

ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ АЛЛЕЛЕЙ *HLA-DRB1* В СЕМЬЯХ, ИМЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА¹

*А.В. Цепочкина** ORCID: [0000-0002-4467-8732](https://orcid.org/0000-0002-4467-8732)

*А.В. Шабалдин*** ORCID: [0000-0002-8785-7896](https://orcid.org/0000-0002-8785-7896)

*С.А. Шмулевич**** ORCID: [0000-0002-7316-2962](https://orcid.org/0000-0002-7316-2962)

*Н.С. Деева*** ORCID: [0000-0002-6162-4808](https://orcid.org/0000-0002-6162-4808)

*А.В. Понасенко** ORCID: [0000-0002-3002-2863](https://orcid.org/0000-0002-3002-2863)

*Е.В. Шабалдина*** ORCID: [0000-0002-0450-2767](https://orcid.org/0000-0002-0450-2767)

*Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово)

**Кемеровский государственный медицинский университет (г. Кемерово)

***Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша (г. Кемерово)

Врожденные пороки сердца – аномалии камер сердца и крупных сосудов – занимают лидирующее место среди всех патологий развития плода. Известно, что спорадические врожденные пороки сердца, не обусловленные хромосомными заболеваниями, являются эмбриопатиями, связанными с воспалением в системе «мать–эмбрион». Переданные и непереданные родительские аллели гена *HLA-DRB1* могут детерминировать воспаление. Цель исследования – определить ассоциации переданных и непереданных родительских аллелей *HLA-DRB1* со спорадическими врожденными пороками сердца у детей. Обследовано 48 семейных пар (основная группа), чьи дети при рождении имели врожденный порок сердца. В контрольную группу включены 132 семейные пары, родившие двух и более здоровых детей. Определяли частоту встречаемости 14 аллелей гена *HLA-DRB1*. Выявлено, что у матерей, имеющих детей со спорадическими

¹Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований Сибирского отделения 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».

Ответственный за переписку: Цепочкина Анна Викторовна, *адрес:* 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; *e-mail:* seroav1991@gmail.com

Для цитирования: Цепочкина А.В., Шабалдин А.В., Шмулевич С.А., Деева Н.С., Понасенко А.В., Шабалдина Е.В. Особенности наследования аллелей *HLA-DRB1* в семьях, имеющих детей с врожденными пороками сердца // Журн. мед.-биол. исследований. 2020. Т. 8, № 2. С. 166–173. DOI: 10.37482/2542-1298-Z007

врожденными пороками сердца, чаще встречался аллель *HLA-DRB1*10*, чем у матерей из контрольной группы ($p = 0,0132$). Также установлено, что аллель *HLA-DRB1*09* отсутствовал у мужчин из семей, имеющих детей с врожденными пороками сердца, и выявлялся у 11 мужчин в контрольной группе ($p = 0,016$). Анализ переданных и переданных аллелей показал, что аллель *HLA-DRB1*13* чаще не передавался по наследству детям, в отличие от других аллелей. Новые данные, полученные в проведенном исследовании, могут быть использованы как в фундаментальной, так и прикладной медицине – для прогнозирования риска развития врожденных пороков сердца.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, *HLA-DRB1*, переданные аллели, переданные аллели.

Эпидемиологические исследования в России и мире свидетельствуют о доминировании врожденных пороков сердца (ВПС) в структуре врожденных пороков и аномалий развития плода [1, 2]. Так, ранее проведенное нами исследование показало, что в Кемеровской области за пятилетний период (2011–2016 годы) число ВПС у новорожденных детей увеличилось на 9 % [3]. Отмечен рост на 0,8 % и критических ВПС, требующих хирургического лечения в неонатальный период. Неоднократно установлено, что удельный вес спорадических ВПС без хромосомных заболеваний из всех ВПС составляет более 80 % [4]. Именно эту группу пороков сердца можно расценивать как эмбриопатии, сформировавшиеся за счет альтернирующего компонента воспаления в системе «мать–эмбрион/плод».

