. Elghazali // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2020. – P. e3345. DOI: 10.1002/dmrr.3345
22. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface // *Annu. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 387–411. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100003
23. Kovalic A.J., Bonkovsky H.L. The Pathogenesis of Autoimmune Liver Diseases // *In Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis*. – 2020. – P. 9–50.
24. Eidan A.J., AL-Harmoosh R.A., Hadi Z.J. Association of HLA-DRB1 Alleles with Allergic Asthma and Total Serum IgE Levels in Iraqi Adults Patients // *Indian Journal of Public Health Research & Development*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 505–510. DOI: 10.5958/0976-5506.2019.00099.8

Сочетание аллелей HLA-DRB1 как условие реализации риска формирования спорадических врожденных пороков сердца и врожденных пороков развития плода без хромосомных заболеваний / А.В. Шабалдин, А.В. Цепочкина, О.В. Долгих, Е.В. Шабалдина, А.В. Понасенко // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 1. – С. 133–142. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.14

UDC 612.17

DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.14.eng

Read
online



Research article

COMBINATION OF HLA-DRB1 ALLELES AS A FACTOR CAUSING RISKS OF SPORADIC CONGENITAL HEART DEFECTS AND CONGENITAL MALFORMATIONS WITHOUT CHROMOSOME DISEASES

A.V. Shabaldin^{1,2}, A.V. Tsepokina¹, O.V. Dolgikh³, E.V. Shabaldina², A.V. Ponasenko¹

¹Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6 Sosnovyi Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, 22a Voroshilova Str., Kemerovo, 650056, Russian Federation

³Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

Congenital heart defects are anomalies that are becoming more and more frequent every year. Their specific weight is the highest among all the defects and malformations in fetus. Besides, children with sporadic congenital heart defects and malformations are still born rather frequently. We made an assumption that congenital heart defects (CHD) and congenital malformations (CM) were formed due to inflammatory process decompensation within «mother – fetus» system occurring in case of a conflict as per HLA between a semi-allogenic fetus and its mother's microenvironment. A risk of such a conflict might be associated with certain HLA combinations in parents' genotypes.

Our research goal was to reveal peculiarities of HLA-DRB1 alleles combinations in married couples who had children with sporadic CHD and CM without any chromosome diseases and to determine whether such peculiarities could cause risks of congenital anomalies.

We determined frequency of 14 alleles in HLA-DRB1 gene in all people who took part in the research.

Our research allowed establishing that parents whose children suffered from CHD more frequently had common HLA-DRB1*04, female HLA-DRB1*07 with male HLA-DRB1*13, HLA-DRB1*17 and female HLA-DRB1*13 with male HLA-DRB1*14. Children who suffered from CM more frequently had parents who were homologous as per HLA-DRB1*12, as well as with female HLA-DRB1*12 and male HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*13, and HLA-DRB1*15; this greater frequency was statistically significant. We also detected an authentic increase in frequency of HLA-DRB1*12 allele in children against their parents. Children with CM also had HLA-DRB1*12 allele statistically significantly more frequently than healthy children.

Peculiarities related to HLA-DRB1 alleles combination are genetic predictors of CHD and CM occurrence; their determination will allow minimizing risks of such disorders due to early diagnostics and timely prevention.

Key words: major histocompatibility complex, HLA-DRB1, alleles, congenital heart diseases, congenital malformations, risk factor, married couples, spouse compatibility.

