

## ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 618.396-039.41-07:616.155.32

Пестряева Л.А.<sup>1</sup>, Шипицына Е.А.<sup>1</sup>, Гетте И.Ф.<sup>2</sup>, Третьякова Т.Б.<sup>1</sup>, Цывьян П.Б.<sup>1</sup>, Моторнюк Ю.И.<sup>1</sup>

### ГИСТОНОВЫЕ БЕЛКИ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

<sup>1</sup>ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава РФ, 620028, г. Екатеринбург; <sup>2</sup>Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, 620049, г. Екатеринбург, Российская Федерация

*Цель работы:* исследование фракций гистонов в лимфоцитах периферической крови женщин при физиологическом и осложненном течении беременности. Были обследованы 3 группы пациенток (всего 85 человек). Основную группу (I) составили 30 женщин с физиологическим течением беременности, основную группу (II) — женщины с угрозой прерывания беременности (35 человек), контрольную группу (III) — 20 здоровых не беременных женщин. Проведенное исследование выявило значительное повышение содержания гистоновых белков при физиологическом развитии беременности, особенно фракций (H<sub>2</sub>A, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>) и H<sub>2</sub>B по сравнению с контролем. У пациенток II группы содержание общей фракции (H<sub>2</sub>A, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>) гистонов оставалось практически на уровне не беременных женщин и достоверно отличалось от аналогичных показателей I группы. Выявленные изменения, вероятно, необходимы для уменьшения активности лимфоцитов и развития толерантности к тканям плода.

**Ключевые слова:** гистоновые белки; лимфоциты; беременность; невынашивание.

**Для цитирования:** Пестряева Л.А., Шипицына Е.А., Гетте И.Ф., Третьякова Т.Б., Цывьян П.Б., Моторнюк Ю.И.

Гистоновые белки лейкоцитов крови при невынашивании беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (7): 419-422

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-7-419-422

Pestriayeva L.A.<sup>1</sup>, Shipitsina E.A.<sup>1</sup>, Gette I.F.<sup>2</sup>, Tretiakova T.B.<sup>1</sup>, Tsivian P.B.<sup>1</sup>, Motorniuk Yu.I.<sup>1</sup>

THE HISTONE PROTEINS OF BLOOD LEUKOCYTES UNDER MISCARRIAGE

<sup>1</sup>The Uralskii research institute of maternity and infancy care of Minzdrav of Russia, 620028 Yekaterinburg, Russia; <sup>2</sup>The institute of immunology and physiology of the Uralskii branch of the Russian academy of sciences, 620049 Yekaterinburg, Russia

*Purpose of study.* To analyze fractions of histones in lymphocytes of peripheral blood of women under physiological and complicated course of pregnancy. Three groups of female patients were examined (85 persons in all). The main group (I) included 30 women with physiological course of pregnancy; the main group (II) included women with threat of miscarriage (35 persons); control group (III) consisted of 20 healthy and without pregnancy women. The study established significant increasing of content of histone proteins under physiological development of pregnancy, especially fractions (H<sub>2</sub>A, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>) and H<sub>2</sub>B as compared with control. In female patients from group II content of total histone fraction (H<sub>2</sub>A, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>) remained at the level of women without pregnancy and reliably differed from similar indices of group I. The established alterations possibly are necessary for decreasing of activity of lymphocytes and development of tolerance to tissues of fetus.

**Key words:** histone proteins; lymphocytes; pregnancy; miscarriage

**For citation:** Pestriayeva L.A., Shipitsina E.A., Gette I.F., Tretiakova T.B., Tsivian P.B., Motorniuk Yu.I. The histone proteins of blood leukocytes under miscarriage. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (7): 419-422 (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-7-419-422

**For correspondence:** Pestriayeva L.A., candidate of biological sciences, head of research department of biochemical research methods. e-mail: vpestryaeva@yandex.ru

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Financing.** The study had no sponsor support.