Известно, что формирование и вынашивание беременности является иммунным феноменом, а клеточные и гуморальные реакции в материнском микроокружении эмбриона (плода) сопоставимы с локальным воспалением, направленным на элиминацию раздражителя (полуаллогенного эмбриона) [5]. Исследование локального и системного цитокинового статуса матери при физиологической беременности показывает баланс провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов с незначительным доминированием Т-хелперов 2-го типа. В то же время при угрозе прерывания в ранние сроки беременности и репродуктивных потерях увеличивается активность провоспалительных цитокинов и хемокинов [6–8]. Учитывая тот факт, что в эмбриональный период

иммунокомпетентные клетки матки имеют непосредственный контакт с эмбрионом, нарушения в регуляции их активности могут приводить к увеличению эффекторных клеточных и гуморальных реакций материнского врожденного и адаптивного иммунитета по отношению к эмбриону.

В эмбриональный период развития – с 3-й по 7-ю неделю гестации – у человека формируются сердце и сердечно-сосудистая система. Всего за 4 недели из утолщенного сосуда с сократительной функцией формируется четырехкамерный сложноорганизованный орган с автономной сократительной системой [9].

Наиболее значимыми аллогенными антигенами, по которым может формироваться иммунный конфликт между материнским иммунным микроокружением и эмбрионом, являются молекулы HLA – главного комплекса тканевой совместимости у человека. Исследование супружеских аллелей генов HLA и соответствующих антигенов входит в диагностические стандарты при репродуктивных потерях. Кроме того, гены HLA II класса (локусы HLA-DR, HLA-DQ) кодируют молекулы, презентующие антигены иммунорегуляторным лимфоцитам, и тем самым детерминируют эффективность иммунных ответов на ксено- и эндобиотики [10]. Именно аллели и генотипы этих локусов имеют наиболее значимые ассоциации с иммунопатологическими заболеваниями (аутоиммунными, аутовоспалительными, аллергическими) [11].

Таким образом, иммунный конфликт в системе «мать–эмбрион/плод» может индуциро-

ваться как за счет материнских HLA, так и за счет собственно антигенных отцовских аллельных HLA.

Цель настоящего исследования – изучение особенностей наследования аллелей *HLA-DRB1* в семьях, имеющих детей с ВПС.

Материалы и методы. Для выполнения поставленной цели было проведено исследование на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово), одобренное локально этическим комитетом. Родителями заполнено информированное согласие на участие в исследовании.

Обследовано 97 женщин и 59 мужчин, из которых было отобрано 48 семейных пар (основная группа), чьи дети при рождении имели ВПС, этиологически не зависящие от хромосомных заболеваний и аномалий. В качестве контрольной группы выступили 132 семейные пары, родившие двух и более здоровых детей. Из семейного анамнеза супругов основной группы выяснено, что в их родословной по материнской и отцовской линии ВПС не встречался. Средний возраст (Me ($Q1$; $Q3$)) матерей основной группы составил 26 (18; 43) лет, контрольной – 27 (19; 44) лет; средний возраст отцов основной группы – 25 (18; 40) лет, контрольной – 28 (20; 46) лет.

Сбор периферической крови у лиц основной и контрольной групп осуществляли из кубитальной вены, в объеме 5 мл. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови всех участников исследования по стандартному протоколу [12]. Типирование *HLA-DRB1* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием набора реактивов НПФ «ДНК-технология» (Москва) согласно протоколу производителя. Определяли частоту встречаемости 14 аллелей гена *HLA-DRB1*.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Распределение частот аллелей проверяли на соответствие закону Харди–Вайн-

берга с использованием критерия «хи-квадрат» Пирсона. Для сравнительного анализа применяли точный критерий Фишера. Распределение аллелей считали отличающимся от равномерного распределения Харди–Вайнберга при $p < 0,05$.

Относительный риск развития ВПС определяли как отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал к нему (ДИ), рассчитанные методом Вульфа–Холдейна, который рассматривает возможность вычисления ОШ по таблице 2×2 для случаев, когда одна из ячеек имеет значение 0, при помощи программы GrafPad Prism 8.0.2 (США). Коррекцию результатов с учетом множественных сравнений проводили при помощи поправки FDR.

Результаты. Анализ анкет родителей основной и контрольной групп показал, что социальные, медицинские и наследственные факторы в минимальной степени влияют на развитие ВПС.

Распределение частоты генотипов *HLA-DRB1* по всей выборке (без разделения на группы) соответствовало ожидаемым частотам, рассчитанным в уравнении Харди–Вайнберга.