References

1. Petersdorf E.W., O'huigin C. The MHC in the era of next-generation sequencing: Implications for bridging structure with function. *Human immunology*, 2019, vol. 80, no. 1, pp. 67–78. DOI: 10.1016/j.humimm.2018.10.002
2. Chen N., Wang W., Wang F., Dong L., Zhao S., Zhang W., Zhu F. The distributions of HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 and HLA-DQB1 allele and haplotype at high-resolution level in Zhejiang Han population of China. *International journal of immunogenetics*, 2019, vol. 46, no. 1, pp. 7–16. DOI: 10.1111/iji.12411
3. Vojvodić S.I., Ademović-Sazdanić D.S. Distribution of HLA DRB1, DQA1 and DQB1 Allelic Main Groups in the Vojvodina Province of Serbia: Genetic Relatedness with Other Populations. *Russian Journal of Genetics*, 2019, vol. 55, no. 1, pp. 124–130. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2012.01122.x
4. Zhang X., Cheng Y., Zhang Q., Wang X., Lin Y., Yang C., Fan X. [et al.]. Meta-Analysis Identifies Major Histocompatibility Complex Loci in or Near HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-C as Associated with Leprosy in Chinese Han Population. *Meta-Analysis*, 2019, vol. 139, no. 4, pp. 957–960. DOI: 10.1016/j.jid.2018.09.029
5. Kiseleva A.N., Butina E.V., Isaeva N.V., Zaitseva G.A., Pozdeev N.M., Ovchinnikov V.V. Distribution of antigens of the HLA-system in married couples with reproductive disorders. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 2019, vol. 13, no. 2, pp. 111–118. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.111-118
6. Tashiro R., Niizuma K., Khor S.S., Tokunaga K., Fujimura M., Sakata H., Tominaga T. Identification of HLA-DRB1*04:10 allele as risk allele for Japanese moyamoya disease and its association with autoimmune thyroid disease: A case-control study. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 8, pp. e0220858. DOI: 10.1371/journal.pone.0220858
7. Makarchenko O.S., Gordeeva L.A., Shabaldin A.V., Glushkova O.A., Shatalina I.V., Simonova T.A., Filipenko M.L., Glushkov A.N., Kryukov P.M. Genes' immune presentation and immunoregulations role in forming conditions for fetus's losses. *Mat' i ditya v Kuzbasse*, 2008, vol. 34, no. 3, pp. 13–20 (in Russian).
8. Lopes S.A.V.D.A., Guimarães I.C.B., Costa S.F.D.O., Acosta A.X., Sandes K.A., Mendes C.M.C. Mortality for critical congenital heart diseases and associated risk factors in newborns. A cohort study. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2018, vol. 111, no. 5, pp. 666–673. DOI: 10.5935/abc.20180203
9. Kafian A.S., Mirshahi A., Amouzesi A., Ramazani A.A., Bahman B., Hasanazadeh T.M., Salehi F. Epidemiologic Study of Congenital Heart Diseases and Its Related Factors in Children Referred to the Pediatric Cardiac Clinic of Birjand University of Medical Sciences, Iran. *International Journal of Pediatrics*, 2019, vol. 7, no. 12, pp. 10455–10463. DOI: 10.22038/ijp.2019.41467.3497
10. Aimagambetova G., Hajje A., Malalla Z.H., Finan R.R., Sarray S., Almawi W.Y. Maternal HLA-DR, HLA-DQ, and HLA-DP loci are linked with altered risk of recurrent pregnancy loss in Lebanese women: A case-control study. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2019, vol. 82, no. 4, pp. e13173. DOI: 10.1111/aji.13173
11. Emmery J., Hachmon R., Pyo C.W., Nelson W.C., Geraghty D.E., Andersen A.M.N., Hviid T.V.F. Maternal and fetal human leukocyte antigen class Ia and II alleles in severe preeclampsia and eclampsia. *Genes & Immunity*, 2016, vol. 17, no. 4, pp. 251–260. DOI: 10.1038/gene.2016.20
12. Grimstad F., Krieg S. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2016, vol. 33, no. 7, pp. 833–847. DOI: 10.1007/s10815-016-0720-6

© Shabaldin A.V., Tsepokina A.V., Dolgikh O.V., Shabaldina E.V., Ponasenko A.V., 2021

Andrey V. Shabaldin – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Leading researcher at the Heart Defects Laboratory; Professor at the Department for Microbiology, Immunology, and Virology (e-mail: weit2007@yandex.ru; tel.: +7 (903) 907-51-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>).

Anna V. Tsepokina – Junior researcher at the Genome Medicine Laboratory (cepoav1991@gmail.com; tel.: +7 (950) 586-33-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>).

Elena V. Shabaldina – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Otorhinolaryngology Department (e-mail: weit2007@yandex.ru; tel.: +7 (951) 163-90-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0450-2767>).