Received 12.12.2015  
Accepted 15.01.2016

**Введение.** Актуальность работы определяется высокой частотой встречаемости патологии невынашивания беременности, которая, по данным разных авторов, составляет от 15 до 25% от общего числа беременностей и приводит к демографическим потерям — в России происходит ежегод-

но до 170 000 самопроизвольных выкидышей, практически теряется каждая пятая беременность [1—4]. Невынашивание беременности является многофакторным заболеванием. У большинства пациенток имеет место сочетание одновременно нескольких причин, которые подразделяют на генетические, эндокринные, анатомические, иммунные, микробиологические, факторы внешней среды. Генетические аномалии встречаются приблизительно в 5—13% неблагоприятных исходов беременности [5]. Свыше 40% случаев невынашивания связаны с инфекцией. Действие микроорганизмов на

**Для корреспонденции:** Пестряева Людмила Анатольевна, канд. биол. наук, рук. науч. отд-ния биохимических методов исследования НИИ охраны материнства и детства Минздрава РФ; e-mail: pestriayeva1@yandex.ru

эндометрий и их проникновение через плаценту к плоду из материнской крови обуславливает воспалительный генез невынашивания беременности.

Заболевания аутоиммунной природы (системная красная волчанка, инсулинозависимый сахарный диабет и др.) сопровождаются постоянной продукцией аутоантител, действие которых может иметь неблагоприятные последствия для эмбриогенеза [6, 7]. При аутоиммунных нарушениях в крови у женщин обнаруживают антинуклеарные, антигистерионные и антифосфолипидные антитела [7, 8]. Известно, что репродуктивные функции зависят также от уровня антител к лютропину, фоллитропину, пролактину, прогестерону [9]. Установлено, что антитела класса IgG обладают регуляторными функциями в отношении роста и дифференцировки плода, следовательно, как избыточная, так и недостаточная их продукция может стать причиной невынашивания и нарушения развития плода [10].

Таким образом, причиной почти половины случаев невынашивания беременности является нарушение действия иммунных факторов. Изменения гуморального и клеточного иммунитета при невынашивании можно обнаружить в периферической крови: увеличение функциональной активности нейтрофилов, количества белков острой фазы (СРБ, металлопротеиназ), провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, IL8, IFN $\gamma$ ) [11].

Следует отметить, что даже при наличии какой-либо из перечисленных причин беременность прерывается далеко не у всех, невынашивание беременности проявляется индивидуально.

В то же время после проведенного курса лечения и удаления возбудителя инфекционного заболевания или устранения другой причины, способной вызвать невынашивание, может сохраняться сенсibilизация и агрессия иммунной системы матери в отношении клеток плаценты, эндометрия (аутоиммунные нарушения) или клеток плода (аллоиммунные нарушения). По мнению ряда авторов, причиной нарушения развития беременности и формирования эмбриона в 90% случаев следует считать дисбаланс в эпигенетической регуляции деятельности иммунокомпетентных клеток [8, 12, 13]. В основе эпигенетического действия на иммунокомпетентные клетки может быть ускоренное ацетилирование, фосфорилирование или замедленное метилирование гистоновых белков с последующим их отхождением от генов, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов, что приводит к стойкой экспрессии соответствующих генов [14—16]. В этом случае синтез провоспалительных цитокинов макрофагами и лимфоцитами и аутоиммунная или аллоиммунная агрессия могут продолжаться в отсутствие возбудителя инфекции или прекращения действия фактора, вызвавшего сенсibilизацию иммунной системы.

Кроме того, существует феномен эпигенетического иммунного импринтинга, когда эпигенетически запрограммированная избыточная продукция антител у матери может вызвать пренатальное программирование иммунной системы ребенка на повышенную продукцию тех же антител [12, 17]. Различный характер модификации гистоновых белков в мужских и женских половых клетках объясняет существование материнского или отцовского импринтинга [18], следовательно, избыточная экспрессия некоторых цитокиновых генов может быть унаследована от предыдущих поколений.