Исходя из рабочей гипотезы о декомпенсации иммунного конфликта в системе «мать–эмбрион/плод», детерминированного материнскими и отцовскими генами *HLA-DRB1*, проведен сравнительный анализ частоты встречаемости аллелей гена *HLA-DRB1* у матерей, имеющих детей с ВПС (основная группа), и матерей, родивших здоровых детей (контрольная группа). Выявлено (рис. 1), что у женщин, имеющих детей со спорадическими ВПС без хромосомных заболеваний, чаще встречался аллель *HLA-DRB1*10* гена *HLA-DRB1* ($p = 0,0132$) по сравнению с женщинами контрольной группы. Показано, что ОШ для аллеля *HLA-DRB1*10* составило 15,35; это говорит о том, что данный женский аллель обладает потенцирующим эффектом в развитии спорадических ВПС без хромосомных заболеваний в последующем поколении.

Роль мужских аллелей *HLA-DRB1* в развитии иммунного конфликта по HLA в систе-

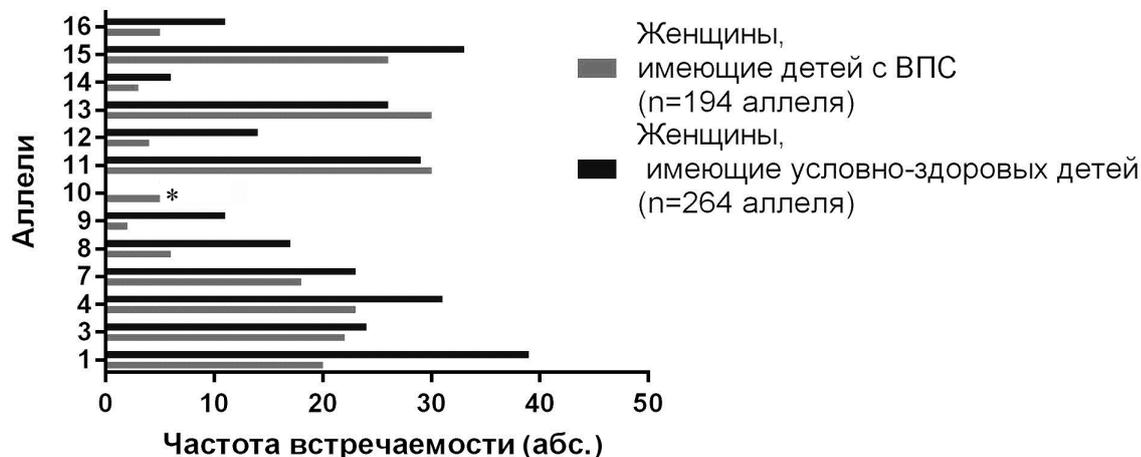


Рис. 1. Распределение аллелей *HLA-DRB1* в группах обследованных женщин: * – установлены статистически значимые различия между группами

ме «мать–эмбрион/плод» может сводиться к детерминированию у эмбриона выраженных аллогенных свойств. Проведенное сравнение частоты встречаемости аллелей *HLA-DRB1* у мужчин основной и контрольной групп свидетельствовало о протективной роли *HLA-DRB1*09* (рис. 2): данный аллель отсутствовал у мужчин основной группы и выявлялся у 11 мужчин в контрольной группе (ОШ = 0,09, ДИ 95% 0,0054–1,59; $p = 0,016$).

Одним из возможных механизмов формирования иммунного конфликта по HLA в системе «мать–эмбрион/плод» может быть совместимость супругов по HLA. Сравнение частот встречаемости общих для супругов аллелей и генотипов *HLA-DRB1* в основной и контрольной группах не обнаружило статистически значимых отличий.

