

Полиморфизм генов системы детоксикации и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией

Н.А. Шилова¹, И.Н. Фетисова^{1,2}, С.С. Межинский¹, Т.В. Чаша¹, И.А. Панова¹, Л.В. Кулида^{1,2}, С.Ю. Ратникова¹

¹ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

Polymorphism of the detoxification system genes and the main histocompatibility complex HLA of II class in extremely premature newborns with congenital pneumonia

N.A. Shilova¹, I.N. Fetisova^{1,2}, S.S. Mezhdinskiy¹, T.V. Chasha¹, I.A. Panova¹, L.V. Kulida^{1,2}, S.Yu. Ratnikova¹

¹Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia;

²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Цель исследования. Изучение особенностей полиморфизма генов системы HLA II класса (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) у глубоконедоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г, имеющих врожденную пневмонию, и определение факторов риска формирования данного заболевания.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 103 новорожденных: в 1-ю группу вошли дети с клинико-лабораторными признаками врожденной пневмонии ($n=61$), во 2-ю — дети с респираторным дистресс-синдромом и без врожденной пневмонии ($n=42$). Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов венозной крови и эпителиальных клеток буккального соскоба, тестирование генов HLA II класса проводили с использованием классической полимеразной цепной реакции.

Результаты. В группе детей с врожденной пневмонией выявлено увеличение частоты аллелей *DRB1*04* и *DRB1*15*, а также генотипа *DQB1 0302/0602*, что может свидетельствовать о предрасполагающем к развитию данного заболевания эффекте указанных генов и служить молекулярно-генетическим предиктором формирования данного заболевания. В генотипе у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией достоверно реже встречались аллели *DRB1*13*, *DQA1*0103*, *DQB1*0501*, *DRB1*13/13*; *DQA1*0101/0103*; *DQB1*0501/0602*; *GSTM1 +/+ GSTT1 +/+ DRB1*13 DQA1*0501 DQB1*0301*, оказывающие протективный эффект в отношении развития воспаления в легочной ткани. Статистически значимых различий по частоте низкофункциональных аллелей генов семейства глутатитон-S-трансфераз (*GSTM1* и *GSTT1*) в ходе настоящего исследования не обнаружено.

Заключение. Результаты проведенного исследования могут быть использованы для персонализации лечебно-диагностического процесса и выживания глубоконедоношенных новорожденных.

Ключевые слова: глубоконедоношенные новорожденные, врожденная пневмония, факторы риска, генетические факторы, полиморфизм генов, гены детоксикации, главный комплекс гистосовместимости.

Для цитирования: Шилова Н.А., Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В., Панова И.А., Кулида Л.В., Ратникова С.Ю. Полиморфизм генов системы детоксикации и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 47–53. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–47–53

Objective. To study the polymorphism of HLA system genes of II class (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) in extremely preterm infants with birth weight less than 1500g with congenital pneumonia, and to determine the risk factors for the formation of this disease.

Material and methods. The researchers carried out a comprehensive study of 103 newborns. Group I: children with clinical and laboratory signs of congenital pneumonia ($n=61$), and Group II: children with respiratory distress syndrome and without congenital pneumonia ($n=42$). Genomic DNA was isolated from lymphocytes of venous blood and buccal scraping epithelial cells. The HLA class II genes were analyzed using a classical polymerase chain reaction.

Results. The group of children with congenital pneumonia revealed an increase in the frequency of alleles *DRB1*04* and *DRB1*15*, together with *DQB1 0302/0602* genotype, thus, these genes may have the predisposing effect to the development of this disease and may serve a molecular genetic predictor of this disease. The genotype of preterm newborns with congenital pneumonia included the *DRB1*13*, *DQA1*0103*, *DQB1*0501*, *DRB1*13/13*; *DQA1*0101/0103*; *DQB1*0501/0602*; *GSTM1 +/+ GSTT1 +/+ DRB1*13 DQA1*0501 DQB1*0301*, alleles less frequently, those alleles had a protective effect against the development of the lung tissue inflammation. We found no statistically significant differences in the frequency of low-functional alleles of the glutathione-S-transferase family genes (*GSTM1* and *GSTT1*).

Conclusion. The results of the study can be used to personalize the treatment and diagnostic process for preterm infants.

Key words: preterm newborns, congenital pneumonia, risk factors, genetic factors, gene polymorphism, detoxification genes, major histocompatibility complex.

