

О.С. Макаrenchенко, Л.А. Гордеева, А.В. Шабалдин, О.А. Глушкова, И.В. Шаталина,
Т.А. Симонова, М.Л. Филипенко, А.Н. Глушков, П.М. Крюков

*Институт экологии человека СО РАН,
МУЗ Детская городская клиническая больница № 5,
г. Кемерово*

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
г. Новосибирск*

РОЛЬ ГЕНОВ ИММУННОЙ ПРЕЗЕНТАЦИИ И ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ПОТЕРЬ ПЛОДА

Исследования в отдельных популяциях показали, что маркерами идиопатических потерь плода могут быть аллели HLA DRB1*, IL4 и IL6. Однако остается неизвестным, как сочетаются при нарушениях репродукции аллели HLA DRB1*, детерминирующие иммунное распознавание, и аллели IL4 и IL6, детерминирующие цитокиновую регуляцию вынашивания беременности. Целью настоящей работы был поиск ассоциаций полиморфизмов генов с репродуктивными нарушениями. Проведенное исследование показало, что индуктором репродуктивных потерь у женщин является HLA DRB1*13, IL4*2R,2R и гаплосочетание HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G, а протектором – сочетание HLA DRB1*13, IL4*3R,3R. Исходя из выше представленного, типирование генов HLA II класса и генов цитокинов может быть использовано как один из основных методов ранней диагностики и прегравидарного прогнозирования иммунных форм репродуктивных потерь у женщин.

Ключевые слова: репродуктивные потери плода,
гены иммунного ответа и иммунной регуляции.

O.S. Makarchenko, L.A. Gordeeva, A.V. Shabaldin, O.A. Glushkova, I.V. Shatalina,
T.A. Simonova, M.D. Filipenko, A.N. Glushkov, P.M. Kryukov
GENES' IMMUNE PRESENTATION AND IMMUNOREGULATIONS ROLE
IN FORMING CONDITIONS FOR FETUS'S LOSSES

Research in some populations showed alleles HLA DRB1, IL4 and IL6 as markers of idiopathic losses. Still unknown are combinations of alleles HLA DRB1, determining immune identification IL4 and IL6 determining cytokinoregulations if their production is disturbed of bearing pregnancy. The aim of the work was searching associations of gene polymorphisms with reproductive disorders. The results showed that the inductor of reproductive losses in women is HLA DRB1*13, IL4*2R,2R and haplocombinations HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G though protector is a combination of HLA DRB1*13, IL4*3R, 3R. Thus typing of HLA genes (1 class) and cytokin genes can be used as one of the main methods of early diagnosing and predgravidar prognosis of immune forms of productive losses in women.

Key words: reproductive fetus's genes of immune response and immunoregulation.

В настоящее время концепция иммунного обеспечения беременности сводится к дисбалансу между Т-хелперами I типа (Th1) и Т-хелперами II типа (Th2) материнского иммунного отве-

та в сторону подавления Th1 клеточной активности и увеличения Th2 клеточной реактивности [1]. Во время физиологической беременности распознавание эмбриональных антигенов тканевой совместимости (HLA) плода иммунокомпетентными клетками матери осуществляется Th2, которые вырабатывают противовоспалительные или трофические цитокины, такие как интерлейкин 4 (IL4), интерлейкин 6 (IL6) и др., усиливающие рост плаценты и жизнеспособность плода. Генетическая детерминированность этих процессов обусловлена соответс-

Корреспонденцию адресовать:

Макаrenchенко Ольга Сергеевна,
младший научный сотрудник,
Институт экологии человека СО РАН
г. Кемерово, 650000, пр. Советский, 18
Тел. раб.: (3842) 54-59-52

твующими локусами HLA и полиморфизмами IL4 и IL6, установленными в экзонном, интронном и промотерном участках гена [2]. Поэтому индивидуальная генетическая особенность функционирования молекул иммунной презентации и иммунной регуляции при формировании и вынашивании беременности будет фенотипически проявляться и в репродуктивных нарушениях, в частности, потерях плода. Исходя из этого, целью настоящего исследования было изучение особенностей ассоциаций с невынашиванием ранних сроков беременности у женщин полиморфизмов в генах иммунного ответа (HLA DRB1*) и иммунной регуляции (IL4 и IL6).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 161 женщина в возрасте от 18 до 43 лет, обратившиеся в Детскую городскую клиническую больницу № 5.

Группу сравнения (группа I) составили 84 женщины с физиологическим течением беременности и отсутствием в анамнезе спонтанных аборт и врожденных пороков развития плода, в сроки беременности 15-22 недели.

Основную исследуемую группу (группа II) составили 77 женщин с потерями плода неясной этиологии и с диагнозом бесплодие (II-го типа). У всех женщин с потерями плода в ранние сроки беременности (до 15 недель) были исключены анатомические, инфекционные и гормональные аномалии, а также нарушения в спермограмме супруга. Включение в исследуемую группу женщин с бесплодием было на основании отсутствия у них гормональных, инфекционных и анатомических нарушений, тормозящих формирование беременности, и наличие нормальных показателей спермограммы мужчин.

У всех обследованных забирали венозную кровь, из лимфоцитов которой выделяли геномную ДНК с помощью метода фенол-хлороформной экстракции [3], образцы ДНК растворяли в 10 mM Tris/1EDTA, pH 8,0 и хранили при 4°C.