Далее были сопоставлены частоты родительских переданных и не переданных ребен-

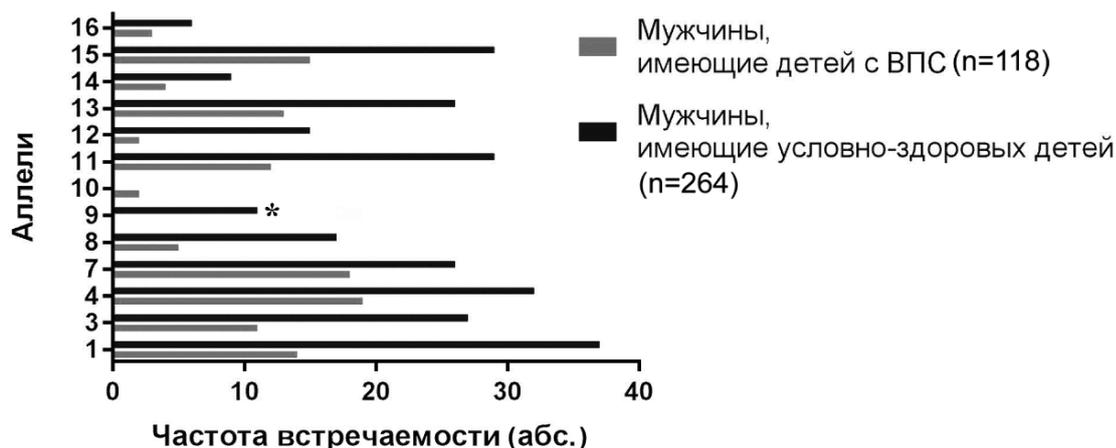


Рис. 2. Распределение аллелей *HLA-DRB1* в группах обследованных мужчин: * – установлены статистически значимые различия между группами

ку аллелей в группе семей, имеющих детей с ВПС. Количество семейных пар составило 48. Проведенный анализ показал, что аллель *HLA-DRB1*13* чаще не наследовался детьми ($p = 0,042$). Стоит отметить, что по остальным аллелям гена *HLA-DRB1* статистически значимых различий не было установлено.

Исходя из гипотезы о том, что наличие общих аллелей у супругов или матери и плода приводит к нежелательным исходам беременности, далее проведено сравнение переданных и не переданных детям общих для родителей аллелей *HLA-DRB1*. Показано, что из 48 исследуемых семей в 22 случаях (45,8 %) супруги имели совпадение по аллелям *HLA-DRB1*, однако только в 16 семьях общие аллели были унаследованы детьми: в 5 случаях (31,25 %) – от обоих родителей, в 8 (50 %) – только от матерей, в 3 (18,75 %) – только от отцов. Таким образом, в большинстве случаев общие аллели оказались унаследованы от матерей.

Обсуждение. Ранее нашим коллективом было проведено исследование по определению влияния материнских аллелей *HLA-DRB1* на предрасположенность к развитию ВПС [13], однако оно имело ряд ограничений, связанных с размером контрольной выборки. В настоящем исследовании, в отличие от предыдущего, сформирована контрольная группа, включающая в себя как родителей, так и детей без патологий, что позволило в полной мере оценить наследование аллелей данного гена, а также выявить ассоциации с изучаемой патологией.

С позиции современного представления об иммунных механизмах развития беременности формирование толерантности к полуаллогенному эмбриону связано с активацией Т-регуляторных маточных лимфоцитов, которые сенсибилизируются аллоантигенами отцовского происхождения посредством их распознавания совместно с собственными HLA II класса (HLA-DR, HLA-DQ) [10]. Именно этот феномен может обуславливать ограничение или активацию эффекторного иммунного ответа цитотоксическими или киллерными Т-клетками на полуаллогенный эмбрион.

Многочисленные исследования в рамках проекта «HLA и болезни» показали ассоциативные связи аллеля *HLA-DRB1*13* со слабыми собственными антигенными свойствами [11]. Именно недостаточное представление «своего» может угнетать активацию Т-регуляторных маточных лимфоцитов. Данная субпопуляция лимфоцитов ограничивает аллоспецифическое действие цитотоксических Т-лимфоцитов. Кроме того, IL-10 и TGF- β , синтезируемые регуляторными Т-лимфоцитами, влияют на врожденный иммунитет, а значит, на воспаление [10]. Соответственно, недостаточная активация этой субпопуляции Т-хелперов будет влиять и на декомпенсацию воспалительного процесса в системе «мать–эмбрион/плод».

Протективное действие отцовского аллеля *HLA-DRB1*09*, обнаруженное в нашем исследовании, требует дальнейшего изучения. В частности, для полиморфных локусов с большим количеством аллелей вполне вероятно избирательность в наследовании тех или иных аллелей при физиологических и патологических состояниях [14].