Выявленные механизмы эпигенетического программирования могут объяснить нередко встречающиеся в практике случаи бесплодия или невынашивания невыясненного генеза, а определение фракций гистоновых белков может быть дополнительным тестом для установления угрозы прерывания беременности, однако исследований в этой области проводится недостаточно.

Целью нашей работы было исследование фракций гистонов в лимфоцитах периферической крови женщин при физиологическом и осложненном течении беременности (угроза прерывания, регрессирующая беременность).

*Материал и методы.* Для реализации поставленной задачи были обследованы 3 группы пациенток (всего 85 человек).

I основную группу составили пациентки с физиологическим течением беременности в I триместре ( $n = 30$ ).

II основную группу составили пациентки в те же сроки гестации, поступившие на стационарное лечение с угрозой прерывания, с регрессирующей беременностью ( $n = 35$ ) и беременность которых прервалась, несмотря на проводимую сохраняющую терапию.

Контрольная группа — здоровые не беременные женщины ( $n = 20$ ).

Критерием исключения пациенток из исследования являлась тяжелая соматическая патология.

Способ взятия материала — проспективное когортное сравнительное исследование.

Всем пациенткам были выполнены общие клинико-лабораторные исследования с целью исключения острых вирусных и бактериальных заболеваний. Проанализирован соматический и акушерский анамнез женщин, проведена оценка менструальной и репродуктивной функций. Возраст пациенток всех исследуемых групп был сопоставимым и составил (ujls):  $28,22 \pm 2,22$  — в I основной группе,  $29,36 \pm 1,81$  — во II основной группе,  $28,52 \pm 1,08$  — в контрольной группе. Исследования у беременных женщин были выполнены в сроке  $7,42 \pm 0,4$  нед в I основной группе (направлены из женской консультации),  $8,22 \pm 0,52$  нед во II основной группе (при поступлении на стационарное лечение в клинику института). Группы не отличались по частоте выявления неблагоприятных социально-бытовых факторов и экстрагенитальной патологии. У всех обследованных лиц получено информированное согласие на проведение исследования.

Венозную кровь забирали из локтевой вены в вакуумную пробирку с гепаринатом лития. Лимфоциты из крови выделяли с помощью градиента фикоoll-верографина [19]. Концентрацию клеток определяли в камере Горяева и доводили при необходимости до 6 млн/мл. Содержание гистоновых белков определяли кислотно-спиртовым методом Маркушевой Л.И. и соавт. [20].

Метод основан на различной растворимости основных фракций гистонов. К 1 мл суспензии лимфоцитов крови, содержащей 6 млн клеток, добавляли 3 мл 0,14 М соляной кислоты, перемешивали и оставляли при  $0-4^{\circ}\text{C}$  на 30 мин, а затем центрифугировали 15 мин при 1100 г. Надосадок отбрасывали. К осадку при перемешивании добавляли 2 мл 5% хлорной кислоты и оставляли на 1 ч при температуре  $0-4^{\circ}\text{C}$ , после чего центрифугировали 30 мин при 1100 г. Надосадочную жидкость сливали в пробирку. К осадку добавляли 2 мл спиртового реактива (60 мл 95% спирта, 12 мл дистиллированной воды, 1 мл концентрированной соляной кислоты), тщательно перемешивали и оставляли при температуре  $0-4^{\circ}\text{C}$  не менее, чем на 18 ч, после чего центрифугировали 15 мин при 1100 г. Надосадочную жидкость сливали в пробирку. Раствор содержал смесь H<sub>1</sub>A-, H<sub>3</sub>-, H<sub>4</sub>-фракций гистонов. К осадку добавляли 2 мл 0,25 М соляной кислоты, перемешивали и оставляли на 15 мин при температуре  $0-4^{\circ}\text{C}$ , а затем центрифугировали 15 мин при 1100 г. Надосадочную жидкость сливали в пробирку. Раствор содержал H<sub>2</sub>B-фракцию гистонов. Для полноты извлечения фракций все экстракции повторяли дважды (2-ю экстракцию проводили сразу же после 1-й без предварительного отстаивания). Соответствующие надосадки объединяли.

