

УДК 577.21:575.113.1(616-053.31:612.017.1):618.3-06

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-121-128

ВЛИЯНИЕ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА НА ГУМОРАЛЬНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В КРОВИ ПУПОВИНЫ НОВОРОЖДЕННЫХ

О.О.Некрасова, Д.А.Гассан

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Введение. Становление иммунной системы плода и новорожденного является сложным многофакторным процессом, в котором одну из ключевых ролей играет наследственность. **Цель.** Изучить влияние однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа на гуморальные и клеточные показатели пуповинной крови новорожденных. **Материалы и методы.** Материалом для исследования являлась венозная кровь из пуповины 80 детей, рожденных на сроке гестации 38-40 недель. Концентрацию общих иммуноглобулинов (Ig) G, M и A определяли в плазме пуповинной крови иммуноферментным анализом. Субпопуляционный состав лимфоцитов оценивали методом проточной цитометрии. Анализ ОНП целевых генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом плавления высокого разрешения (HRM) или асимметричной ПЦР с флуоресцентными зондами (LATE-PCR). **Результаты.** Носительство аллеля G ОНП rs2069837 *IL6* ассоциировалось с более низкой концентрацией общего IgG ($\beta = -1,81$, $p = 0,03$). Минорный аллель G rs4986790 *TLR4* был связан с повышенным уровнем общего IgM в пуповинной крови ($\beta = 0,36$, $p = 0,04$). Аллель C ОНП rs3024498 *IL10* – с увеличением доли общих Т-лимфоцитов ($p = 0,006$) и Т-хелперов ($p = 0,04$) при уменьшении содержания NK-клеток ($p = 0,02$) в пуповинной крови новорожденных. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о возможном вкладе некоторых ОНП генов *IL6*, *TLR4* и *IL10* в изменение гуморальных и клеточных показателей пуповинной крови новорожденных, что обосновывает необходимость дальнейших исследований, направленных на подтверждение выявленных ассоциаций и разработку прогностических моделей оценки иммунного статуса детей из групп риска.

Ключевые слова: новорожденные, однонуклеотидный полиморфизм, иммунитет.

INFLUENCE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF INNATE IMMUNITY AND INFLAMMATORY RESPONSE GENES ON HUMORAL AND CELLULAR IMMUNE PARAMETERS IN UMBILICAL CORD BLOOD OF NEWBORNS

O.O.Nekrasova, D.A.Gassan

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The development of the immune system of the fetus and newborn is a complex, multifactorial process in which heredity plays a key role. **Aim.** To study the influence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes of innate immunity and inflammatory response on humoral and cellular parameters of umbilical cord blood of newborns. **Materials and methods.** The study sample consisted of venous umbilical cord blood from 80 infants born at 38-40 weeks of gestation. Total immunoglobulin (Ig) G, M, and A concentrations in plasma were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. Lymphocyte subpopulation composition was assessed using flow cytometry. **SNP**

Контактная информация

Олеся Олеговна Некрасова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Olesya O. Nekrasova, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Для цитирования:

Некрасова О.О., Гассан Д.А. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа на гуморальные и клеточные показатели в крови пуповины новорожденных // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып. 100. С.121–128. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-121-128

For citation:

Nekrasova O.O., Gassan D.A. Influence of single nucleotide polymorphisms of innate immunity and inflammatory response genes on humoral and cellular immune parameters in umbilical cord blood of newborns. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):121–128 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-121-128

analysis of target genes was determined using polymerase chain reaction (PCR) with high-resolution melting (HRM) analysis or linear-after-the-exponential PCR (LATE-PCR) with fluorescent probes. Results. Carriage of the G allele of *IL6* rs2069837 SNP is associated with a lower concentration of total IgG ($\beta = -1.81$, $p = 0.03$). The minor G allele of *TLR4* rs4986790 is associated with an increased level of total IgM in cord blood ($\beta = 0.36$, $p = 0.04$). The C allele of *IL10* rs3024498 SNP is associated with an increase in the proportion of total T-lymphocytes ($p = 0.006$) and T-helpers ($p = 0.04$) along with a decreased content of NK cells ($p = 0.02$) in the umbilical cord blood of newborns. Conclusions. The obtained data indicate the possible contribution of some SNPs of the *IL6*, *TLR4* and *IL10* genes to changes in humoral and cellular parameters of the umbilical cord blood of newborns, which justifies the need for further research aimed at confirming the identified associations and developing prognostic models for assessing the immune status of children at risk.

Key words: newborns, single nucleotide polymorphism, immunity.

Формирование иммунной системы плода и новорожденного является сложным многофакторным процессом, в котором ключевую роль играет трансплацентарный перенос материнских антител, в первую очередь иммуноглобулина (Ig) G [1, 2]. Этот пассивный механизм защиты критически важен для адаптации ребенка к внеутробным условиям и определяет его устойчивость к инфекционным агентам на протяжении первых месяцев жизни. Помимо гуморального звена, значимым для противоинфекционной защиты является клеточный иммунитет, представленный популяциями Т-, В-лимфоцитов и естественных киллеров (NK-клеток). Субпопуляционный состав лимфоцитов пуповинной крови служит важным маркером зрелости иммунной системы новорожденного и может быть подвержен влиянию внутриутробных инфекций [3, 4].