Проведенное исследование установило, что со спорадическими ВПС без хромосомных заболеваний у детей ассоциированы непереданные аллели *HLA-DRB1*. Стоит отметить, что в работе К.А. Guthrie et al. показана роль непереданных аллелей гена *HLA-DRB1* в формировании ревматоидного артрита [15]. Избирательность в наследовании, в т. ч. за счет мейотического дрейфа, в генах HLA II класса была показана неоднократно [16, 17]. Проблема избирательного наследования HLA II класса как фактора риска в формировании врожденных пороков и аномалий развития требует дальнейшего изучения.

Надо отметить, что в настоящем исследовании частота встречаемости совместимости супругов, имеющих детей с ВПС, по *HLA-DRB1* была сопоставима с таковой у супругов, имеющих здоровых детей. Следовательно, факт нарушенного иммунного распознавания по HLA в системе «мать–эмбрион/плод» не ассоциирован с формированием спорадических ВПС без хромосомных заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2014. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НИЦСХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2015. 226 с.
2. Williams K., Carson J., Lo C. Genetics of Congenital Heart Disease // *Biomolecules*. 2019. Vol. 9, № 12. Art. № 879. DOI: 10.3390/biom9120879
3. Шабалдин А.В., Шмулевич С.А., Глебова Л.А., Цепочкина А.В., Счастливец Е.Л., Поманов В.П. Эпидемиологические и медико-социальные аспекты врожденных пороков сердца у детей крупного промышленного центра // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2016. Т. 95, № 1. С. 158–159.
4. 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, № 10. Art. № e111056. DOI: 10.1371/journal.pone.0111056
5. Erlebacher A. Immunology of the Maternal-Fetal Interface // *Annu. Rev. Immunol.* 2013. Vol. 31. P. 387–411. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100003
6. Inada K., Shima T., Nakashima A., Aoki K., Ito M., Saito S. Characterization of Regulatory T Cells in Decidua of Miscarriage Cases with Abnormal or Normal Fetal Chromosomal Content // *J. Reprod. Immunol.* 2013. Vol. 97, № 1. P. 104–111. DOI: 10.1016/j.jri.2012.12.001
7. Mjösberg J., Berg G., Jenmalm M.C., Ernerudh J. FOXP3⁺ Regulatory T Cells and T Helper 1, T Helper 2, and T Helper 17 Cells in Human Early Pregnancy Decidua // *Biol. Reprod.* 2010. Vol. 82, № 4. P. 698–705. DOI: 10.1095/biolreprod.109.081208
8. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь // *Мед. иммунология*. 2014. Т. 16, № 6. С. 539–550.
9. Ceyran A.B., Şenol S., Güzelmeriç F., Tunçer E., Tongut A., Özbek B., Şavluk Ö., Aydın A., Ceyran H. Effects of Hypoxia and Its Relationship with Apoptosis, Stem Cells, and Angiogenesis on the Thymus of Children with Congenital Heart Defects: A Morphological and Immunohistochemical Study // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. Vol. 8, № 7. P. 8038–8047.
10. Jurewicz M.M., Stern L.J. Class II MHC Antigen Processing in Immune Tolerance and Inflammation // *Immunogenetics*. 2019. Vol. 71, № 3. P. 171–187.
11. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Кофиади И.А. Роль иммуногенетики в решении фундаментальных и прикладных задач персонализированной медицины // *Медицина экстремал. ситуаций*. 2016. № 3(57). С. 9–24.
12. Hansen C.A., Barnett A.G., Jalaludin B.B., Morgan G.G. Ambient Air Pollution and Birth Defects in Brisbane, Australia // *PLoS One*. 2009. Vol. 4, № 4. Art. № e5408. DOI: 10.1371/journal.pone.0005408
13. Цепочкина А.В., Шабалдин А.В., Литвинова Н.А., Шмулевич С.А. Роль полиморфных вариантов *HLA-DRB1** в развитии врожденных пороков сердца // *Сиб. мед. журн.* 2016. Т. 31, № 2. С. 63–66.
14. Болдырева М.Н., Алексеев Л.П. HLA и естественный отбор. Гипотеза «преимущества функциональной гетерозиготности» // *Иммунология*. 2006. Т. 27, № 3. С. 172–176.
15. Guthrie K.A., Tishkevich N.R., Nelson J.L. Non-Inherited Maternal Human Leukocyte Antigen Alleles in Susceptibility to Familial Rheumatoid Arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 68, № 1. P. 107–109. DOI: 10.1136/ard.2008.092312
16. Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушков А.Н. Влияние неунаследованных родительских HLA на иммунный ответ у потомства // *Мед. иммунология*. 2006. Т. 8, № 5-6. С. 587–596.
17. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н. Новые представления о физиологической роли HLA-генов в репродуктивном процессе // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2006. Т. 92, № 4. С. 393–401.