Генотипирование HLA DRB1* проводили с помощью коммерческой тест-системы HLA-ДНК-ТЕХ. Двухэтапную полимеразно-цепную реакцию (ПЦР) выполняли на амплификаторе «Терцик» по программам, рекомендованным производителем набора. Детекцию продуктов амплификации проводили при помощи электрофореза в 3 % агарозном геле.

Генотипирование полиморфизмов интерлейкиновых генов. Тест системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизма IL4* и IL6* разработаны ИХБФМ СО РАН. Смесь для амплификации объемом 20 мкл включала: 2 мкл 10x каждого праймера, 2 мкл 10x ПЦР буфера (10 mM трис-HCl, pH 8,3, 1,5 mM MgCl₂, 50 mM KCl), 0,2 mM каждого dNTP и 0,5 ед. Taq-полимеразы и 2 мкл геномной ДНК. Полиморфизмы IL6* выявляли с использованием сайт-специфической рестрикции с соответствующим ферментом. Более детальное описание полиморфизмов IL4* и IL6* дано в таблице 1. Детекцию продуктов ПЦР проводили при помощи электрофореза (рис. 1, 2).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistika for WINDOWS 5.0» [4].

Соответствие с равновесием Харди-Вайнберга частот генотипов изучаемых полиморфизмов в контрольной группе и группе сравнения проверяли с помощью критерия χ^2 (модуль «Nonparametrics/Distrib.»). Анализ распределения частот генотипов HLA DRB1*, IL4* и IL6* у женщин I и II групп показал их соответствие ожидаемым частотам при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

Проверку гипотезы о равенстве относительных частот аллелей HLA DRB1*, IL4* и IL6* в исследуемых группах женщин проводили с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность вариации (χ^2 , модуль «Nonparametrics/Distrib.»). Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины относительного рис-

Таблица 1
Характеристика полиморфизмов генов IL4*, IL6* и их техники скрининга

Характеристика	IL4	IL6
Тип полиморфизма	VNTR 70 н.п.	одинарная замена G/C
Участок полиморфизма	интрон 2 [22]	Промотор (-174)
ПЦР праймеры	5'- GGCTACTGTGTG GTAATAG -3' и 5'- CCTACAACCGAT CTGTCAGG-3'	5'-ACTTCGTGCATGACTTCAGC-3' и 5'-GCAATGTGACGTCCTTTACCAT-3'
Условия ПЦР:		
Денатурация	95°C, 3 мин.	95°C, 3 мин.
Ренатурация	58°C, 10 сек.	57°C, 10 сек.
Синтез	72°C, 3 мин.	72°C, 3 мин.
Кол-во циклов	35	40
Рестрикция	нет	есть (Bsp I 91)
Электрофорез	1,5 % агароза	8 % ПААГ
Аллели (н.п.)	2R: 255	G: 182
	3R: 325	C: 161

Примечание: VNTR - переменное число tandemных повторов; G/C - замена гуанина на цитозин; н.п. - нуклеотидные пары; ПААГ - полиакриламидный гель.

Рисунок 1
 Электрофореграмма продуктов амплификации VNTR IL-4 в 6% полиакриламидном геле. Дорожки обозначены полученными генотипами (вверху обозначены аллели и маркер молекулярного веса ДНК плазмиды pBluscriptSKII гидролизованная эндонуклеазой рестрикции MspI)

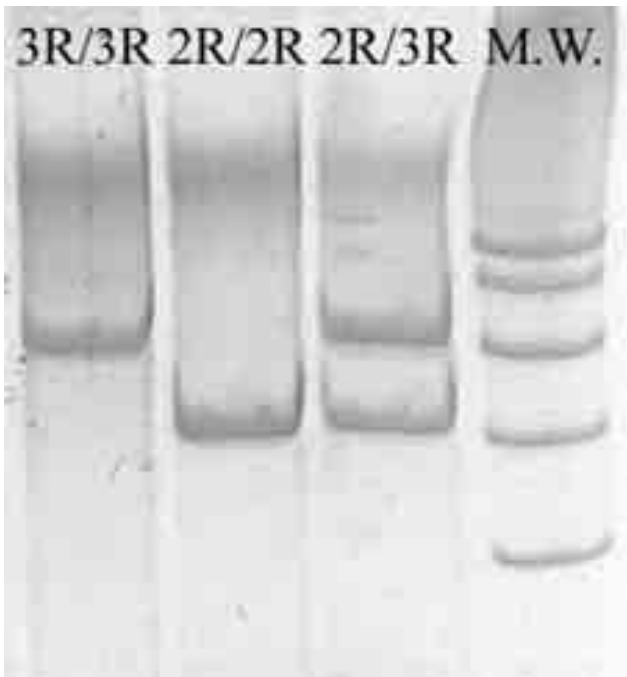
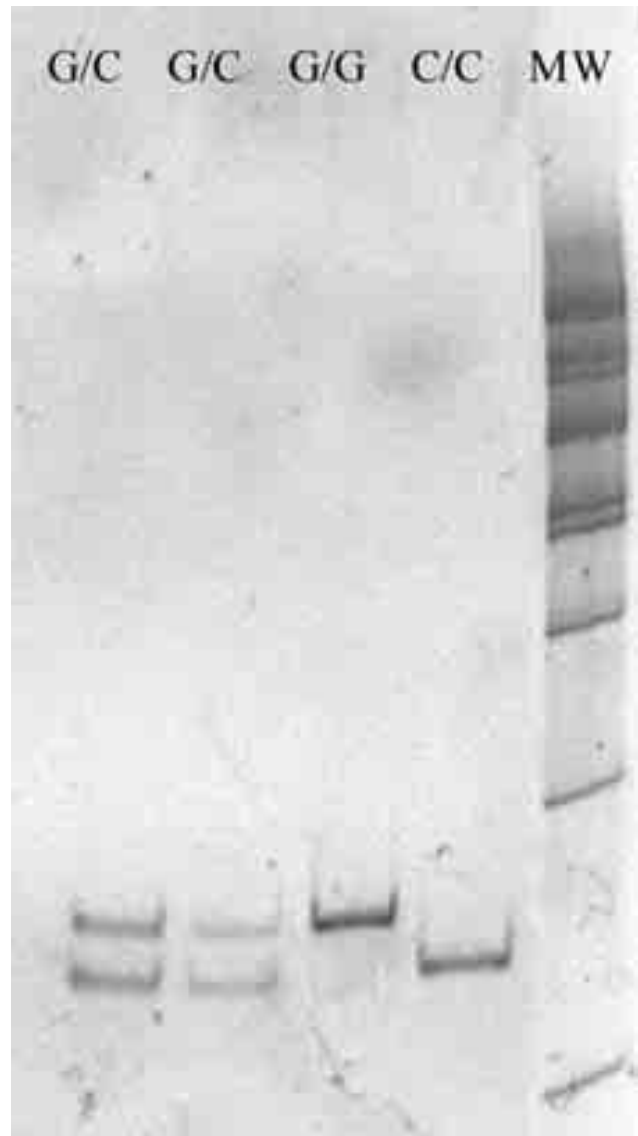