Количество белка в каждой фракции гистонов определяли по оптической плотности, измеренной при 260 нм и 280 нм и соответствующих расчетов с помощью встроенной программы DNA/Protein Analyse на спектрофотометре Spekol 1300 (Analytik Jena AG). Измерение оптической плотности на спектрофотометре Spekol 1300 позволяет получить готовый результат концентрации показателя в мкг/мл.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ «Statistica for Windows 7.0». Количественные признаки тестированы на соответствие их нормальному распределению критерием Колмогорова—Смирнова. Описание выборок производили с помощью подсчета медианы (Me), выявляли средние значения признака (M), среднеквадратичное отклонение (SD); достоверность различий определяли по *t*-критерию Стьюдента. Различия средних значений считали достоверным при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Результаты проведенного исследования (см. таблицу) показывают, что у здоровых не беременных женщин в лимфоцитах периферической крови преобладают гистоновые белки, относящиеся к H<sub>1</sub>-фракции (лизинсодержащие гистоны) — 55,63 ± 2,68%. На долю H<sub>2</sub>A-, H<sub>3</sub>-, H<sub>4</sub>-фракции (аргининбогатые белки) приходится 37,35 ± 3,07 и 7,01 ± 1% — H<sub>2</sub>B-гистоны. Отношение H<sub>1</sub>-фракции к H<sub>2</sub>A-, H<sub>3</sub>-, H<sub>4</sub>-фракции составляет 1,49. Общее содержание гистоновых белков составляет 112,89 ± 4,65 мкг/мл.

При физиологическом развитии беременности (I основная группа) уже к 7 нед гестации наблюдается достоверное ( $p < 0,001$ ) изменение абсолютного и относительного содержания гистоновых белков. Абсолютное содержание гистонов увеличивается в 1,7 раза (до 186,46 ± 13,1 мкг/мл), наибольший прирост (более чем в 2 раза) отмечается для (H<sub>2</sub>A-, H<sub>3</sub>-, H<sub>4</sub>-) и H<sub>2</sub>B-фракций, H<sub>1</sub>-фракция увеличилась на 14,3%. Относительное содержание белков H<sub>1</sub>-фракции (лизинсодержащие гистоны) снижается практически в 1,5 раза и составляет 38,18 ± 2,37%, количество аргининбогатых (H<sub>2</sub>A-, H<sub>3</sub>-, H<sub>4</sub>-) гистонов повышается в 1,4 раза (до 52,78 ± 2,05%). Отношение H<sub>1</sub>-фракции к (H<sub>2</sub>A-, H<sub>3</sub>-, H<sub>4</sub>-) составляет 0,72 (у не беременных было 1,49). Относительное содержание H<sub>2</sub>B-фракции при этом достоверно не изменяется и составляет 9,04 ± 1,6%.

При неблагоприятном развитии беременности (II основная группа) также отмечается повышение абсолютного содержания гистоновых белков (до 140,34 ± 6,41 мкг/мл), однако менее выраженное (всего в 1,2 раза), при этом увеличиваются не все фракции. Нет достоверного абсолютного повышения H<sub>1</sub>-фракции (лизинсодержащей). Аргининбогатая (H<sub>2</sub>A-, H<sub>3</sub>-, H<sub>4</sub>-) фракция увеличилась всего на 28,7% (а не в 2,2 раза, как в I группе). Однако в 3,5 раза увеличилась H<sub>2</sub>B-фракция, чего не наблюдалось при физиологическом течении гестационного процесса.

Относительное изменение спектра гистоновых белков (по сравнению с не беременными) заключается в снижении H<sub>1</sub>-фракции (до 39,4 ± 1,79%,  $p < 0,001$  по отношению к контролю), однако содержание фракции (H<sub>2</sub>A-, H<sub>3</sub>-, H<sub>4</sub>-) гистонов остается практически на уровне не беременных женщин — 42,67 ± 2,72% и достоверно отличается от аналогичных показателей в I основной группе ( $p < 0,01$ ). Наиболее значимым является достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение H<sub>2</sub>B-фракции как по отношению к контролю, так и к I основной группе (до 17,92 ± 1,93%, прирост в 2,5 раза по сравнению с контролем).

