

Клиническая медицина

УДК 616.89:575.191

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA II КЛАССА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

И. Н. Фетисова^{1,2*}, доктор медицинских наук,
Т. В. Чаша¹, доктор медицинских наук,
С. С. Межинский¹,
С. Ю. Ратникова¹, кандидат биологических наук,
Н. С. Фетисов^{1,2}

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

² ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей полиморфизма генов системы HLA II класса (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) у глубоконедоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г, имеющих бронхолегочную дисплазию (БЛД), и определение основных факторов риска формирования данного заболевания.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 97 детей на базе ИвНИИ Мид им. В. Н. Городкова: в I группу вошли дети со сформировавшейся БЛД (n = 50), во II (контрольную) – дети без БЛД (n = 47). 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 со сформировавшейся БЛД было выявлено увеличение частоты встречаемости аллелей *DRB1* 17, *DQB1* 0201, а также сочетаний *DRB1* 17 и *DQB1* 0201, *DRB1* 17 и *DQA1* 0501, что может свидетельствовать об неблагоприятном аддитивном эффекте вышеуказанных генов. У недоношенных новорожденных с БЛД не встречалось сочетание аллелей *DQA1* 0301 и *DQB1* 0501, а в группе выздоровевших детей оно наблюдалось в 13,3% случаев, это позволяет предположить, что данная особенность может выступать в роли генетического фактора, препятствующего формированию БЛД. Выявлены различия между основной и контрольной группами в частоте встречаемости гаплотипа *DRB1-DQA1-DQB1* 01-0101-0501.

Выводы. Присутствие аллелей *DRB1* 17, *DQA1* 0501 и *DQB1* 0201, сочетанное присутствие *DRB1* 17 и *DQB1* 0201, *DRB1* 17 и *DQA1* 0501, а также гаплотипа *DRB1-DQA1-DQB1* 01-0101-0501 в генотипе недоношенного новорожденного является фактором риска формирования бронхолегочной дисплазии и может быть использовано в качестве генетического маркера развития изучаемой патологии.

Ключевые слова: полиморфизм генов, глубоконедоношенные новорожденные, бронхолегочная дисплазия, факторы риска, главный комплекс гистосовместимости, генетические факторы.

* Ответственный за переписку (corresponding author): ivgenlab@gmail.com

Увеличение выживаемости недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, обусловленное совершенствованием методов интенсивной терапии и респираторной поддержки в комплексе с применением препаратов экзогенного сурфактанта, актуализирует проблему хронического повреждения легких у данного контингента. Бронхолегочная дисплазия (БЛД, бронхопупьмональная дисплазия, BPD), являясь наиболее распространенной формой хронического заболевания легких в периоде новорожденности, становится одной из

самых значимых причин смерти и инвалидизации детей [5].

Впервые БЛД была описана W. H. Northway и соавт. в 1967 г. как заболевание недоношенных детей, у которых в связи с развившейся в период новорожденности дыхательной недостаточностью потребовалась респираторная поддержка с положительным давлением и использование дополнительного кислорода во вдыхаемой смеси [15]. Изначально БЛД рассматривалась как ятрогенная патология, формирующаяся в результате

повреждающего действия кислорода на незрелые легкие новорожденного при искусственной вентиляции. Однако БЛД встречается и у новорожденных, которым не требовалась эндотрахеальная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с использованием высокого среднего давления в дыхательных путях и токсических концентраций кислорода. Это может объясняться широким внедрением в практику интенсивной терапии стратегий раннего применения препаратов экзогенного сурфактанта в комплексе с неинвазивными способами респираторной поддержки. В современной классификации данная БЛД обозначена как «новая форма БЛД» [15]. Формирование БЛД обусловлено комплексом факторов, среди которых не только тяжесть дыхательных нарушений и способ респираторной терапии, но и врожденная и постнатальная инфекция, нарушение обмена веществ и системной гемодинамики, а также генетическая предрасположенность.

С позиций превентивной медицины БЛД может быть рассмотрена в качестве многофакторного заболевания с преимущественно генетическим влиянием. Об этом свидетельствует значительное количество работ, посвященных поиску маркеров БЛД – полиморфных вариантов генов различных генных систем, в том числе генов главного комплекса гистосовместимости [10–14, 17–19].

Главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) представляет собой группу генов, кодирующих белковые молекулы клеточной мембраны, которые участвуют в распознавании чужеродного агента и развитии иммунного ответа. MHC человека (это лейкоцитарные антигены – human leukocyte antigen, HLA) был открыт в 1952 г. [2]. По современным представлениям, система HLA обеспечивает регуляцию иммунного ответа и выполняет такие важнейшие физиологические функции, как взаимодействие иммунокомпетентных клеток организма, запуск и реализация иммунной реакции.

Комплекс генов HLA расположен на коротком плече хромосомы 6 (6p21.3), имеет длину 3500 п. н. и включает более 220 генов, относящихся к трем классам (рис.). Все гены комплекса наследуются по кодоминантному типу и характеризуются наличием аллельного полиморфизма. Полигенность и полиаллелизм определяют чрезвычайно широкую индивидуальную вариабельность комплекса HLA и, как следствие, уникальность антигенного состава MHC.

К молекулам II класса системы HLA относят HLA-DR, DQ, и DP. Антигены HLA II класса (альфа-бета-гетеродимеры) обеспечивают взаимодействие антиген-презентирующей клетки с Т-хел-

пером при помощи корцептора CD4+, что ведет к формированию популяции Th1- и Th2-клеток, одни из которых индуцируют развитие гуморального иммунного ответа, а другие являются необходимым компонентом в индукции Т-киллеров [9]. Вместе α - и β -цепи образуют антигенсвязывающую щель, расположенную над консервативной мембранной структурой, которая взаимодействует с CD4+ рецептором на Т-клетках и определяет высокую степень полиморфизма HLA молекул II класса [16]. Эти молекулы главным образом связывают пептиды, произведенные в эндоцитозном компартменте (включая лизосомы), однако значительная часть пептидов может также поступать и из цитоплазмы.

Полигенность, полиаллелизм и одновременная экспрессия с обеих молекул ДНК обуславливают широкую индивидуальную вариабельность указанной группы генов и, как следствие, уникальность антигенного состава комплекса HLA [4].

Необходимо отметить, что система HLA не только одна из наиболее полиморфных генных систем, но и наиболее полифункциональная. В многочисленных работах показана ее роль в контроле иммунного ответа, идентификации и презентации антигенов, регуляции взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма, синтеза стероидных гормонов и цАМФ. Нарушение данных функций способствует развитию ряда заболеваний, преимущественно аутоиммунных, инфекционно-воспалительных и онкологических. Установлено, что перечисленные выше заболевания чаще имеют ассоциативную связь именно с молекулами HLA II класса. В современной научной литературе накоплены сведения об ассоциации определенных аллельных вариантов генов системы HLA с развитием соматической патологии, различными формами нарушения мужской и женской фертильности, нарушением репродуктивной функции в супружеской паре [3, 7, 8].

Публикации, посвященные причастности генов системы HLA к реализации БЛД, крайне немногочисленны. Согласно имеющимся данным, роль генов HLA противоречива, что, как нам кажется, обусловлено различиями при формировании выборки пациентов с подобными полиэтиологическими нарушениями и полиморфностью изучаемой генетической системы. Так, в работе П. В. Панова установлена положительная ассоциация между развитием БЛД и определенными аллелями локусов *A, B, DRB1* региона HLA [6]. Причастность генов системы HLA к формированию хронического повреждения легких у новорожденного продемонстрирована в пилотном исследовании G. Rocha и соавт. Присутствие в генотипе HLA-*DRB1*01* и HLA-*A*68, -B*51, -C*14*, согласно представлен-