Рисунок 2
 Электрофореграмма продуктов амплификации VNTR IL-6 в 6% полиакриламидном геле. Дорожки обозначены полученными генотипами (вверху обозначены аллели и маркер молекулярного веса ДНК плазмиды pBluscriptSKII гидролизованная эндонуклеазой рестрикции MspI)



ка (RR), которую высчитывали по модифицированной формуле для малых выборок, а также величину этиологической фракции (EF) и превентивной фракции (PF). Для RR рассчитывали доверительный интервал (CI) при 95 % уровне значимости. Если RR был равен 1, то считали, что ассоциация отсутствует. Если RR был меньше 1, считали ассоциацию отрицательной; если RR был больше 2, ассоциацию считали положительной [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сопоставлении частот сочетаний аллелей HLA DRB1* и аллелей IL4 VNTR 2 интрона у женщин сравнимых групп обнаружены следующие ассоциации (рис. 3). Статистически значимая положительная ассоциация с потерями плода неясной этиологии имела место у женщин только с сочетанием специфичностей HLA DRB1*04 и IL4*3R. В исследуемой группе обладателями этого сочетания были 32,5 % женщин, в то время как в группе сравнения — 14,3 % женщин ($\chi^2 = 6,51$, $p < 0,01$). Показатель величины относительного риска заболевания составил 2,82 (CI = 1,06-7,52; $\chi^2 = 7,72$, $p < 0,01$; EF = 0,21; PF = -0,82). Статистически значимая отрицательная ассоциация с репродуктивными потерями неясной этиологии была найдена у женщин при сочетании специфичностей HLA DRB1*13 и IL4*3R. Данное сочетание аллелей встречалось у 25 % женщин группы сравнения в отличие от 11,7 % женщин

исследуемой группы ($\chi^2 = 3,86$, $p < 0,05$). Показатель величины превентивной фракции составил 1,23 (RR = 0,41; CI = 0,15-1,09; $\chi^2 = 4,79$, $p < 0,05$; EF = -0,17).

При сопоставлении частот сочетаний аллелей HLA DRB1* с генотипами IL4* в сравнимых группах выявлены следующие положительные и отрицательные ассоциации с репродуктивными потерями у женщин, представленные в таблице 2.

У женщин при сочетании аллеля HLA DRB1*13 с гомозиготным генотипом IL4*2R,2R наблюдалось высокое статистически значимое значение относительного риска потерь плода — 4,18 ($\chi^2 = 4,58$, $p < 0,05$). При сочетании HLA DRB1*04 с гетерозиготным генотипом IL4*2R,3R относительный риск раз-

Рисунок 3

Распределение частот сочетаний аллелей HLA DRB1*04 с IL4*3R и HLA DRB1*13 с IL4*3R у женщин с физиологическим течением беременности и репродуктивной патологией