For citation: Shilova N.A., Fetisova I.N., Mezhdinskiy S.S., Chasha T.V., Panova I.A., Kulida L.V., Ratnikova S.Yu. Polymorphism of the detoxification system genes and the main histocompatibility complex HLA of II class in extremely premature newborns with congenital pneumonia. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 47–53 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–47–53

Несмотря на все усилия научного и практического акушерства, частота преждевременных родов за последнее десятилетие не снижается и остается на уровне 6–15% в Российской Федерации в зависимости от региона. Преждевременные роды — одна из наиболее актуальных в современном акушерстве проблем, что в первую очередь связано с их последствиями для детей: перинатальная заболеваемость и смертность у недоношенных новорожденных в 40 раз выше, чем у доношенных [1, 2]. Основной причиной в 40% всех случаев преждевременных родов служит инфекция. При родах до 30 нед беременности инфекция диагностируется в 80% случаев и может достигать 100% при сроке менее 27 нед [3–5].

Наличие инфекционно-воспалительного процесса при беременности может привести к реализации воспаления у ребенка. Однако до настоящего времени остается невозможным точное прогнозирование перехода внутриутробного инфицирования в перинатальные инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных. Локализация этих заболеваний может быть различной (пневмония, менингит, везикулостуллез, конъюнктивит и др.) [6–8].

Выполненные в последние годы исследования показали причастность генетических факторов

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Шилова Наталья Александровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, доц. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-9623-2575 shilova37@gmail.com

Фетисова Ирина Николаевна — д.м.н., доц., вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии и генетики Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, проф. кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики Ивановской государственной медицинской академии, Межинский Семен Сергеевич — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, асс. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-4205-5547

Чаша Татьяна Валентиновна — д.м.н., зав. отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста, проф. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-3074-2094

Панова Ирина Александровна — д.м.н., доц., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-0828-6547

Кулида Людмила Викторовна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-8962-9048

Ратникова Светлана Юрьевна — к.б.н., ст. науч. сотр. научной группы медицинской генетики Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-2398-7835

153000 Иваново, ул. Победы, д. 20

к реализации врожденной инфекции. Так, наличие генотипа А/А полиморфизма гена *IL10* : -592 А>С у ребенка ассоциируется с повышением частоты реализации внутриутробной инфекции при задержке развития и хронической гипоксии плода во время беременности [9]. Тяжелое течение врожденной пневмонии у новорожденных ассоциировано с полиморфизмом генов *NOS3* (синтез эндогенного оксида азота), *AGTR1* (рецептор 1-го типа к ангиотензину II), *TLR9* (Toll-подобный рецептор 9-го типа — мембранный белок, входящий в группу Toll-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета) и *DRD4* (подтип D4 рецептора допамина) [10]. У новорожденных различного гестационного возраста с развитием инфекционно-воспалительных заболеваний ассоциированы разные генетические полиморфизмы, что, по-видимому, отражает процесс созревания иммунной системы: на сроке 29–32 нед — *NOS3* : -786 Т>С, *NOS3* : 894 G>Т, *IL1b* : -31 Т>С, на сроке 33–36 нед — *AGTR2* : 1675 G>А, *CXCL8* : -251 А>Т, *GNB* : 825 С>Т, *HTR1A* : -1019(1016) С>G, на сроке 37 нед гестации и более — *ADD1* : 1378 G>Т, *ADRB3* : Т>С [11]. У новорожденных мальчиков с генотипом *1А*2А и аллелем *2А полиморфного локуса 3801Т>С гена *CYP1A1* (ген цитохрома P450) риск развития дыхательных нарушений возрастает практически в 2 раза [12]. Наличие варианта аллеля Т в общем SNP* (rs352140) в гене *TLR9* связано с формированием инфекционно-воспалительного процесса у новорожденных [13]. Обнаружены маркеры предрасположенности к развитию врожденной пневмонии у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: аллель *А1 и генотип А1А1 VNTR локуса гена *IL1RN* [14].

Большое значение в развитии повышенной чувствительности человека к действию повреждающих факторов и возникновению различных заболеваний, в том числе инфекционных, имеет наличие функционально неполноценных аллелей генов системы детоксикации (*GST*) [15]. Определенные полиморфизмы генов системы детоксикации причастны к развитию воспалительного процесса в органах дыхания. Выявлено, что у взрослых пациентов с внебольничной пневмонией и генотипами *GSTT1* +/+ *GSTM1* 0/0 чаще возникают осложнения [16].