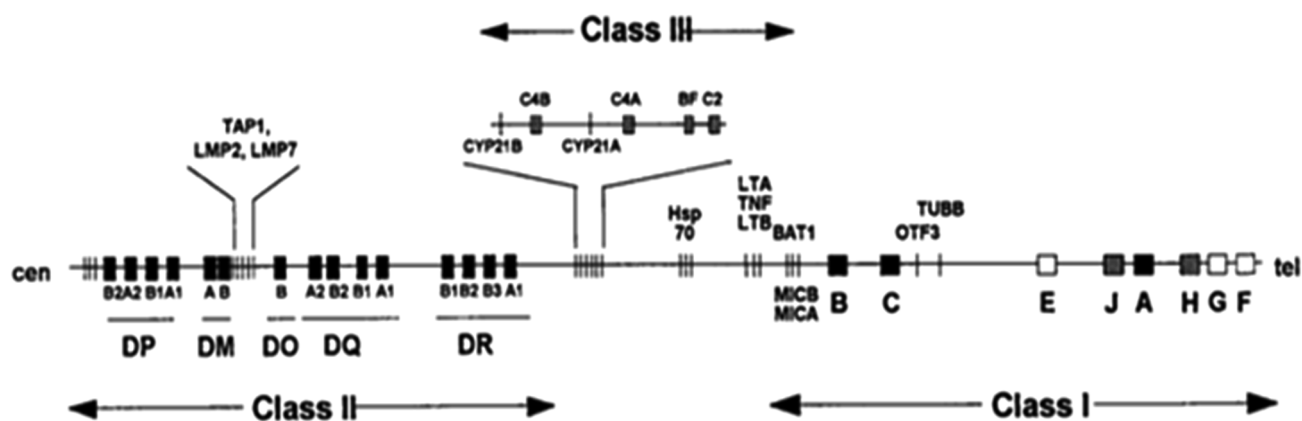


Рис. Расположение различных локусов HLA-комплекса на 6-й хромосоме

ным данным, повышает риск развития БЛД у детей со сроком гестации менее 32 недель [14]. Учитывая дефицит сведений об ассоциации генов системы гистосовместимости с развитием БЛД и отсутствие исследований, посвященных другим локусам указанной системы, изучение иммуногенетических аспектов реализации формирования и тяжести течения БЛД является актуальным.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей полиморфизма генов системы HLA II класса (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) у глубоко недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г, имеющих БЛД, и определение основных факторов риска формирования данного заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами было проведено комплексное обследование 97 недоношенных детей, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Критерии включения в исследование: масса тела при рождении менее 1500 г, гестационный возраст 24–32 недели, потребность в пролонгированной респираторной терапии и отсутствие врожденных пороков развития. Основными диагностическими критериями БЛД являлись потребность в дополнительном кислороде в возрасте 28 суток и старше, характерные рентгенологические признаки в первые месяцы жизни. Гестационный возраст определялся с использованием даты последней менструации и данных ультразвукового обследования.

Все обследованные недоношенные дети были разделены на две клинические группы: I – дети со сформировавшейся БЛД ($n = 50$), II (контрольная) – дети без БЛД ($n = 47$). Очень низкую мас-

су тела при рождении имели 42 ребенка (43,3%), экстремально низкую – 52 (53,6%), критически низкую – 3 (31%). Средняя масса тела при рождении составила у детей I группы 959,5 [830–1100] г, у детей II группы (контроль) – 1278 [984–1400] г, ($p < 0,0001$); средняя длина тела – соответственно 34 [33–36] и 38 [35–40] см ($p < 0,0001$).

Дыхательные нарушения, требующие неинвазивной респираторной терапии (CPAP, BiLevel), имелись у 25 детей (25,8%), комбинированной схемы респираторной поддержки (CPAP, BiLevel + эндотрахеальная CMV) – у 40 (41,2%), эндотрахеальной CMV – у 13 (13,4%), высокочастотной осцилляционной вентиляции (HFOV) – у 7 (7,2%), низкочастотной терапии кислородом – у 12 (12,4%).

Лечение и обследование осуществлялось в соответствии с протоколом оказания медицинской помощи детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Рутинное клинико-инструментальное и лабораторное обследование включало клинический и биохимический анализ крови, анализ кислотно-основного состояния и газового состава артериализированной крови, рентгенографию органов грудной клетки, нейросонографию, эхоКГ, УЗИ внутренних органов.

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов венозной крови и эпителиальных клеток буккального соскоба с использованием реактивов для выделения DIAtom DNA Prep 100 по алгоритму производителя. Тестирование генов HLA II класса в локусах *DRB1*, *DQA1* и *DQB1* проводили с использованием классической полимеразной цепной реакции (электрофорез в 7%-ном акриламидном геле).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2003, версия 7,0, GenStat., MedCalc. Для сравнения распределения ча-

стот аллелей генов HLA II класса, оцениваемых в двух выборках, был использован тест Фишера. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$. Для оценки влияния отдельных факторов на риски развития заболевания осуществлялся расчет отношения шансов (OR), скорректированного методом условной оценки максимального подобия, с 95%-ным доверительным интервалом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе детей со сформировавшейся БЛД было выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости аллели *DRB1* 17 (25,5% при БЛД и 6,5% в контроле, $p = 0,022$, OR = 4,376 (1,371–13,974), табл. 1).

Среди аллелей локуса *DQA1* наибольшее различие зафиксировано между частотами встречаемости аллели *DQA1* 0501 у недоношенных новорожденных с БЛД и без таковой (47,8 и 28,9% соответственно), однако оно не было статистически значимым ($p = 0,085$), что, возможно, объясняется недостаточным числом наблюдений (табл. 2).