References

1. Bokeriya L.A., Gudkova R.G. *Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2014. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya* [Cardiovascular Surgery – 2014. Diseases and Congenital Malformations of the Circulatory System]. Moscow, 2015. 226 p.
2. Williams K., Carson J., Lo C. Genetics of Congenital Heart Disease. *Biomolecules*, 2019, vol. 9, no. 12, Art. no. 879. DOI: 10.3390/biom9120879

3. Shabaldin A.V., Shmulevich S.A., Glebova L.A., Tsepokina A.V., Schastlivtsev E.L., Potapov V.P. Epidemiologicheskie i mediko-sotsial'nye aspekty vrozhdennykh porokov serdtsa u detey krupnogo promyshlennogo tsentra [Epidemiological, Medical and Social Aspects of Congenital Heart Defects in Children Living in Large Industrial Center]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 158–159.
4. 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. Art. no. e111056. DOI: 10.1371/journal.pone.0111056
5. Erlebacher A. Immunology of the Maternal-Fetal Interface. *Annu. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 31, pp. 387–411. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100003
6. Inada K., Shima T., Nakashima A., Aoki K., Ito M., Saito S. Characterization of Regulatory T Cells in Decidua of Miscarriage Cases with Abnormal or Normal Fetal Chromosomal Content. *J. Reprod. Immunol.*, 2013, vol. 97, no. 1, pp. 104–111. DOI: 10.1016/j.jri.2012.12.001
7. Mjösberg J., Berg G., Jenmalm M.C., Ernerudh J. FOXP3⁺ Regulatory T Cells and T Helper 1, T Helper 2, and T Helper 17 Cells in Human Early Pregnancy Decidua. *Biol. Reprod.*, 2010, vol. 82, no. 4, pp. 698–705. DOI: 10.1095/biolreprod.109.081208
8. Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Rol' narusheniy produktsii tsitokinov v geneze platsentarnoy nedostatochnosti i rannikh reproduktivnykh poter' [Role of Cytokine Production Disorders in Genesis of Placental Insufficiency and Early Reproductive Losses]. *Meditsinskaya immunologiya*, 2014, vol. 16, no. 6, pp. 539–550.
9. Ceyran A.B., Şenol S., Güzelmeriç F., Tunçer E., Tongut A., Özbek B., Şavluk Ö., Aydın A., Ceyran H. Effects of Hypoxia and Its Relationship with Apoptosis, Stem Cells, and Angiogenesis on the Thymus of Children with Congenital Heart Defects: A Morphological and Immunohistochemical Study. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2015, vol. 8, no. 7, pp. 8038–8047.
10. Jurewicz M.M., Stern L.J. Class II MHC Antigen Processing in Immune Tolerance and Inflammation. *Immunogenetics*, 2019, vol. 71, no. 3, pp. 171–187.
11. Khaitov R.M., Alekseev L.P., Kofiadi I.A. Rol' immunogenetiki v reshenii fundamental'nykh i prikladnykh zadach personalizirovannoy meditsiny [Role of Immunogenetics in Addressing Fundamental and Applied Tasks of Personalized Medicine]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*, 2016, no. 3, pp. 9–24.
12. Hansen C.A., Barnett A.G., Jalaludin B.B., Morgan G.G. Ambient Air Pollution and Birth Defects in Brisbane, Australia. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 4. Art. no. e5408. DOI: 10.1371/journal.pone.0005408
13. Tsepokina A.V., Shabaldin A.V., Litvinova N.A., Shmulevich S.A. Rol' polimorfnykh variantov *HLA-DRB1** v razvitanii vrozhdennykh porokov serdtsa [The Role of Polymorphic Variants of the *HLA-DRB1** Gene in the Development of Congenital Heart Diseases]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2016, vol. 31, no. 2, pp. 63–66.
14. Boldyreva M.N., Alekseev L.P. HLA i estestvennyy otbor. Gipoteza "preimushchestva funktsional'noy geterozigotnosti" [HLA and Natural Selection. Hypothesis of "Functional Heterozygosity Preference"]. *Immunologiya*, 2006, vol. 27, no. 3, pp. 172–176.
15. Guthrie K.A., Tishkevich N.R., Nelson J.L. Non-Inherited Maternal Human Leukocyte Antigen Alleles in Susceptibility to Familial Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, vol. 68, no. 1, pp. 107–109. DOI: 10.1136/ard.2008.092312
16. Gordeeva L.A., Shabaldin A.V., Glushkov A.N. Vliyanie neunasledovannykh roditel'skikh HLA na immunnyy otvet u potomstva [Effects of Non-Inherited Parental HLA-Antigens Upon Immune Response in Progeny]. *Meditsinskaya immunologiya*, 2006, vol. 8, no. 5-6, pp. 587–596.
17. Khaitov R.M., Alekseev L.P., Boldyreva M.N. Novye predstavleniya o fiziologicheskoy roli HLA-genov v reproduktivnom protsesse [New Ideas of the Physiological Role of HLA Genes in the Reproductive Process]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2006, vol. 92, no. 4, pp. 393–401.