В многочисленных работах показана роль главного комплекса гистосовместимости (HLA) в контроле иммунного ответа [17]. Однако генетический вклад системы детоксикации и молекул DRB, DQA и DQB главного комплекса гистосовместимости HLA II класса в развитие врожденной пневмонии у глубоко недоношенных детей мало изучен и представляет научный интерес.

Цель исследования: выявить связь полиморфизма генов системы детоксикации (*GSTT1* и *GSTM1*)

*Single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм).

и генов системы HLA II класса (*DRB1*, *DQA1* и *DQB1*) с развитием врожденной пневмонии у глубоко недоношенных детей.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова. Отбор и обследование новорожденных выполняли методами выборочного анализа в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Критерии включения: новорожденные дети со сроком гестации менее 32 нед, массой тела при рождении менее 1500 г, наличие дыхательных нарушений, требующих проведения респираторной терапии. Критерии исключения: гестационный возраст более 32 нед, масса тела при рождении более 1500 г, отсутствие потребности в проведении респираторной терапии, врожденные пороки развития легких. Исследование было запланировано в рамках диссертационной работы и поддержано положительным решением локального этического комитета ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (протокол №3 от 28.09.2015). Родители/законные представители обследованных детей были информированы о цели исследования и подписывали добровольное согласие на участие в нем детей.

Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 103 недоношенных новорожденных. Обследованные дети были разделены на следующие группы: 1-я группа – 61 ребенок с клинико-лабораторными признаками врожденной пневмонии; 2-я группа – 42 ребенка с клинико-лабораторными признаками респираторного дистресс-синдрома.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе лаборатории клинической биохимии и генетики Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови и буккального соскоба с помощью набора реактивов DLA_{atom} DNA Prep100. Амплификацию всех исследуемых фрагментов ДНК проводили методом полимеразной цепной реакции на программируемом термоциклере MC2 фирмы «ДНК-технология» (Россия) в объеме 25 мкл реакционной смеси. Для оценки результатов амплификации генов *GSTM1*, *GSTT1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* использовали полимерный гель.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) и OpenEpi 2.3 (A.G. Dean, K.M. Sullivan, M.M. Soe, США). Количественные показатели анализировали с учетом ненормального распределения признака: определяли медиану (Me) с интерквартильным размахом – UQ–LQ [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Использовали непараметрические методы (критерий Манна–Уитни). Для оценки влияния отдельных факторов на риски

развития заболевания осуществляли расчет отношения шансов (ОШ), скорректированного методом условной оценки максимального подобия, с 95% доверительным интервалом. Статистическую значимость различий определяли по точному двустороннему критерию Пирсона.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ анамнестических данных матерей обследованных детей показал, что в обеих группах большинство женщин имелиотягощенный соматический, акушерско-гинекологический анамнез, относились к группе высокого риска развития осложнений беременности, в том числе преждевременных родов и формированию перинатальной патологии. Достоверных различий по частоте выявления экстрагенитальной, гинекологической патологии, включая инфекционно-воспалительные заболевания, осложнений беременности и родов в исследуемых группах не было ($p>0,5$).

При морфологическом исследовании плацент матерей новорожденных обеих групп выявлены нарушения плацентации в виде гипоплазии данного провизорного органа, аномалий формы, а также оболочечного и краевого прикрепления пуповины без статистически значимых различий в исследуемых группах. Нарушения плацентации сочетались с острыми и хроническими воспалительными изменениями в элементах ворсинчатого хориона. Острый хориоамнионит как проявление восходящего бактериального инфицирования диагностирован в 17,8 и 16,2% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно ($p>0,5$). Фетальный воспалительный ответ в виде сосудисто-стромального фуникулита, обусловленного внутриутробной инфекцией, одинаково часто (5,7 и 5,1%) определялся в плацентах исследуемых групп. Виллит неуточненной этиологии как проявление иммунных воспалительных поражений плаценты диагностирован в 25,5 и 30,7% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно ($p>0,5$). Виллит характеризовался поражением дистальных отделов ворсинчатого дерева с развитием облитерирующей фетальной васкулопатии, которая сочеталась с задержкой развития плода. Результаты морфологического исследования плацент служат дополнительным подтверждением внутриутробного инфицирования у глубоко недоношенных детей, включенных в исследование. Это подтверждает данные литературы, что одна из главных причин всех преждевременных родов – инфекция [1, 2, 3, 8].

Аntenатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома кортикостероидами в полном объеме была проведена у 35 (57,3%) и 21 (50%) матерей новорожденных 1-й и 2-й групп соответственно ($p>0,5$). Основными причинами неполного курса антенатальной профилактики или её отсутствия были прогрессирующая преждевременная отслойка нор-

мально расположенной плаценты, тяжелая преэклампсия, родовая деятельность, ухудшение состояния плода.

В обеих группах беременность завершилась преждевременными родами до 32 нед. У 18 (29,5%) женщин 1-й группы и 12 (28,6%) 2-й группы ($p>0,05$) роды осложнились преждевременным разрывом плодных оболочек, из них у 15 (24,5%) пациенток 1-й группы и у 8 (19,0%) из 2-й группы отмечен длительный безводный промежуток. Длительность безводного промежутка достоверно не различалась. В обеих группах в 51% случаев роды произошли путем операции кесарево сечение.

Оценка состояния детей при рождении показала, что все дети родились в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью, недоношенностью, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, выраженной незрелостью. Гестационный возраст у детей 1-й группы составил 28 [27; 30] нед, а у детей 2-й группы – 30 [27; 30] нед ($p=0,0003$). Физическое развитие статистически значимо меньше было у детей 1-й группы, однако в большинстве случаев соответствовало гестационному возрасту. Масса тела при рождении у детей 1-й группы составила 997 [945; 1350] г, у детей 2-й группы – 1200,0 [980,0; 1420,0] г ($p=0,025$); длина тела – 36 [34; 39] и 37 [35; 40] см у детей 1-й и 2-й групп соответственно ($p=0,008$). Статистически значимой разности по половой принадлежности в группах не отмечалось.

Все обследованные новорожденные имели дыхательные нарушения, представленные врожденной пневмонией (дети 1-й группы) и изолированным респираторным дистресс-синдромом (дети 2-й группы). Диагноз устанавливали на основании клинической картины, результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки и лабораторных данных на основании клинических рекомендаций [18, 19]. Все дети получали респираторную поддержку различными способами. Во 2-й группе достоверно чаще проводилась изолированная кислородотерапия свободным потоком – у 5 (8,2%) детей 1-й группы и 13 (30,9%) детей 2-й группы ($p=0,000$). У детей 1-й группы статистически значимо чаще ($p=0,022$) осуществлялась традиционная эндотрахеальная искусственная вентиляция легких (ИВЛ): у 47 (77,0%) и 12 (28,5%) детей 1-й и 2-й групп соответственно. Длительность традиционной ИВЛ в 1-й группе была больше почти в 3 раза и составила 136 [62; 237] ч, у детей 2-й группы – 46,0 [16; 98] ч ($p=0,0001$). В исходе респираторной патологии у 18 (29,5%) детей 1-й группы и 3 (7,1%) 2-й группы сформировалась бронхолегочная дисплазия ($p=0,000$). Отсутствие врожденной пневмонии у детей 2-й группы не исключало наличия другой инфекционно-воспалительной патологии. Так, у детей в 1-й и 2-й группах соответственно встречались менингит – у 5 (8,2%) и у 1 (2,4%; $p=0,03$), пиелонефрит –

у 5 (8,2%) и у 4 (9,5%; $p<0,05$), некротизирующий энтероколит – у 14 (22,9%) и у 12 (28,5%; $p<0,05$).

У матерей обеих групп с одинаковой частотой встречались инфекционно-воспалительные заболевания (инфекция мочевыводящих путей, хронический и гестационный пиелонефрит, ОРВИ при беременности, кольпит, аднексит, токсоплазмоз, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции в анамнезе), осложнения беременности и родов в виде многоводия и длительного безводного промежутка, а также признаки внутриутробного инфицирования и восходящей инфекции при гистологическом исследовании плацент. Однако врожденная пневмония развилась не у всех новорожденных. Поэтому нами была предположена генетическая детерминированность развития врожденной пневмонии. С этой целью мы проанализировали частоты аллелей и генотипов по генам семейства глутатитон-S-трансфераз и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса.