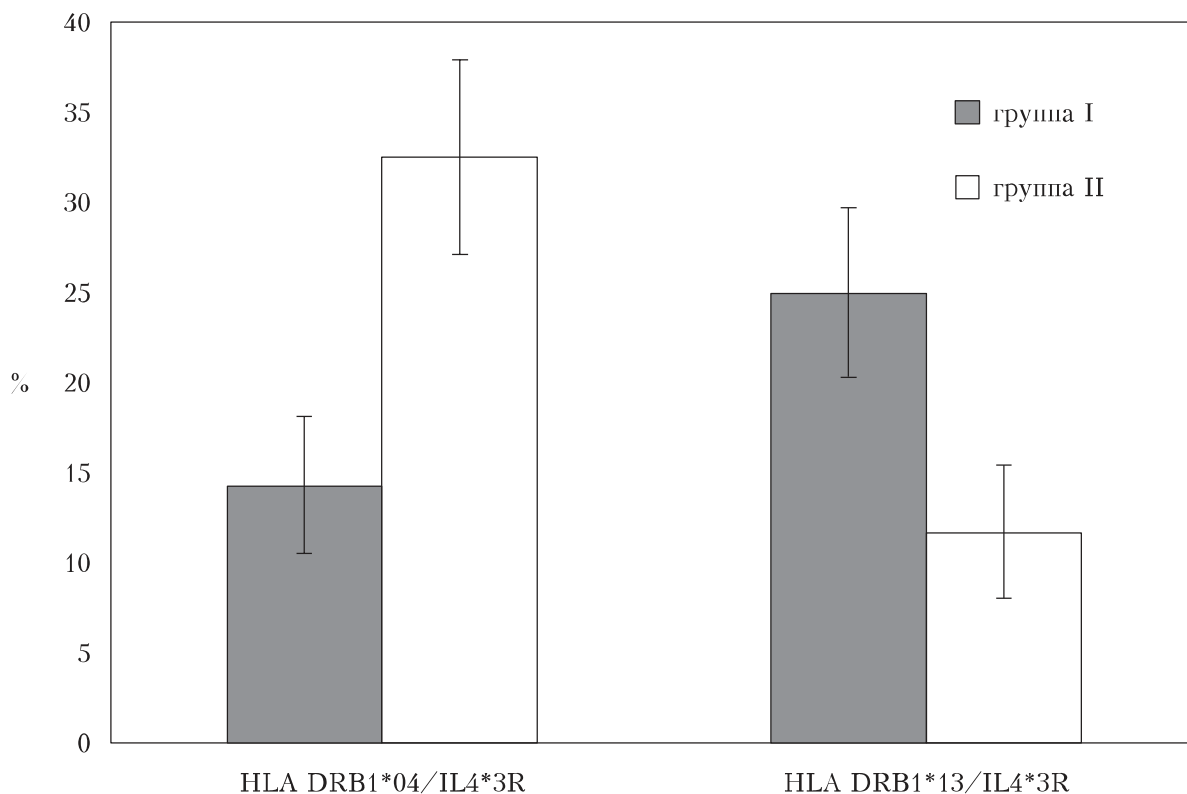


Таблица 2
Частота сочетаний аллелей HLA DRB1* и генотипов IL4* у женщин с физиологическим течением беременности и репродуктивными нарушениями

HLA DRB1*/IL4*	Группа I (n = 84)	Группа II (n = 77)	RR (95 % CI)	EF	PF
Положительная ассоциация					
13/2R, 2R	2 (2,4 %)	6 (7,8 %)	4,18 (1,59-10,99)	0,05	-0,70
04/2R, 3R	3 (3,6 %)	7 (9,1 %)	3,47 (1,32-9,13)	0,05	-0,63
Отрицательная ассоциация					
13/3R, 3R	10 (11,9 %)	1 (1,3 %)	0,18 (0,07-0,48)	-0,08	5,73
04/3R, 3R	9 (10,71 %)	3 (3,9 %)	0,50 (0,19-1,32)	-0,07	1,58

Примечание: приведены только сочетания аллелей HLA DRB1* и генотипов IL4*, для которых получены статистически значимые значения RR; $p < 0,05$.

вития потерь плода составил 3,47 (CI = 1,32-9,13; $\chi^2 = 4,23$, $p < 0,05$), имел статистически значимое значение и значительно превысил таковой при сочетании специфичностей HLA DRB1*04 с IL4*3R.

Напротив, низкое значение относительного риска потерь плода (0,18) и высокое значение превентивной фракции (5,73) было у женщин с сочетанием аллеля HLA DRB1*13 с гомозиготным генотипом IL4*3R,3R ($\chi^2 = 4,93$, $p < 0,05$). Кроме того, оказалось, что у женщин при сочетании аллеля HLA DRB1*04 с тем же гомозиготным генотипом IL4*3R, 3R относительный риск развития потерь плода был равен 0,50, а значение превентивной фракции составило 1,53.

Сопоставление частот генотипов HLA DRB1* с генотипами IL4 VNTR 2 интрона у женщин исследуемых групп показало отсутствие статистически значимых отличий между ними.

При сопоставлении частот сочетаний аллелей HLA DRB1* и IL6* у женщин в сравниваемых группах обнаружено достоверно значимое различие по сочетанию аллеля HLA DRB1*04 с IL6*G (рис. 4), которое чаще встречалось у женщин исследуемой группы, чем в группе сравнения (30 % против 10,9 %; $\chi^2 = 5,88$, $p < 0,05$). Показатель величины относительного риска заболевания составил 3,36 (CI = 1,28-8,85; $\chi^2 = 7,46$, $p < 0,01$; EF = 0,21, PF = -0,89).

Сравнение распределения сочетаний аллелей HLA DRB1* с генотипами IL6* у женщин с репродуктивными нарушениями и с физиологическим течением беременности не обнаружило каких-либо статистически значимых отличий между группами. Аналогичные результаты были получены при сравнении частот сочетаний генотипов HLA DRB1* с генотипами IL6* у обследованных женщин.

Анализ сочетаний между генами HLA DRB1*, IL4* и IL6* у женщин сравниваемых групп показал, что только для аллелей HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G была выявлена статистически значимая положительная ассоциация с репродуктивными потерями (рис. 5).