**Выводы.** Таким образом, проведенные исследования выявили существенные изменения метаболических процессов, протекающих в лимфоцитах при физиологическом развитии беременности, которые проявляются в значительном (в 1,7 раза) увеличении содержания гистоновых белков. Особенно

**Содержание гистонов в лимфоцитах у здоровых не беременных женщин, при физиологически протекающей беременности и с угрозой прерывания, регрессирующей беременностью в I триместре, ( $X \pm m$ )**

Показатель	Контрольная группа III ( $n = 20$ ) (не беременные)	Основная группа I (физиологическая беременность) ( $n = 30$ )	Основная группа II (угроза прерывания, регресс) ( $n = 35$ )
H <sub>1</sub> -фракция гистонов, % (мкг/мл)	55,63 ± 2,68 (58,85 ± 6,02)	38,18 ± 2,37 <sup>1</sup> (67,27 ± 10,19)	39,40 ± 1,79 <sup>1</sup> (55,80 ± 7,37)
H <sub>2</sub> A-, H <sub>3</sub> -, H <sub>4</sub> -фракция гистонов, % (мкг/мл)	37,35 ± 3,07 (47,15 ± 6,81)	52,78 ± 2,05 <sup>1</sup> (102,28 ± 24,88)	42,67 ± 2,72 <sup>3</sup> (60,69 ± 8,10)
H <sub>2</sub> B-фракция гистонов, % (мкг/мл)	7,01 ± 1,00 (6,89 ± 1,11)	9,04 ± 1,60 (16,91 ± 4,25)	17,92 ± 1,93 <sup>1,2</sup> (23,85 ± 3,86)
Общее содержание белка, мкг/мл	112,89 ± 4,65	186,46 ± 13,1	140,34 ± 6,41
H <sub>1</sub> - / (H <sub>2</sub> A-, H <sub>3</sub> -, H <sub>4</sub> -)	1,49	0,72	0,92

Примечание: <sup>1</sup> —  $p < 0,001$  относительно не беременных; <sup>2</sup> —  $p < 0,001$  относительно беременных контрольной группы; <sup>3</sup> —  $p < 0,01$  относительно беременных контрольной группы.

выражен прирост (H<sub>2</sub>A-, H<sub>3</sub>-, H<sub>4</sub>-) и H<sub>2</sub>B-фракций — в 2,2 и 2,4 раза соответственно. Повышенное количество гистонов этих фракций, загрудняющих взаимодействие факторов транскрипции с ДНК, можно расценивать как «молчание» соответствующих генов, что необходимо для уменьшения активности лимфоцитов и развития толерантности к тканям плода.

При регрессирующей беременности в отличие от нормально протекающей беременности прирост общего количества гистоновых белков выражен в меньшей степени (в 1,2 раза), при этом H<sub>2</sub>A-, H<sub>3</sub>-, H<sub>4</sub>-фракция увеличилась всего на 28,7%, и резко (в 3,5 раза!) выросло содержание белков H<sub>2</sub>B-фракции. Полученные данные могут быть использованы в разработке новых лабораторных способов прогноза риска прерывания беременности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 4—7, 9—10, 13—18)  
см. REFERENCES