Oleg V. Dolgikh – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for Immune-Biological Diagnostic Procedures (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>).

Anastasia V. Ponasenko – Candidate of Medical Sciences, Head of the Genome Medicine Laboratory (e-mail: ponaav@kemcardio.ru; tel.: +7 (951) 591-05-50; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>).

13. Guseva V., Lapin S., Myachikova V., Maslyanski A., Chuchlovin A., Ivanova N., Tkachenko O., Blinova T., Totolian A. Clinical importance of determination of hla-drb1 locus genes in rheumatoid arthritis. *Medical Immunology (Russia)*, 2019, vol. 21, no. 2, pp. 333–340. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-333-340
14. Bland J.M., Altman D.G. The odds ratio. *BMJ*, 2016, vol. 320, no. 7247, pp. 1468. DOI: 10.1136/bmj.320.7247.1468
15. Nunes M.E.G., Rosa D.V., Fagundes E.D.T., Ferreira A.R., Miranda D.M.D., Ferri Liu P.M. HLA-DRB1 gene polymorphisms in pediatric patients with type 1 autoimmune hepatitis and type 1 autoimmune hepatitis overlap syndrome with autoimmune cholangitis. *Arquivos de gastroenterologia*, 2019, vol. 56, no. 2, pp. 146–150. DOI: 10.1590/S0004-2803.201900000-29
16. Tashiro R., Niizuma K., Khor S.S., Tokunaga K., Fujimura M., Sakata H., Tominaga T. Identification of HLA-DRB1*04:10 allele as risk allele for Japanese moyamoya disease and its association with autoimmune thyroid disease: A case-control study. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 8, pp. e0220858. DOI: 10.1371/journal.pone.0220858
17. Yu D., Feng Y., Yang L., Da M., Fan C., Wang S., Mo X. Maternal Socioeconomic Status and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Meta-Analysis of 33 Studies. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 10, pp. e111056. DOI: 10.1371/journal.pone.0111056
18. Korochkin L.I. Ontogenez, evolyutsiya i geny [Ontogenesis, evolution, and genes]. *Priroda*, 2002, no. 7, pp. 63–77 (in Russian).
19. Chuyanova A.A., Tsepokina A.V., Shabaldin A.V., Litvinova N.A., Zubrikova K.Yu., Boldyreva M.N. Features olfactory screening for HLA-DRB1 among unrelated donors of different sex. *Immunologiya*, 2015, vol. 36, no. 2, pp. 90–95 (in Russian).
20. Kular L., Liu Y., Ruhrmann S., Zheleznyakova G., Marabita F., Gomez-Cabrero D., Aeinehband S. [et al.]. DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1*15: 01 and a protective variant in multiple sclerosis. *Nature communications*, 2018, vol. 9, no. 1, pp. 1–15. DOI: 10.1038/s41467-018-04732-5
21. Eltayeb-Elsheikh N., Khalil E., Mubasher M., Al Jurayyan A., AlHarthi H., Omer W.H., Elghazali G. Association of HLA-DR-DQ alleles, haplotypes, and diplotypes with Type 1 diabetes in Saudis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2020, pp. e3345. DOI: 10.1002/dmrr.3345
22. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 31, pp. 387–411. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100003
23. Kovalic A.J., Bonkovsky H.L. The Pathogenesis of Autoimmune Liver Diseases. *In Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis*, 2020, pp. 9–50.
24. Eidan A.J., AL-Harmoosh R.A., Hadi Z.J. Association of HLA-DRB1 Alleles with Allergic Asthma and Total Serum IgE Levels in Iraqi Adults Patients. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 505–510. DOI: 10.5958/0976-5506.2019.00099.8

Shabaldin A.V., Tsepokina A.V., Dolgikh O.V., Shabaldina E.V., Ponasenko A.V. Combination of hla-drb1 alleles as a factor causing risks of sporadic congenital heart defects and congenital malformations without chromosome diseaseS. Health Risk Analysis, 2021, no. 1, pp. 133–142. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.14.eng

Получена: 26.09.2020

Принята: 03.03.2021

Опубликована: 30.03.2021