DOI: 10.37482/2542-1298-Z007

*Anna V. Tsepokina** ORCID: [0000-0002-4467-8732](https://orcid.org/0000-0002-4467-8732)
*Andrey V. Shabaldin**/** ORCID: [0000-0002-8785-7896](https://orcid.org/0000-0002-8785-7896)
*Svetlana A. Shmulevich**** ORCID: [0000-0002-7316-2962](https://orcid.org/0000-0002-7316-2962)
*Nadezhda S. Deeva**/** ORCID: [0000-0002-6162-4808](https://orcid.org/0000-0002-6162-4808)
*Anastasiya V. Ponasenko** ORCID: [0000-0002-3002-2863](https://orcid.org/0000-0002-3002-2863)
*Elena V. Shabaldina*** ORCID: [0000-0002-0450-2767](https://orcid.org/0000-0002-0450-2767)

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
(Kemerovo, Russian Federation)

**Kemerovo State Medical University
(Kemerovo, Russian Federation)

***Kemerovo Regional Cardiological Dispensary
(Kemerovo, Russian Federation)

FEATURES OF THE INHERITANCE OF *HLA-DRB1* ALLELES IN FAMILIES HAVING CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

Congenital heart defects (CHDs) are structural anomalies of the heart or great vessels occupying a leading place among fetal pathologies. It has been shown earlier that sporadic CHDs unrelated to chromosomal diseases are embryopathies associated with inflammation in the mother-embryo system. Transmitted and non-transmitted parental *HLA-DRB1* alleles can determine inflammation. This research aimed to identify the associations of transmitted and non-transmitted parental *HLA-DRB1* alleles with sporadic CHDs in children. We examined 48 families having children with CHDs (main group) and 132 families having two or more healthy children (control group). The frequency of 14 alleles of the *HLA-DRB1* gene was determined. *HLA-DRB1*10* was found to be significantly more common in mothers having children with sporadic CHDs than in the control group ($p = 0.0132$). Moreover, fathers of children with CHDs had no *HLA-DRB1*13*, while it was identified in 11 men from the control group ($p = 0.016$). The analysis of transmitted and non-transmitted alleles showed that *HLA-DRB1*13* was less often inherited by children, compared to other alleles. The new results obtained in this research can be used both in fundamental and applied medicine to predict the risk for CHDs.

Keywords: congenital heart disease, *HLA-DRB1*, transmitted alleles, non-transmitted alleles.

Поступила 27.09.2019

Принята 24.01.2020

Received 27 September 2019

Accepted 24 January 2020

Corresponding author: Anna Tsepokina, address: Sosnovyy bul'var 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation; e-mail: cepoav1991@gmail.com

For citation: Tsepokina A.V., Shabaldin A.V., Shmulevich S.A., Deeva N.S., Ponasenko A.V., Shabaldina E.V. Features of the Inheritance of *HLA-DRB1* Alleles in Families Having Children with Congenital Heart Defects. *Journal of Medical and Biological Research*, 2020, vol. 8, no. 2, pp. 166–173. DOI: 10.37482/2542-1298-Z007