Рисунок 4
Распределение частот сочетания аллелей HLA DRB1*04 с IL6*G у женщин с физиологическим течением беременности и репродуктивной патологией

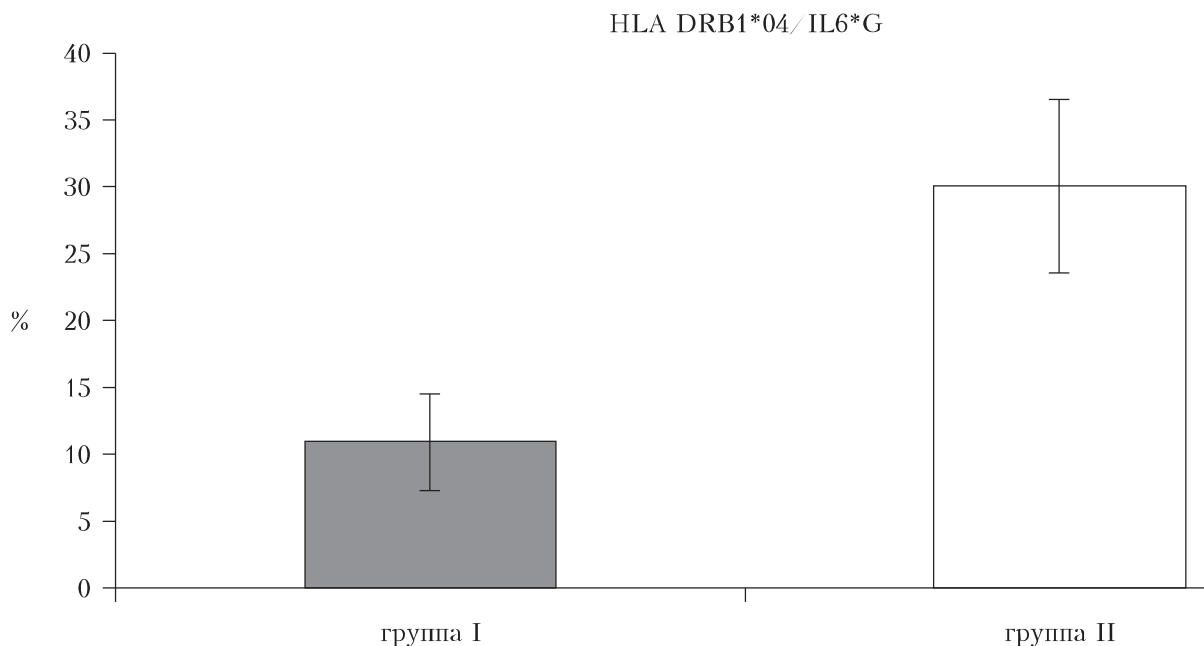
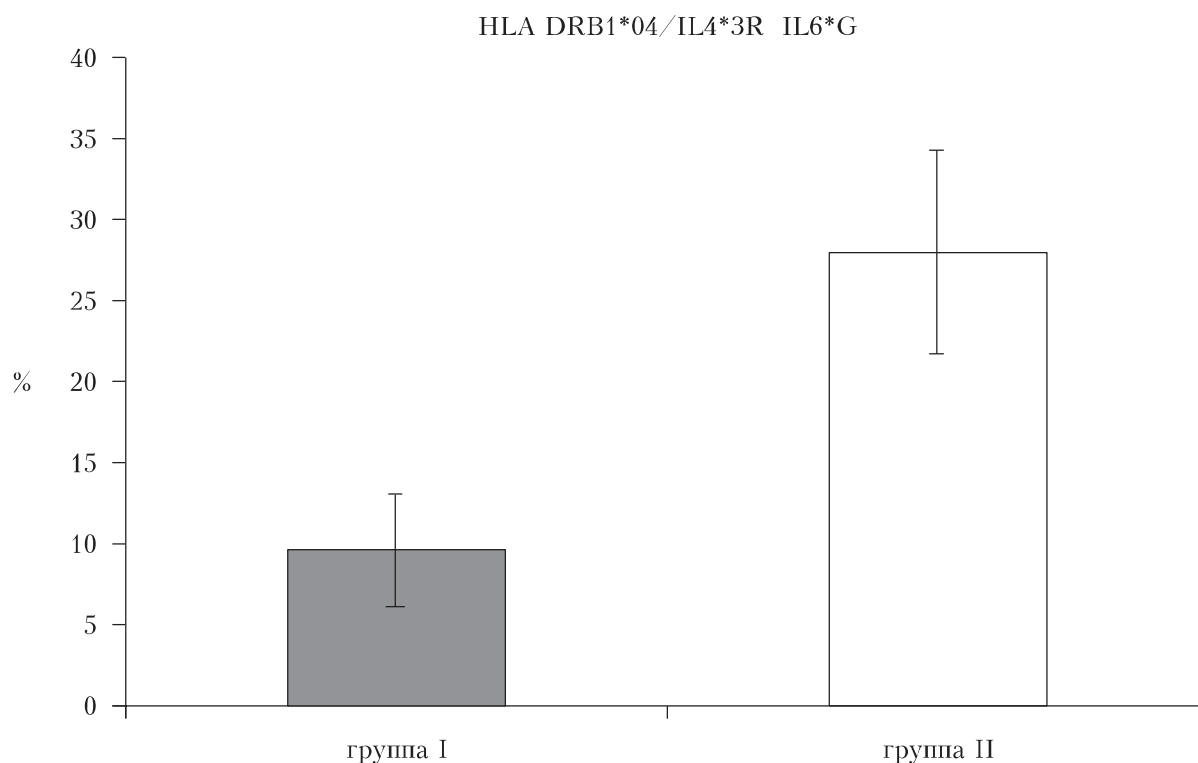


Рисунок 5
Распределение частот сочетания аллелей HLA DRB1*04, IL4*3R и IL6*G у женщин с физиологическим течением беременности и репродуктивной патологией



В исследуемой группе это сочетание имели 28 % женщин, в то время как в группе сравнения оно встречалось у 9,6 % женщин ($\chi^2 = 5,86$, $p = 0,02$). Показатель величины относительного риска заболевания для данного сочетания аллелей составил 3,59

(CI = 1,34-9,26; $\chi^2 = 7,50$, $p < 0,01$; EF = 0,2; PF = -0,89).