Изучение частот встречаемости аллелей гена *DQB1* показало, что у детей с БЛД статистически значимо чаще, чем в контроле, встречалась аллель *DQB1* 0201 (40,8 и 19,6% соответственно, $p = 0,028$, OR = 2,743 (1,138–6,613), табл. 3).

Анализ совместного присутствия в генотипе определенных аллелей системы HLA II класса показал, что сочетание *DRB1* 17 и *DQB1* 0201 статистически значимо чаще встречается в группе

детей с БЛД, чем у выздоровевших (23,4 и 4,3% соответственно, $p = 0,014$, OR = 5,608 (1,566–20,079)), что может свидетельствовать о неблагоприятном аддитивном эффекте вышеуказанных генов и значительном увеличении риска хронического повреждения легочной ткани.

Установлено, что частота встречаемости совместного присутствия аллелей *DRB1* 17 и *DQA1* 0501 также статистически значимо выше в группе детей с БЛД, чем у детей без БЛД (20,0 и 4,4% соответственно, $p = 0,044$, OR = 4,529 (1,217–16,855)).

Среди недоношенных новорожденных, у которых сформировалась БЛД, сочетанное наличие в генотипе аллелей *DQA1* 0301 и *DQB1* 0501 не было обнаружено, а в группе выздоровевших детей вышеуказанное сочетание встретилось в 13,3% случаев ($p = 0,012$). Предполагаем, что данная особенность может выступать в роли генетического фактора, препятствующего формированию БЛД.

Сравнение групп пациентов с БЛД и выздоровевших новорожденных между собой выявило статистически значимые различия между основной и контрольной группами в частоте встречаемости гаплотипа *DRB1-DQA1-DQB1* 01-0101-0501. Эта комбинация аллелей встречалась у 20,0% обследованных с БЛД и всего у 4,4% детей без БЛД ($p = 0,028$, OR = 4,529 (1,217–16,855)).

ВЫВОДЫ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что присутствие аллелей *DRB1* 17,

Таблица 1. Частота встречаемости аллелей в локусе *DRB1* у глубоконедоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией и в контроле

Аллель	Дети с БЛД (n = 47)		Контроль (n = 46)		p	OR, 95% ДИ (OR _{min} –OR _{max})
	абс.	%	абс.	%		
01	11	23,4	7	15,2	0,432	1,659 (0,614–4,481)
04	9	19,1	10	21,7	0,802	0,858 (0,325–2,265)
07	6	12,8	7	15,2	0,773	0,825 (0,273–2,495)
08	1	2,1	2	4,3	0,617	0,574 (0,095–3,456)
09	3	6,4	1	2,2	0,617	2,386 (0,434–13,109)
10	2	4,3	5	10,9	0,267	0,415 (0,099–1,728)
11	9	19,1	11	23,9	0,621	0,762 (0,293–1,978)
12	0	0	3	6,5	0,117	0,131 (0,014–1,229)
13	16	34,0	13	28,3	0,656	1,300 (0,553–3,054)
14	1	2,1	2	4,3	0,617	0,574 (0,095–3,456)
15	11	23,4	11	23,9	1,000	0,973 (0,379–2,498)
16	3	6,4	4	8,7	0,714	0,743 (0,187–2,949)
17	12	25,5	3	6,5	0,022	4,376 (1,371–13,974)

Примечание: расхождение в числе наблюдений объясняется тем, что при проведении молекулярно-генетического обследования результаты были получены не у всех детей ввиду наличия технических артефактов.

Таблица 2. Частота встречаемости аллелей в локусе *DQA1* у глубоконедоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией и в контроле

Аллель	Дети с БЛД (n = 46)		Контроль (n = 45)		p	OR, 95% ДИ (OR _{min} –OR _{max})
	абс.	%	абс.	%		
0101	13	28,3	9	20,0	0,464	1,548 (0,610–3,929)
0102	10	21,7	14	31,1	0,349	0,625 (0,252–1,550)
0103	16	34,8	19	42,2	0,522	0,735 (0,322–1,681)
0201	9	19,6	8	17,8	1,000	1,118 (0,413–3,028)
0301	12	26,1	15	33,3	0,497	0,713 (0,297–1,713)
0401	1	2,2	1	2,2	1,000	0,978 (0,061–15,633)
0501	22	47,8	13	28,9	0,085	2,211 (0,957–5,109)

Примечание: расхождение в числе наблюдений объясняется тем, что при проведении молекулярно-генетического обследования результаты были получены не у всех детей ввиду наличия технических артефактов.