Анализ частот низкофункциональных аллелей по генам семейства глутатитон-S-трансфераз (*GSTM1* и *GSTT1*) у глубоко недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и без врожденной пневмонии не выявил достоверных различий (табл. 1, 2). В результате воспалительных и окислительных процессов, которые имелись у обследованных пациентов в силу их недоношенности, незрелости, особенностей антенатального развития, образуется большое количество реактивных метаболитов – субстратов для ферментов системы детоксикации. Возможно, в данной системе у детей с врожденной пневмонией имеется генетически детерминированный дефект других ферментов, однако в изученных нами локусах глутатитон-S-трансфераз статистически значимых различий в генных и генотипических частотах выявить не удалось.

Молекулы HLA-DR и HLA-DQ II класса главного комплекса гистосовместимости человека являются классическими представителями HLA, и каждая из них кодируется двумя различными генетическими локусами. Антигены HLA II класса (альфа-бета-гетеродимеры) обеспечивают взаимодействие антигенпрезентирующей клетки с Т-хелпером при помощи корцептора CD4+, что ведет к формированию популяции клеток Th1 и Th2, одни из которых индуцируют развитие гуморального иммунного ответа, а другие являются необходимым компонентом в индукции Т-киллеров [20]. Поэтому данные гены (*HLA-DR* и *HLA-DQ*), определяя силу и характер иммунного ответа, могут быть генами – кандидатами развития врожденной пневмонии у новорожденных. Проведенный нами анализ частоты аллелей и генотипов *DRB1*, *DQA1* и *DQB1* главного комплекса гистосовместимости HLA II класса выявил статистически значимые различия (табл. 3). Так, изучение частот аллелей гена *DRB1* показало, что у детей с врожденной пневмонией (1-я группа) стати-

стически значимо чаще, чем у детей без врожденной пневмонии (2-я группа), встречался аллель *DRB1*04* (15,8 и 6,0% соответственно; $p=0,04$; ОШ 2,77; 95% ДИ 1,09–7,03). Кроме того, статистически значимо чаще у детей 1-й группы встречался аллель *DRB1*15*

(18,3 и 8,3% соответственно; $p=0,04$; ОШ 2,36; 95% ДИ 1,02–5,44). Наличие *DQB1*0302/0602* отмечено только у детей с врожденной пневмонией (11,5% и 0 соответственно; $p=0,023$; ОШ 11,69; 95% ДИ 1,40–97,42), что может свидетельствовать об ассоциации

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов по генам семейства глутатинон-S-трансфераз у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией (1-я группа) и без врожденной пневмонии (2-я группа)

Table 1. Frequency of alleles and genotypes of genes glutathione-S-transferase system in preterm infants with congenital pneumonia (group 1) and without congenital pneumonia (group 2)

Аллель	Группа исследований						<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
	1-я			2-я				
	<i>n</i>	<i>N</i>	%	<i>n</i>	<i>N</i>	%		
GSTM1 0/0	25	62	40,3	11	43	25,6	0,118	1,9 (0,84–4,35)
GSTM1 +	37	62	59,7	32	43	74,4	0,118	0,52 (0,23–1,17)
GSTT1 0/0	12	62	19,4	10	43	23,3	0,621	0,79 (0,30–2,06)
GSTT1 +	50	62	80,6	33	43	76,7	0,621	1,27 (0,49–3,3)

Примечание. *N* – число обследованных новорожденных; *n* – число новорожденных с выявленными аллелями и генотипами; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Частота гомозигот по «двойному нулю» генов *GSTM1* и *GSTT1* у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией (1-я группа) и без врожденной пневмонии (2-я группа)

Table 2. Frequency of “double zero” homozygotes for the *GSTM1* and *GSTT1* genes among premature newborns with congenital pneumonia (group 1) and without congenital pneumonia (group 2)

Генотип	Группы исследований						<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
	1-я			2-я				
	<i>n</i>	<i>N</i>	%	<i>n</i>	<i>N</i>	%		
<i>GSTM1</i> - <i>GSTT1</i> -	5	61	8,2	2	42	4,8	0,497	1,6 (0,43–5,86)
<i>GSTM1</i> + <i>GSTT1</i> -	7	61	11,5	7	42	16,7	0,454	0,7 (0,21–1,98)
<i>GSTM1</i> - <i>GSTT1</i> +	19	61	31,1	9	42	21,4	0,274	1,6 (0,68–3,85)
<i>GSTM1</i> + <i>GSTT1</i> +	30	61	49,2	24	42	57,1	0,431	0,7 (0,34–1,58)