Сравнение частот сочетаний генотипов HLA DRB1* и генотипов IL4*, IL6* у женщин с репродуктивными нарушениями и физиологическим течением беремен-

ности показало отсутствие каких-либо статистически значимых различий между ними.

Таким образом, изучение связи между генами иммунного ответа и иммунной регуляции при потерях плода выявило следующие положительные и отрицательные ассоциации. Выявленная положительная ассоциация с репродуктивными нарушениями у женщин установлена для гаплогруппы HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G, а отрицательная ассоциация — для гаплогруппы HLA DRB1*13, IL4*3R.

Кроме того, заслуживает особого внимания детерминирование вынашивания беременности геном IL4. Так, при сочетании в женском геноме аллеля HLA DRB1*13 с гомозиготным генотипом IL4*2R,2R риск формирования репродуктивных потерь достигает 4,18 (PF = -0,70). Если же в генотипе женщины HLA DRB1*13 сочетается с гомозиготным генотипом IL4*3R,3R, то, напротив, имеет место протекция данного заболевания PF = 5,73 (RR = 0,18). Более того, риск формирования репродуктивных потерь снижается до RR = 0,50 у тех женщин, где потенциальный маркер невынашивания беременности HLA DRB1*04 сочетается с гомозиготным генотипом IL4*3R,3R. Более подробно о роли генов главного комплекса гистосовместимости и цитокинов в детерминировании идиопатических потерь плода описано в обсуждении полученных результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование установило, что максимальный риск развития репродуктивных потерь у женщин был связан с сочетанием HLA DRB1*13/IL4*2R,2R. Рассмотрим эту ситуацию более подробно. Известно, что HLA DRB1*13 является защитным маркером для некоторых инфекционных заболеваний [6, 7], а его экспрессия у новорожденных детей ассоциирована с рождением в физиологические сроки и большей массой тела [8]. В то же время, в отношении серологического супертипа HLA DRB1*13 — HLA DRw6 Абрамовым В.Ю. с соавторами высказано мнение о низкой эпитопной плотности этих детерминант, не способных стимулировать иммунную реакцию [9]. Этот факт клинически проявляется в высокой выживаемости HLA DRw6+ почечного аллотрансплантата [10].

Ранние наши исследования показали, что наличие в семейных парах HLA DRw6 было ассоциировано, с одной стороны, с невынашиванием беременности, с другой стороны, с плохим распознаванием антигенов плода материнскими иммунокомпетентными клетками в реакции смешанной культуры лимфоцитов. Эти данные интерпретировались как нарушение иммунных взаимодействий в системе мать-плод при наследовании плодом HLA DRw6 [11].

В настоящем исследовании показано, что наличие в генотипе женщин HLA DRB1*13 может быть ассоциировано как с потерями плода, так и с протекцией вынашивания беременности. Возможно, что в случае наследования плодом материнского HLA DRB1*13 нарушенное иммунное распознавание ма-

теринской иммунной системой плодовых АГ приводит к потерям плода. В случае не унаследования плодом HLA DRB1*13 иммунное распознавание в системе мать-плод будет физиологическим. Здесь особое значение приобретает активность Th2 клеток, которые обеспечивают гуморальный иммунный ответ, блокирующий иммунное отторжение. Рассмотрим ассоциации различных аллелей и генотипов IL4 с заболеваниями и белковой активностью данного цитокина, являющегося маркером активации Th2 клеток.

Биологическая значимость VNTR полиморфизмов 2-го интрона в активации гена IL4 до сих пор не ясна. Предполагается, что определенное число VNTR копий связаны с функциональным вариантом гена IL4, детерминирующим различные уровни биологической активности этого цитокина. Регуляторная активность интронного участка гена IL4 проявляется в транскрипционной активности и стабильности матричной РНК [12, 13]. Тем самым, аллель с меньшим числом tandemных повторов, в частности IL4*2R, определяет более высокий уровень транскрипционной активности, сплайсинга и стабильность матричной РНК (мРНК) по сравнению с аллелями с большим числом tandemных повторов (IL4*3R). Это подтверждается ассоциациями аллеля IL4*2R с рядом аутоиммунных заболеваний, среди которых высокая гуморальная активность является ведущим патогенетическим звеном [14, 15]. Кроме того, отдельными исследователями сообщается относительно существующей неравновесной связи между аллелем IL4*2R 2-го интрона и Т аллелем в позиции — 590 промоторного региона гена IL4. Этот гаплогрупп чаще встречался при аутоиммунной патологии (РА и СКВ), а также у женщин со спонтанным преждевременным родоразрешением [14, 15, 16, 17].