Таблица 3. Частота встречаемости аллелей в локусе *DQB1* у глубоконедоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией и в контроле

Аллель	Дети с БЛД (n = 49)		Контроль (n = 46)		p	OR, 95% ДИ (OR _{min} –OR _{max})
	абс.	%	абс.	%		
0201	20	40,8	9	19,6	0,028	2,743 (1,138–6,613)
0301	16	32,7	13	28,3	0,663	1,222 (0,524–2,850)
0302	7	14,3	9	19,6	0,588	0,697 (0,248–1,954)
0303	1	2,0	3	6,5	0,351	0,384 (0,069–2,156)
0304	0	0	1	2,2	0,484	0,306 (0,033–2,862)
0305	1	2,0	0	0	1,000	2,876 (0,343–24,105)
0401	3	6,1	1	2,2	0,618	2,283 (0,421–12,368)
0501	10	20,4	15	32,6	0,244	0,540 (0,221–1,321)
0502	4	8,2	3	6,5	1,000	1,229 (0,328–4,609)
0503	1	2,0	2	4,3	0,609	0,551 (0,089–3,400)
0504	0	0	1	2,2	0,484	0,306 (0,033–2,862)
0601	5	10,2	4	8,7	1,000	1,167 (0,349–3,908)
0602	23	46,9	23	50,0	0,838	0,887 (0,403–1,952)

Примечание: расхождение в числе наблюдений объясняется тем, что при проведении молекулярно-генетического обследования результаты были получены не у всех детей ввиду наличия технических артефактов.

DQA1 0501 и *DQB1* 0201, сочетанное присутствие *DRB1* 17 и *DQB1* 0201, *DRB1* 17 и *DQA1* 0501, а также гаплотипа *DRB1-DQA1-DQB1* 01-0101-0501 в генотипе недоношенного новорожденного является фактором риска формирования бронхолегочной дисплазии и может быть использовано в качестве генетического маркера развития изучаемой патологии. Таким образом, на сегодняшний день можно говорить о том, что в формировании неблагоприятного генетического фона, предрас-

полагающего к данной патологии, участвуют гены главного комплекса гистосовместимости. Раннее исследование генов HLA II класса может быть использовано для персонализации подхода к тактике проведения респираторной поддержки, сурфактантной и противовоспалительной терапии, что позволит оптимизировать лечебно-диагностический процесс, минимизировать агрессивные факторы интенсивной терапии и снизить заболеваемость бронхолегочной дисплазией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхолегочная дисплазия у детей : Научно-практическая программа. – М., 2012. – 81 с.
2. Введение в молекулярную медицину : [монография] / В. Л. Ижевская [и др.] ; под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2004. – С. 319–337.
3. Значение генов главного комплекса гистосовместимости на этапе культивирования эмбрионов в программе экстракорпорального оплодотворения / А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова, М. А. Липин, Ж. А. Дюжев, С. Ю. Ратникова // Вестник Иванов-