Примечание. *N* – число обследованных новорожденных; *n* – число гомозигот; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Полиморфизм генов системы HLA II класса у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией (1-я группа) и без врожденной пневмонии (2-я группа)

Table 3. Polymorphism of system HLA II class genes in preterm infants with congenital pneumonia (group 1) and without congenital pneumonia (group 2)

Локус	Аллель	Группа исследований						<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
		1-я			2-я				
		<i>n</i>	<i>N</i>	%	<i>n</i>	<i>N</i>	%		
<i>DRB1</i>	04	19	120	15,8	5	84	6,0	0,04	2,77 (1,09–7,03)
	13	15	120	12,5	23	84	27,4	0,007	0,38 (0,19–0,77)
	15	22	120	18,3	7	84	8,3	0,04	2,36 (1,02–5,44)
<i>DQAI</i>	0103	18	118	15,3	23	80	28,8	0,021	0,45 (0,23–0,89)
<i>DQB1</i>	0501	10	122	8,2	16	84	19,0	0,02	0,39 (0,17–0,87)

Примечание. *N* – число обследованных новорожденных; *n* – число новорожденных с полиморфизмом генов; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Частота сочетанного наличия в генотипе полиморфизмов генов системы HLA II класса и семейства глутатитон-S-трансфераз у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией (1-я группа) и без врожденной пневмонии (2-я группа)

Table 4. The frequency of simultaneously occurrence in genotype polymorphisms of genes system HLA II class and glutathione-S-transferase genes in preterm infants with congenital pneumonia (group 1) and without congenital pneumonia (group 2)

Алель	Группа исследований						p	ОШ (95% ДИ)
	1-я			2-я				
	n	N	%	n	N	%		
DRB1 13/13	1	60	1,7	6	42	14,3	0,013	0,14 (0,03–0,66)
DQA1 0101/0103	1	59	1,7	5	40	12,5	0,027	0,16 (0,03–0,82)
DQB1 0302/0602	7	61	11,5	0	42	0	0,023	11,69 (1,40–97,42)
DQB1 0501/0602	3	61	4,9	8	42	19,0	0,022	0,24 (0,07–0,82)
GSTM1 + GSTT1 + DRB1 13 DQA1 0501 DQB1 0301	0	58	0	3	39	7,7	0,032	0,09 (0,01–0,81)

Примечание. N – число обследованных новорожденных; n – число новорожденных с сочетанным наличием полиморфизмов; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

между данным генотипом и повышенным риском развития врожденной пневмонии.

У детей без врожденной пневмонии достоверно чаще, чем у детей с пневмонией, в генотипе определялся аллель *DRB1*13* (соответственно в 27,4 и 12,5% случаев; $p=0,007$; ОШ 0,38; 95% ДИ 0,19–0,77). Кроме того, у детей этой группы выявлено статистически значимое увеличение частоты аллеля *DQA1*0103* (28,8 и 15,3% соответственно; $p=0,021$; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,23–0,89) и аллеля *DQB1*0501* (19,0 и 8,2% соответственно; $p=0,02$; ОШ 0,39; 95% ДИ 0,17–0,87), что позволяет рассматривать эти особенности генотипа новорожденного в качестве протективного фактора. Анализ сочетанного наличия в генотипе определенных полиморфных вариантов генов системы HLA II класса показал, что сочетание аллелей *DRB1*13/13 DQA1*0101/0103* статистически значимо чаще встречалось у детей без врожденной пневмонии (табл. 4).

При анализе сочетанного наличия аллелей генов семейства глутатитон-S-трансфераз и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса выявлены статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами в частоте генотипа

*GSTM1+ / + GSTT1+ / + DRB1*13 DQA1*0501 DQB1*0301*. Эта комбинация аллелей имела только у детей без врожденной пневмонии в 7,7% случаев и не была выявлена ни у одного ребенка с врожденной пневмонией ($p=0,032$; ОШ 0,09; 95% ДИ 0,01–0,81). Вероятно, данная комбинация аллелей может выступать в роли генетического фактора, препятствующего развитию врожденной пневмонии.

Выводы

1. Анализ частот низкофункциональных аллелей по генам семейства глутатитон-S-трансфераз (*GSTM1* и *GSTT1*) у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и без таковой не выявил достоверных различий.

