УДК 618.39-021.3, 618.177-089.888.11

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПОВ HLA У МУЖЧИН В БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ

Е.К. Лейхнер, О.В. Маркина, Т.В. Узлова
Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск

Роль HLA-системы в процессах имплантации и отторжения эмбриона продолжает активно исследоваться. При сравнительном анализе распространенности антигенов HLA в изучаемой группе и контрольной получено достоверное повышение частоты определенных аллелей, что свидетельствует о роли этих аллелей в формировании иммунного ответа при имплантации и сохранении беременности.

Ключевые слова: главный комплекс гистосовместимости, имплантация эмбриона, лимфоцитоиммунотерапия, первичное бесплодие, система человеческих лимфоцитарных антигенов, экстракорпоральное оплодотворение.

Проблема ранних потерь беременности и ее ненаступления в течение многих лет остается актуальной. Процент бездетных браков в Российской Федерации на протяжении последних лет только увеличивается. Частота привычного невынашивания беременности составляет 3–5 %, причем риск потери желанной беременности возрастает с увеличением числа неудач и достигает 38 % после двух предшествующих выкидышей [7]. Эффективность же экстракорпорального оплодотворения не превышает 30 %.

Иммунологическое бесплодие в большинстве случаев обусловлено отторжением зиготы/плода как аллотрансплантанта, чужеродного для матери вследствие экспрессии отцовских антигенов (АГ) и нарушения процессов блокирования киллерной активности клеток эндометрия. Факторами, повышающими риск ранних потерь беременности, неудач имплантации при ЭКО и так называемого необъяснимого бесплодия считаются – совместимость супругов более чем по 3 антигенам системы HLA, исследователи полагают, что определенные гены и гаплотипы у женщин и мужчин, могут ассоциироваться с нарушениями имплантации [1–3, 7, 8].

Однако литературные данные, описывающие особенности фенотипов HLA у мужчин в бездетном браке немногочисленны и разноречивы [1, 2].

Цель исследования: изучение особенностей фенотипов по HLA-антигенам II класса и распределения различных аллелей у мужчин русской национальности в парах с иммунологическим бесплодием и выявление генов, предрасполагающих к репродуктивным потерям как в процессах естественного оплодотворения, так и при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ).

Материалы и методы исследования. Фенотип HLA оценивали у 75 мужчин русской национальности в парах с диагнозом «бесплодие» и HLA-совпадениями между супругами по 2 и более антигенам. Все мужчины имели нормальный кариотип. Группу контроля составили 207 человек – доноров русской национальности, протипированных на ОГУП «Челябинская областная станция переливания крови».

Иммунологическое типирование антигенов I класса A, B проводили в стандартном лимфоцитотоксическом тесте с использованием сывороток Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови. Типирование антигенов HLA II класса проводилось методом полимеразной цепной реакции с использованием реактивов фирмы Protrans SSP “low resolution”.

Совпадения по 2 антигенам обнаружены у 10,2 % исследуемых пар, по 3 АГ – у 36,2 %, 4 АГ – 26,1 %, 5 АГ – 17,5 %, 6 и более АГ – 10 %.

Результаты исследования оценивали с помощью статистических параметрических методов – критерий хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йетса при количестве наблюдений в группе менее 10, точный критерий Фишера для малых величин.

Результаты исследования. Проведенный нами анализ частоты встречаемости антигенов у мужчин в основной группе и контроле показал – достоверное увеличение частоты встречаемости аллеля DRB1*5 по сравнению с контрольной группой (табл. 1)

Для аллелей DQA1, DQB1 достоверной разницы не получено (табл. 2, 3).

При сравнении антигенного состава I класса в группе с бесплодием обнаружено достоверное снижение частоты встречаемости гена A*02 при повышении частоты встречаемости генов A*23, 24 (p менее 0,05). При сравнительном анализе антигенов группы B выявлена положительная корреляция для B*35, B*39, B*44 и отрицательная корреляция для B*15, B*27,B*49 и B*51 (табл. 4). По данным литературы наличие в фенотипе антигенов HLA A*24 и B*35 резко повышает риск появления олигоастенотератозооспермии у мужчин [1].

Таблица 1

Специ-фичность	Positiv	Negativ	% общий	pf	gf	Gomosigot	Контроль	Positiv	Negativ
DRB1*1	22	53	29,33 %	0,2933	0,1533	1	28,05 %	59	148
DRB1*3	13	62	17,33 %	0,1733	0,8667		18,36 %	38	169
DRB1*4	12	63	16,00 %	0,16	0,8667	1	19,81 %	41	166
DRB1*7	20	55	26,67 %	0,2667	0,1533	3	26,57 %	55	152
DRB1*8	3	72	4,00 %	0,04	0,02		7,73 %	16	191
DRB1*9	1	74	1,33 %	0,0133	0,00667		2,90 %	6	201
DRB1*10	1	74	1,33 %	0,0133	0,00667		3,38 %	7	200
DRB1*5** (11, 12)	23	52	30,67 %	0,3067	0,16	1	20,77 %	43	164
DRB1*6 (13, 14)	17	58	22,67 %	0,2267	0,1133		27,53 %	57	150
DRB1*2 (15,16)	27	48	36,00 %	0,36	0,1867	1	35,26 %	73	134