- ской государственной медицинской академии. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 21–24.
4. Коненков, В. И. Медицинская и экологическая иммуногенетика / В. И. Коненков. – Новосибирск : СО РАМН, 1999. – 250 с.
 5. Овсянников, Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия и ее исходы у детей / Д. Ю. Овсянников, Л. Г. Кузьменко, Е. А. Дегтярева // Лекции по педиатрии / под ред. В. Ф. Демина [и др.]. Т. 5. Болезни органов дыхания. – М. : РГМУ, 2005. – С. 23–51.
 6. Панов, П. В. Перинатальные и иммунологические факторы риска бронхолегочной дисплазии / П. В. Панов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1. – С. 36–40.
 7. Фетисова, И. Н. Полиморфизм генов HLA II класса в семьях с привычной потерей беременности / И. Н. Фетисова, М. Л. Добрынина, Ж. А. Дюжев // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2–3. – С. 323–324.
 8. Фетисова, И. Н. Полиморфизм генов HLA II класса у мужчин с тяжелыми формами патозооспермии / И. Н. Фетисова // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 19, № 2–3. – С. 267.
 9. Хаитов Р. М. Система генов HLA и регуляция иммунного ответа / Р. М. Хаитов, Л. П. Алексеев // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – № 8. – С. 7–16.
 10. Association of a vascular endothelial growth factor polymorphism with the development of bronchopulmonary dysplasia in Japanese premature newborns / K. Fujioka, A. Shibata, T. Yokota, T. Koda, M. Nagasaka, M. Yagi, Y. Takeshima, H. Yamada, K. Iijima, I. Morioka // Sci. Rep. – 2014. – Vol. 4. – P. 4459.
 11. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia / M. H. Manar, M. R. Brown, T. W. Gauthier, L. A. Brown // J. Perinatol. – 2004. – Vol. 24, № 12. – P. 800.
 12. Association of interferon gamma T+874A and interleukin 12 p40 promoter CTCTAA/GC polymorphism with the need for respiratory support and perinatal complications in low birthweight neonates / G. Bokodi, L. Derzbach, I. Bányász, T. Tulassay, B. Vászárhelyi // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2007. – Vol. 92, № 1. – P. F25–29.
 13. GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms as major risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a Chinese Han population / X. Wang, W. Li, W. Liu, B. Cai, T. Cheng, C. Gao, L. Mo, H. Yang, L. Chang // Gene. – 2014. – Vol. 533, № 1. – P. 48–51.
 14. HLA and Bronchopulmonary Dysplasia Susceptibility: A Pilot Study / G. Rocha, E. Proença, A. Areias, F. Freitas, B. Lima, T. Rodrigues, H. Alves, H. Guimarães // Disease Markers. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 199–203.
 15. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia / W. H. Northway, R. B. Moss, K. B. Carlisle [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 93–99.
 16. Structure and function of murine class II major histocompatibility complex genes / R. N. Germain, N. S. Braunstein, M. A. Brown, L. H. Glimcher, R. I. Lechler [et al.] // Mt. Sinai. J. Med. – 1986. – Vol. 53, № 3. – P. 194–201.
 17. Surfactant protein B gene polymorphisms is associated with risk of bronchopulmonary dysplasia in Chinese Han population / S. Zhang, X. Zhang, Q. Li, X. Kong, Y. Zhang, X. Wei, J. Song, Z. Feng // J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 2971–1978.
 18. The Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion polymorphism is not associated with an increased risk of death or bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight infants / K. Yanamandra, J. Loggins, R. J. Baier // BMC Pediatr. – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 26.
 19. Turk Polymorphisms of surfactant protein A genes and the risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // B. Weber, A. Borkhardt, S. Stoll-Becker, I. Reiss, L. Gortner // J. Pediatr. – 2000. – Vol. 42, № 3. – P. 181–185.

GENE POLYMORPHISM OF HLA SYSTEM OF II CLASS IN PREMATURE NEWBORNS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

I. N. Fetisova, T. V. Chasha, S. S. Mezhinsky, S. Yu. Ratnikova, N. S. Fetisov

ABSTRACT Objective – to examine the peculiarities of gene polymorphism of HLA system of II class (DRB1, DQA1, DQB1) in deeply premature newborns with body mass in birth lower than 1500 g with bronchopulmonary dysplasia (BPD) and to determine the general risk factors for this diseases formation.

Material and methods. Complex examination was performed in 97 infants in the Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood; infants with formed BPD were enrolled in the first group (n = 50), infants without BPD (n = 47) were enrolled into the second group. Genome DNA was isolated from lymphocytes of venous blood and epithelial cell of buccal brushings, test of gene of HLA system of II class were performed by classic polymerase chain reaction. **Results.** The increase of prevalence of DRB1 17, DQB1 0201 alleles and combinations of DRB1 17 and DQB1 0201, DRB1 17 and DQB1 0501 were revealed; this fact was allowed to testify to unfavorable additive effect of the above mentioned alleles. There was no combination of DQA1 0301, DQB1 0501 alleles in premature newborns with BPD; in the group of recovered infants it was observed in 13,3% cases; this fact allowed to suggest that this peculiarity might act as genetic factor which could prevent BPD development. The differences between the main and the control groups in the prevalence DRB1-DQA1-DQB1 haplotype were revealed.

Conclusions. The presence of DRB1 17, DQA1 0501 and DQB1 0201 alleles, combined presence of DRB1 17 and DQB1 0201, DRB1 17 and DQB1 0501 also the presence of DRB1-DQA1-DQB1 01-0101-0501 haplotype in the genotype of the preterm infant was proved to be the risk factor for bronchopulmonary dysplasia development and was allowed to be used as the genetic marker for the studied pathology development.

Key words: gene polymorphism, deeply premature infants, bronchopulmonary dysplasia, risk factors, main complex of histocompatibility, genetic factors.