2. Наличие аллелей *DRB1*04* и *DRB1*15*, а также генотипа *DQB1 0302/0602* – фактор риска развития врожденной пневмонии у недоношенных детей.

3. Наличие аллелей *DRB1*13*, *DQA1*0103*, *DQB1*0501*, генотипов *DRB1*13/13*; *DQA1*0101/0103*; *DQB1*0501/0602*; *GSTM1 + / + GSTT1 + / + DRB1*13 DQA1*0501 DQB1*0301* имеет протективный характер в отношении развития воспаления в легочной ткани.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Савельева Г.М., Шалина Р.И., Плеханова Е.Р., Клименко П.А., Сичинава Л.Г., Выхристюк Ю.В. и др. Современные проблемы преждевременных родов. Российский вестник акушера-гинеколога 2010; 10(3): 52–59. [Savel'eva G.M., Shalina R.I., Plekhanova E.R., Klimentko P.A., Sichinava L.G., Vyhristyuk Yu.V. et al. Current problems of premature birth. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa 2010; 10(3): 52–59. (in Russ.)]
- Доброхотова Ю.Э., Керчелаева С.Б., Кузнецова О.В., Бурденко М.В. Преждевременные роды: анализ перинатальных исходов. РМЖ 2015; 12: 1220–1223. [Dobrohotova Yu.E., Kerchelaeva S.B., Kuznecova O.V., Burdenko M.V. Preterm birth: analysis of perinatal outcomes. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal 2015; 12: 1220–1223 (in Russ.)]
- Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 1088. [Obstetrics. The national guide. G.M. Savel'eva, G.T. Suhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinskij (eds). Second Edition. Moscow: Geotar-Media, 2018; 1088. (in Russ.)]
- Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Кукина П.И., Богомазова И.М., Пицхеллаури Е.Г.

- Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика. *Акушерство и гинекология* 2020; 2: 82–87. [Belousova V.S., Strizhakov A.N., Svitich O.A., Timokhina E.V., Kukina P.I., Bogomazova I.M., Pitshkelauri E.G. Premature birth: causes, pathogenesis, tactics. *Akusherstvo i ginekologiya* 2020; 2: 82–87. (in Russ.)]
5. Torchin H., Ancel P.-Y. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2016; 45(10): 1213–1230. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.09.013
 6. Газязян М.Г., Стребкова Е.Д. Факторы риска реализации внутриутробной инфекции у новорожденного. Здоровье и образование в XXI веке 2016; 18(12): 83–86. [Gazyazyan M.G., Strebkova E.D. Risk factors for intrauterine infection in a newborn. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke* 2016; 18(12): 83–86. (in Russ.)]
 7. Ткаченко А.К., Марочкина Е.М., Романова О.Н. К понятию «Внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция». *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2017; 1: 103–109. [Tkachenko A.K., Marochkina E.M., Romanova O.N. To the concept of “Intrauterine infection and intrauterine infection”. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* (Journal of the Grodno state medical University) 2017; 1: 103–109. (in Russ.)]
 8. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2017; 3: 32–36. [Kuz'min V.N., Adamyan L.V. The problem of intrauterine infection in actual obstetrics. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* 2017; 3: 32–36 (in Russ.)]
 9. Ломова Н.А., Ганичкина М.Б., Хачатурян А.А., Мантрова Д.А., Кан Н.Е., Донников А.Е., Тютюнник В.Л. Молекулярно-генетические предикторы врожденной инфекции при задержке роста плода. *Медицинский совет* 2016; 17: 156–159. [Lomova N.A., Ganichkina M.B., Nachaturyan A.A., Mantrova D.A., Kan N.E., Donnikov A.E., Tyutyunnik V.L. Genetic predictors of congenital infection in fetal growth retardation. *Meditsinskiy sovet* 2016; 17: 156–159. (in Russ.)]
 10. Ионов О.В., Донников А.Е., Безлепкина М.Б., Никитина И.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р. и др. Влияние полиморфизма генов NOS3, AGTR1, TLR9, DRD4 на тяжесть течения врожденной пневмонии у новорожденных детей. *Акушерство и гинекология* 2019; 5: 102–111. [Ionova O.V., Donnikov A.E., Bezlepkinina M.B., Nikitina I.V., Balashov E.N., Kirtbaya A.R. et al. Effect of NOS3, AGTR1, TLR9, and DRD4 gene polymorphism on the severity of congenital pneumonia in newborns. *Akusherstvo i ginekologiya* (Obstetrics and gynecology) 2019; 5: 102–111. (in Russ.)]
 11. Никитина И.В., Донников А.Е., Крөг-Йенсен О.А., Ленюшккина А.А., Быстрицкий А.А., Крючко Д.С. и др. Генетические полиморфизмы у детей, ассоциированные с развитием врожденных инфекций. *Акушерство и гинекология* 2019; 11: 175–185. [Nikitina I.V., Donnikov A.E., Krog-Jensen O.A., Lenyushkina A.A., Bystrickij A.A., Kryuchko D.S. et al. Genetic polymorphisms in children associated with the development of congenital infections. *Akusherstvo i ginekologiya* (Obstetrics and gynecology) 2019; 11: 175–185. (in Russ.)]
 12. Хамидуллина Л.И., Данилко К.В., Викторова Т.В., Файзуллина Р.М., Викторов В.В. Генетические маркеры предрасположенности к развитию дыхательных нарушений у новорожденных. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2012; 5: 26–30. [Hamidullina L.I., Danilko K.V., Viktorova T.V., Fayzulina R.M., Viktorov V.V. Genetic markers of predisposition to the development of respiratory disorders in newborns. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* 2012; 5: 26–30. (in Russ.)]
 13. Karody V., Reese S., Kumar N., Liedel J., Jarzembowski J., Sampath V. A toll-like receptor 9 (rs352140) variant is associated with placental inflammation in newborn infants. *J Fetal Neonatal Med* 2016; 29(13): 2210–2216. DOI: 10.3109/14767058.2015.1081590
 14. Danilko K.V., Bogdanova R.Z., Fatykhova A.I., Kuvatova D.N., Iskhakova G.M., Viktorova T.V. Cytokine gene polymorphism in children with respiratory disorders. *Modern problems of science and education* 2015; 6. <https://science-education.ru/en/article/view?id=22928>.
 15. Межинский С.С., Шилова Н.А., Чаша Т.В., Фетисова И.Н., Харламова Н.В., Ратникова С.Ю. и др. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоко недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией. *Клиническая лабораторная диагностика* 2018; 63(10): 658–650. [Mezhinskij S.S., Shilova N.A., Chasha T.V., Fetisova I.N., Harlamova N.V., Ratnikova S.Yu. et al. Polymorphism of detoxification system genes in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2018; 63(10): 658–650. (in Russ.)]
 16. Салникова Л.Е., Смелая Т.В., Мороз В.В., Голубев А.М., Понасенков Н.Х., Хоменко Р.В. и др. Гены детоксикации ксенобиотиков и их роль в развитии пневмонии. *Общая реаниматология* 2008; 4: 6–15. [Sal'nikova L.E., Smelaya T.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Ponasenkov N.H., Homenko R.V. et al. Xenobiotic detoxification genes and their role in the development of pneumonia. *Obshchaya reanimatologiya* 2008; 4: 6–15. (in Russ.)]
 17. Фетисова И.Н., Чаша Т.В., Межинский С.С., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы HLA II класса у недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2017; 22(3): 13–18. [Fetisova I.N., Chasha T.V., Mezhinskij S.S., Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S. Polymorphism of HLA class II genes in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii* (Bulletin of the Ivanovo medical Academy) 2017; 22(3): 13–18. (in Russ.)]
 18. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Клинические рекомендации*. Под ред. Н.Н. Володина. М., 2016; 48. [Management of newborns with respiratory distress syndrome. *Clinical recommendations*. N.N. Volodin (ed.). Moscow, 2016; 48 (in Russ.)]
 19. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., Иванов Д.О. и др. Врожденная пневмония (клинические рекомендации). *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2017; 4: 133–148. [Antonov A.G., Bajbarina E.N., Balashova E.N., Degtyarev D.N., Zubkov V.V., Ivanov D.O. et al. Congenital pneumonia (clinical recommendations). *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2017; 4: 133–148. (in Russ.)]
 20. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Сароянц Л.В. Полиморфизм генов иммунного ответа и его роль в противомикробной защите. *Иммунология* 2013; 3: 132–140. [Haitov R.M., Alekseev L.P., Boldyreva M.N., Saroyanc L.V. Polymorphism of immune response genes and its role in anti-infective protection. *Immunologiya* 2013; 3: 132–140. (in Russ.)]

Поступила: 17.02.20

Received on: 2020.02.17

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.