Таблица 2

Специфич-ность	Positiv	Negativ	% общий	pf	gf	Gomosigot	Контроль
DQA1*101	26	49	34,67 %	0,3467	0,18	1	34,30 %
DQA1*102	26	49	34,67 %	0,3467	0,18	1	32,37 %
DQA1*103	14	61	18,67 %	0,1867	0,0933		18,84 %
DQA1*201	20	55	26,67 %	0,2667	0,1467	2	26,09 %
DQA1*301	14	61	18,67 %	0,1867	0,1	1	23,19 %
DQA1*401	3	72	4,00 %	0,04	0,02		6,28 %
DQA1*501	37	38	49,33 %	0,4933	0,26	2	43,96 %
DQA1*601			0				0,48 %

Таблица 3

Специфич-ность	Positiv	Negativ	% общий	pf	gf	Gomosigot	Контроль
DQB1**0201	26	49	34,67 %	0,3467	0,1867	3	36,71 %
DQB1**0301	25	50	33,33 %	0,333	0,1733	1	33,33 %
DQB1**0302	13	62	17,33 %	0,1733	0,0933	1	14,49 %
DQB1**0303	7	68	9,33 %	0,0933	0,0467		8,70 %
DQB1**0402	2	73	2,67 %	0,0267	0,0133		
DQB1**0401	1	74	1,33 %	0,0133	0,0067		5,80 %
DQB1**0501	23	52	30,67 %	0,3067	0,16	1	32,37 %
DQB1**0502	6	69	8,00 %	0,08	0,06		8,21 %
DQB1**0503	4	71	5,33 %	0,0533	0,027		2,90 %
DQB1**06**	33	42	44,00 %	0,44	0,22	1	42,99 %

Таблица 4

Специфич-ность	Positiv	Negativ	%	Control, positiv	Control, negativ	%
A*02**	21	39	35 %	107	100	51,69 %
A*23	6	54	10 %	0	0	
A*24	12	48	20 %	0	0	
B*15**	4	56	6,66 %	32	175	15,46 %
B*27*	2	58	3,33 %	20	187	9,66 %
B*35**	20	40	33,33 %	36	171	17,39 %
B*39*	6	54	10 %	10	197	4,83 %
B*44*	9	51	15,00 %	46	161	22,22 %
B*49*	3	57	5,00 %	1	206	0,48 %
B*51**	2	58	3,33 %	18	189	8,70 %

* $p > 0,01$ ** $p > 0,005$

Выводы

При сравнительном анализе распространенности антигенов HLA в группах мужчин из пар с диагнозом «бесплодие» и контрольной получено:

1) достоверное повышение частоты встречаемости аллеля HLA II класса DRB1*5;

2) достоверное повышение частоты встречаемости аллелей HLA I класса A* 23,24, B*35 в 2 раза, *39 – в 1,5 раза, снижение частоты встречаемости аллелей B*44, *51 – в 2 раза.

Повышение частоты данных антигенов может свидетельствовать об их неблагоприятном влиянии на процессы зачатия, имплантации и сохранения беременности. Также наличие вышеуказанных генов I класса в фенотипе мужчины может снижать вероятность оплодотворения in vivo из-за развития олигоастенозооспермии у партнера.

Литература

1. Глинкина, Ж.И. Роль системы HLA в репродуктивных процессах / Ж.И. Глинкина // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 46–49.

2. Исследование роли HLA-DRB1 генов при невынашивании беременности неясного генеза / М.Н. Болдырева, Р.М. Хаитов, О.Б. Барцева и др. // Иммунология. – 2004. – Т. 25, № 1. – С. 4–8.

3. Сидельникова, В.М. Спорные вопросы диагностики и терапии привычных выкидышей, обусловленных иммунологическими нарушениями / В.М. Сидельникова, Н.К. Тетруашвили, Г.Т. Сухих // Материалы II Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2008. – С. 126–127.

4. Шахгюлян, Я.Л. Особенности системы HLA в привычном невынашивании беременности / Я.Л. Шахгюлян, Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова // Материалы I Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2006. – С. 236.

5. Шахгюлян, Я.Л. Роль определенных антигенов и гаплотипов системы HLA, предрасполагающих к привычному невынашиванию беременности / Я.Л. Шахгюлян, Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова // Материалы I Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2006. – С. 236–237.

6. Kallen, C.B. Immune testing in fertility practice: Truth or deception? / C.B. Kallen, A. Arici // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 15(3). – P. 225–231.

7. Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriage / O.B. Christiansen, O. Mathiesen, M. Husth et al. // Act Obstet Gynecol Scand. – 1994. – Vol. 73. – P. 261–268.

8. Stephenson, M. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss / M. Stephenson, W. Kutteh // Clin Obstet Gynecol. – 2007. –Vol. 50(1). – P. 132–145.

Поступила в редакцию 30 ноября 2011 г.