- Макаров О.В., Козлов П.В., Николаев Н.Н., Луценко Н.Н., Руденко А.В. Пути улучшения показателей перинатальной заболеваемости и смертности при недоношенной беременности. *Российский медицинский журнал*. 2007; (2): 3—6.
- Никитина Л.А., Демидова Е.М., Садекова О.Ю., Азарова О.Ю., Бочков В.Н., Самоходская Л.М. Роль генетических полиморфизмов C677T метилентетрагидрофолатредуктазы, P1A1/PIA2 гликопротеина IIIa, 4G/5G ингибитора активатора плазминогена I-го типа и R353Q VII фактора в формировании невынашивания беременности. *Проблемы репродукции*. 2007; (6): 83—9.
- Радзинский В.Е., Миронов А.В., Запертова Е.Ю. Прогнозы лечения невынашивания беременности в I триместре прогестагенами. *Гинекология*. 2006; 8(4): 15—9.
- Сухих Г.Т., Ванько Л.В. *Иммунология беременности*. М.: РАМН; 2003.
- Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С., Трофимов Д.Ю., Муллабаева С.М., Донников А.Е. и др. Состояние локального иммунитета при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе. *Акушерство и гинекология*. 2011; (1): 52—6.

12. Поletaev A.B. *Иммунофизиология и иммунопатология*. М.: МИА; 2008.
19. Бейум А. *Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика*. Перевод с английского. М.: Медицина; 1980.
20. Маркушева Л.И., Савина М.И., Тогузов Р.Т., Решина В.М. Ядерные белки хроматина в оценке эффективности лечения больных псориазом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2000; (7): 18—20.

Поступила 12.12.15

## REFERENCES

1. Makarov O.V., Kozlov P.V., Nikolaev N.N., Lutsenko N.N., Rudenko A.V. Ways to improve perinatal morbidity and mortality in preterm pregnancy. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; (2): 3—6. (in Russian)
2. Nikitina L.A., Demidova E.M., Sadekova O.Yu., Azarova O.Yu., Bochkov V.N., Samokhodskaya L.M. The role of genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase C677T, PIA1/PIA2 glycoprotein IIIa, 4G/5G plasminogen activator inhibitor type 1 and R353Q VII factor in the formation of miscarriage. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2007; (6): 83—9. (in Russian)
3. Radzinskiy V.E., Mironov A.V., Zapertova E.Yu. Forecasts treatment of miscarriage in I trimester progestogens. *Ginekologiya*. 2006; 8(4): 15—9. (in Russian)
4. Hoesli I.M., Walter-Gobel I., Tercanli S., Holzgreve W. Spontaneous fetal loss rates in a non-selected population. *Am. J. Med. Genet*. 2001; 100(2): 106—9.
5. Osipenko L. *System Dynamics in Early Health Technology Assessment: Prenatal Screening Technology*: Diss. Hoboken; 2005.
6. Hoek A., Schoemaker J., Drexhage H.A. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr. Rev*. 1997; 18(1): 107—35.
7. Gleicher N., Pratt D., Dudkiewicz A. What do we really know about autoantibody abnormalities and reproductive infertility? *Contracept. Fertil. Sex*. 1995; 23: 239—54.
8. Sukhikh G.T., Van'ko L.V. *Immunology of Pregnancy [Immunologiya beremennosti]*. Moscow: RAMN; 2003. (in Russian)
9. Talwar G.P. Fertility regulating and immunotherapeutic vaccines reaching human trials stage. *Hum. Reprod. Update*. 1997; 3(4): 301—10.
10. Poletaev A., Osipenko L. General network of natural autoantibodies as Immunological Homunculus (Immunculus). *Autoimmun. Rev*. 2003; 2(5): 264—71.
11. Burmenskaya O.V., Bayramova G.R., Nepsha O.S., Trofimov D.Yu., Mullabaeva C.M., Donnikov A.E. et al. State of local immunity in chronic recurrent vulvovaginal candidiasis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; (1): 52—6. (in Russian)
12. Poletaev A.B. *Immunophysiology and Immunopathology [Immunofiziologiya i immunopatologiya]*. Moscow: MIA; 2008. (in Russian)
13. Radhupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol. Today*. 1997; 18(10): 478—51.
14. Bu P., Evrard Y.A., Lozano G., Dent S.Y. Loss of Gcn5 acetyltransferase activity leads to neural tube closure defects and exencephaly in mouse embryos. *Mol. Cell Biol*. 2007; 27(9): 3405—16.
15. Bi Y., Lv Z., Wang Y., Hai T., Huo R., Zhou Z. et al. WDR82, a key epigenetics-related factor, plays a crucial role in normal early embryonic development in mice. *Biol. Reprod*. 2011; 84(4): 756—64.
16. Zha S., Sekiguchi J., Brush J.W., Bassing C.H., Alt F.W. Complementary functions of ATM and H2AX in development and suppression of genomic instability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008; 105(27): 9302—6.
17. Lemke H., Lange H. Is there a maternally induced immunological imprinting phase a la Konrad Lorenz. *Scand. J. Immunol*. 1999; 50: 348—54.
18. Ciccone D.N., Su H., Hevi S., Gay F., Lei H., Bajko J. et al. KDM1B is a histone H3K4 demethylase required to establish maternal genomic imprints. *Nature*. 2009; 461(7262): 415—8.
19. Beyum A. *Lymphocytes: Isolation, Fractionation and Characterization*. Baltimore; 1976.
20. Markusheva L.I., Savina M.I., Toguzov R.T., Reshina V.M. Nuclear chromatin proteins in evaluating the effectiveness of treatment of patients with psoriasis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2000; (7): 18—20. (in Russian)