Поэтому в ассоциации с потерями плода сочетание аллеля HLA DRB1*13 с генотипом IL4*2R,2R особую значимость имеет слабое распознавание материнскими иммунокомпетентными клетками АГ плода и высокая гуморальная активность IL4. Такая дисфункциональность способствует формированию различных иммунопатологических реакций, в частности антителозависимой цитотоксичности, которая преодолевает иммунную толерантность матери по отношению к АГ плода и приводит к его отторжению. Напротив, в сочетании аллеля HLA DRB1*13 с гомозиготным генотипом IL4*3R,3R ведущее значение в протекции репродуктивных потерь приобретает активность IL4. Возможно, что у лиц, гомозиготных по аллелю IL4*3R, транскрипция мРНК резко падает, что приводит к низкому уровню экспрессии IL4. По данным литературы, больные с 3R аллелем IL4 имели более пролонгированное течение хронических аутоиммунных и воспалительных заболеваний [16, 18]. По-видимому, перестройка иммунной системы матери на репродуктивный иммунный ответ у женщин IL4*3R, 3R носит более «сдержанный» характер. Это подтверждается и тем, что даже при наличии у женщин аллеля HLA DRB1*04, предрасполагающего к аутоиммунным процессам, гомозиготность по IL4*3R способствует вынашиванию беременности.

В случае ассоциации сочетания HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G (RR = 3,59) с репродуктивными потерями у женщин ведущее значение можно отвести HLA DRB1*04, для которого неоднократно установлены ассоциации с потерями плода неясной этиологии [19, 20]. Эти потери у женщин с HLA DRB1*04 в генотипе связывают с иммунным отторжением плода [17]. Установлена связь между HLA DRB1*04 и рядом иммуноагрессивных патологий, протекающих с формированием аутоантител [21, 22]. У женщин с идиопатическими потерями плода и носителями HLA DRB1*04 в большинстве случаев обнаруживается либо антифосфолипидный синдром, либо аутоантитела к репродуктивным гормонам [23, 24]. Найдены ассоциации между HLA DRB1*04 и аллелями TNF- α , определяющими его гиперсекрецию, следствием которой является либо прекращение беременности, либо формирование патологии беременности (преэклампсия) [17]. Предполагается также, что в качестве аутоАГ могут выступать трофобластные АГ, которые либо высоко презентуются в комплексе с HLA DR4, либо имеют с ним перекрест (микррию). Аутоиммунный процесс против АГ трофобласта может приводить либо к прямой гибели эмбриона, либо к замиранию беременности и компенсаторному выкидышу. Усиливает этот процесс слабая регуляторная активность IL4, детерминированная 3R аллелем. Роль полиморфизма IL6* в этом сочетании видится следующим образом.

В большинстве работ было обнаружено, что специфичности IL6*С и IL6*G определяют различный контитутивный и индуцибельный уровень экспрессии гена [2]. Возрастающий эффект «дозы гена» в ряду генотипов CC/GC/GG выражается в повышении уровня его транскрипции и отражается на секреторной способности этого IL [25]. Аллель IL6*С связана с низкими плазматическими уровнями IL6, в то время как аллель IL6*G — с высокими плазматическими уровнями [2, 26]. Установлены ассоциации между IL6*G и рядом аутоиммунных и воспалительных заболеваний, а также реакцией трансплантат против хозяина после пересадки костного мозга [2, 18, 27]. Роль полиморфизмов промотерного региона (-174) гена IL6 в развитии репродуктивных потерь у женщин остается неясной. В единственной работе Unfried G.C. соавторами сообщается об отсутствии ассоциаций между этими генетическими полиморфизмами и репродуктивными потерями у женщин, а также сывороточными концентрациями IL6 у этих женщин [26]. В целом, эти данные указывают на усиление аутоиммунных процессов в ходе формирования и вынашивания беременности у женщин с сочетанием HLA DRB1*04 с IL6*G, что в дальнейшем приводит к потерям плода.

Таким образом, учитывая данные литературы можно предположить, что у женщин с сочетаниями HLA DRB1*13, IL4*2R,2R и HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G возникает срыв физиологической толерантности матери к плоду, приводящий к репродуктивным потерям. По-видимому, в первом случае сильным прогностическим маркером идиопатических потерь плода

у женщин является генотип IL4*2R,2R, а во втором случае — аллель HLA DRB1*04 (возможно, гомозиготный генотип HLA DRB1*04,04). У женщин при сочетании «слабого» аллеля HLA DRB1*13 с высоко экспрессирующим генотипом IL4*2R,2R избыточная активация Th2 клонов приводит к иммунопатологическим состояниям, способным провоцировать гибель плода. У женщин с гаплосочетанием HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G гиперпрезентация трофобластных АГ в комплексе с HLA DR4 нарушает соотношение Th1 и Th2. При сочетании «сильной» специфичности HLA DRB1*04 с низко экспрессирующей специфичностью IL4*3R у женщины не только возникает дефицит Th2 в материнском иммунном ответе, но и активируются CD16+, CD64+ и другие клеточные клоны, вызывающие гибель плода, за счет генетически обусловленной высокой экспрессии IL6 Т-регуляторными клонами. Из провоспалительных цитокинов возможным кандидатом на роль «провокатора» при репродуктивных потерях может быть TNF- α , аллели которого неравновесно сцеплены с HLA DRB1*04, кроме того, от него зависит и регуляция IL6 [15].