Received 12.12.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.38:615.361.4-013.3:575.08

Логинова М.А.<sup>1,2</sup>, Парамонов И.В.<sup>2</sup>, Хальзов К.В.<sup>3</sup>, Моор Ю.В.<sup>3</sup>

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, ПРОЖИВАЮЩИХ В НОВОСИБИРСКЕ

<sup>1</sup>ФГБУ РМНПЦ «Росплазма» ФМБА России, 610002, г. Киров; <sup>2</sup>ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России, 610027, г. Киров; <sup>3</sup>ГБУЗ НСО «Новосибирский центр крови», 630054, г. Новосибирск, Российская Федерация

Проведено HLA-типирование 200 потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих в Новосибирске, по локусам (HLA)-A, -B, -C, -DRB1. В ходе проведенных исследований в изучаемой популяции выявлены два новых аллеля, которые ранее не были зарегистрированы международным Комитетом по номенклатуре факторов HLA-системы ВОЗ. При изучении частот распределения HLA-аллелей и гаплотипов выявлено 16 аллельных вариантов локуса HLA-A, 24 — HLA-B, 13 — HLA-C, 13 — HLA-DRB1. Частотой встречаемости более 10% обладают следующие аллельные варианты: HLA-A\*02 (29,25%), 01 (14%), 03 (13,5%), 24 (10,75%), HLA-B\*35 (12,25%), 07 (12%), HLA-C\*07 (29,75%), 06 (13%), 04 (12,5%), 12 (11,5%), 03 (10,75%), HLA-DRB1\*13 (15,25%), 07 (13,75%), 01 (13%), 11 (12,75%), 15 (12,75%), 04 (10,5%). С использованием программного обеспечения Arlequin v.3.1 было выявлено 239 возможных гаплотипов HLA-A-B-C-DRB1. Наиболее часто встречающимися оказались гаплотипы A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03, A\*02-B\*13-C\*06-DRB1\*07, A\*03-B\*35-C\*04-DRB1\*01 с частотами встречаемости 4,5; 2,75 и 2,75% соответственно. Распределение аллелей и анализ гаплотипов позволили сравнить изученную популяцию с другими российскими популяциями.

Ключевые слова: человеческие лейкоцитарные антигены; аллели; гаплотипы; частота встречаемости; новые аллели.

Для цитирования: Логинова М.А., Парамонов И.В., Хальзов К.В., Моор Ю.В. Генетические особенности доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих в Новосибирске. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(7):422-428

Для корреспонденции: Логинова Мария Александровна, канд. биол. наук, нач. отд. донорства гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ РМНПЦ «Росплазма» ФМБА России, 610002, Киров, e-mail: loginova-ma@rosplasma.ru