В целом, проведенное исследование показало, что индуктором репродуктивных потерь у женщин является HLA DRB1*13, IL4*2R,2R и гаплосочетание HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G, а протектором — сочетание HLA DRB1*13, IL4*3R,3R. Исходя из выше представленного, типирование генов HLA II класса и генов цитокинов может быть использовано как один из основных методов ранней диагностики и прегравидарного прогнозирования иммунных форм репродуктивных потерь у женщин.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Сотникова Н.Ю. //Russian journal of immunology. – 2005. – V. 9(2). – P. 15-16.
2. Система цитокинов: теоретические и клинические аспекты /под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. – Новосибирск: Наука, 2004. – С. 38-46.
3. Sambrook, J. Molecular cloning: a laboratory manual, 2nd ed. /Sambrook J., Fritsch E., Maniatis T. – Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 1989.
4. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA /Реброва О.Ю. – М.: «Медиа Сфера», 2002. – 304 с.
5. Певницкий Л.А. //Вестник АМН СССР. – 1988. – № 7. – С. 48-51.
6. Sastre-Garau X., Castier I., Silva N.J.D. et al. //Obstet. Gynecol. – 2004. – V. 104. – P. 751-755.
7. Thursz M.R., Kwiatkowski D., Alsopp C.E.M., et al. //N. Eng. J. Med. – 1995. – V. 332. – P. 1065-1069.
8. Aroviita P., Partanen J., Sistonen P. et al. //Eur. J. Immunogenet. – 2004.
9. Абрамов В.Ю., Оточева Л.В., Калужина Н.Н. и др. //Гематология и трансфузиология. – 1988. – № 10. – С.50-53.
10. Абрамов В.Ю., Зарецкая Ю.М., Калужина Н.Н. и др. //Иммунология. – 1991. – № 6. – С. 15-16.
11. Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушков А.Н. и др. //Медицина в Кузбассе. – 2004. – № 3. – С. 7-12.

12. Buchs N., Silvestri T., di Giovine F.S. et al. //Rheumatology. – 2000. – V. 39. – P. 1126-1131.
13. Zarouk W.A., Farouk H.M., Hussien I.R. et al. //Egypt. Med. J. NRC. – 2005. – V. 4(3). – P. 9-16.
14. Krista S.C., Whitehead N., Buus R.M. //Genet Med. – 2005. – V. 7(9). – P. 593-604.
15. Von Wolff M., Stieger S., Lumpp K. et al. //Molec. Hum. Reproduct. – 2002. – V. 18(2). – P. 1096-1102.
16. Maksymowych W.P., Suarez-Almazor M.E., Buenviaje H. et al. //J. Rheumatol. – 2002. – V. 29(11). – P. 2319-2326.
17. Kilpatrick D.C., Liston W.A. //Hum. Reprod. – 1993. – V. 8(10). – P. 1645-1649.
18. Mittal R.D., Manchanda P.K. //Immunogenetics. – 2007. – V. 52(2). – P. 159-65.
19. Болдырева М.Н., Хаитов Р.М., Барцева О.Б. и др. //Иммунология. – 2004, №1, 4-8.
20. Sasaki T., Yamada H., Kato E.H. et al. //J. Reprod. Immunol. – 1997. – V. 32. – P. 273-279.
21. Camps M.T., Cuadrado M.J., Ocon P. et al. //Lupus. – 1995. – V. 4. – P. 51-55.
22. Goldstein R., Moulds J.M., Smith C.D., Sengar D.P. //J. Rheumatol. – 1996. – V. 23. – P. 1173-1179.
23. Christiansen O.B., Ulkova-Gallova Z., Mohapeloa H., Krauz V. //Hum. Reprod. – 1998. – V. 13(12). – P. 3326-3331.
24. Hataya I., Takakuwa K., Tanaka K. //Fertil. Steril. – 1998. – V. 70(5). – P. 919-923.
25. Виноградова С.В. //Сучасна гастроентерология. – 2004. – № 5(19). – С. 15-20.
26. Unfried G., Bocskor S., Ender G. et al. //Hum. Reproduct. – 2003. – V. 18(2). – P. 267-270.
27. Cavet J., Dickinson A.M., Norden J. //Blood. – 2001. – V. 98. – P. 1594-1600.



ГОЛОДАНИЕ МАТЕРИ ОСТАВЛЯЕТ СЛЕДЫ В ГЕНАХ РЕБЕНКА

Американские ученые обнаружили, что голодание матери во время беременности вызывает изменения в генах плода, которые сохраняются как минимум в течение 60 лет и могут влиять на здоровье.

Исследователи из Университета Колумбия в Нью-Йорке проанализировали ген, кодирующий инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2), у 60 голландцев, зачатых в период с декабря 1944 по май 1945, когда из-за перебоев поставок продовольствия дневной рацион среднего голландца содержал не более 500 ккал при норме 2000-2500.

Ген IGF2 является импринтинговым геном, то есть его активность зависит от того, от кого из родителей он получен. Регуляция активности такого гена обусловлена присоединением к азотистым основаниям в составе ДНК определенных химических "маркеров", чаще всего - метильных групп. Это присоединение происходит на ранних стадиях внутриутробного развития и сохраняется на всю жизнь.

Ранее в эксперименте на мышах было показано, что у самок, получавших пищу с малым количеством метильных групп, рождалось потомство со сниженным количеством этих "маркеров" в своих генах. Для проверки этого эффекта у людей ученые решили использовать голодание в военное время как "естественный эксперимент" и сравнили ген IGF2 у членов исследуемой группы с таким же геном у их родных братьев и сестер, родившихся в мирное время.

Оказалось, что ген детей голодного времени содержит в среднем на 5 % меньше метильных групп. Такой разницы достаточно, чтобы повлиять на активность гена.

Как показали предыдущие исследования, пониженная активность IGF2 связана с повышенной частотой рака толстой и прямой кишки и некоторых других онкологических заболеваний.

Источник: Medportal.ru