Известно, что адаптивный и врожденный иммунный ответ являются генетически детерминированными. Важную роль в регуляции иммунного ответа играют паттерн-распознающие рецепторы (в частности, Толл-подобные рецепторы (TLR) 1, TLR4) [5], эффекторные молекулы – маннозосвязывающий лектин 2 (MBL2) и E3-убиквитинлигаза Pellino-1 (PELI1) [6–8], а также про- и противовоспалительные цитокины (интерлейкин (IL) 1 β , IL6, IL10, фактор некроза опухоли (TNF) α , интерферон гамма (IFN γ)) [9]. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в генах, кодирующих указанные белки, способны модифицировать их функциональную активность, влияя на уровень экспрессии и аффинность к лигандам, тем самым меняя силу и направленность иммунного ответа [10–12].

Несмотря на активное изучение генетических полиморфизмов при патологии беременности, комплексных исследований, оценивающих эффект генотипов новорожденных в контексте влияния гуморального иммунитета (уровень IgG, IgM, IgA) и клеточного состава крови крайне мало. Остается невыясненным, какие генетические детерминанты определяют иммунный фенотип доношенных детей, и как носительство минорных аллелей генов цитокинов и рецепторов врожденного иммунитета влияет на показатели иммунного статуса пуповинной крови. Выявление ассоциаций между ОНП генов *TLR1*, *TLR4*, *MBL2*, *PELI1*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNF*, *IFNG* и лабораторными маркерами иммунитета позволит приблизиться к пониманию меха-

низмов, предрасполагающих к нарушению адаптационного потенциала новорожденных.

Цель настоящего исследования – изучить влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа на гуморальные и клеточные показатели пуповинной крови новорожденных.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 80 доношенных новорожденных, родившихся на сроке гестации 38–40 недель, включая 44 (55%) ребенка женского и 36 (45%) мужского пола. Набор материала осуществлялся в период с 2024 г. по 2025 г. на базе родильного отделения Амурского областного перинатального центра ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (г. Благовещенск). Исследование проводилось с учетом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 и 2024 гг. и правил клинической практики в РФ. Работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД, протокол №147-ФТ от 17.10.2023. Все матери обследуемых новорожденных были проинформированы о целях исследования. Получено письменное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: новорожденные от матерей с одноплодной спонтанной беременностью, возраст матери от 18 до 35 лет, информированное согласие на исследование. Критерии исключения: возраст матери младше 18 лет; многоплодная беременность; беременность, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения; наличие у матери обострений хронических неинфекционных заболеваний; хронических неспецифических и специфических заболеваний легких; онкологических заболеваний; иммунодефицитных состояний; инфекций, передающихся половым путем; отказ от исследования.

Медиана массы тела детей при рождении среди всей исследованной выборки составила – 3485 [3147; 3852] г, длины тела – 53 [51; 54] см.

Материал исследования: кровь из вены пуповины сразу после рождения в количестве 2 мл, собранная в вакуумные пробирки, содержащие этилендиаминтет-

рауксусную кислоту (ЭДТА) (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Из забранной цельной крови 300 мкл аликвотировали в 1,5 мл пробирки типа Eppendorf и замораживали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до момента выделения ДНК, 50 мкл цельной крови отбирали для анализа на проточном цитометре, а оставшуюся центрифугировали для получения плазмы (15 минут, 1000 g). Образцы плазмы также собирали в 0,2 мл пробирки, замораживали и хранили при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ до проведения анализов.

С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию общих IgG, IgM, IgA в образцах плазмы пуповинной крови после оттаивания наборами реагентов «Общий IgG-ИФА», «Общий IgM-ИФА» и «Общий IgA-ИФА» (ХЕМА, Россия).

Методом проточной цитометрии оценивали субпопуляционный состав лимфоцитов пуповинной крови новорожденных. Для этого образец крови в объеме 50 мкл окрашивали антителами, меченными флуорохромами (Elabscience, КНР) согласно инструкции производителя по следующей схеме: CD8a (Efluor 780), CD56 (PE), CD16 (PE), CD19 (APC), CD3 (FITC), CD45 (PerCPy5.5), CD4 (PECy7), затем вортиксировали и инкубировали в течение 15 минут при $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. По истечении времени инкубации к образцу добавляли 200 мкл 1X лизирующего буфера (Elabscience, КНР) и инкубировали еще 10 минут при $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем анализировали окрашенные клетки на проточном цитометре SinoCyte (BioSino, КНР). Тактика гейтирования включала в себя следующие этапы: выделяли общий пул лимфоцитов, затем разделяли на CD3⁻ и CD3⁺. Из CD3⁺ выделяли Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺) и цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺). CD3⁻ делили на В-лимфоциты (CD3⁻CD19⁺) и NK-естественные киллеры (CD3⁻CD16⁺CD56⁺).

Для анализа ОНП генов иммунной системы (*TLR1*, *TLR4*, *MBL2*, *PEL11*) и воспалительного ответа (*IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNF*, *IFNG*) использовали ДНК, выделенную согласно протоколу производителя для набора «ДНК-Экстран-1» («Синтол», Россия) из лейкоцитов пуповинной крови новорожденных детей. Полученный раствор ДНК хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до момента использования.

Аmplификацию проводили на аппарате CFX96 Touch (Bio-Rad, США) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом плавления высокого разрешения (HRM) или асимметричной ПЦР с флуоресцентными зондами (LATE-PCR). Смесь ПЦР для HRM-анализа ОНП включала: ДНК-матрицу – 100 нг, 1x ПЦР-буфер с EvaGreen, MgCl_2 – 2,5 mM, dNTP – 0,25 mM, праймеры – по 0,2 мкМ прямого и обратного, Hot Start Taq-полимеразу, ингибированную антителами – 1 ЕД, воду – до 10 мкл («Синтол», Россия). Смесь для LATE-PCR состояла из тех же компонентов, но имела следующие особенности: лимитирующий праймер – 0,02 мкМ, избыточный праймер – 0,5 мкМ, зонд – 0,5 мкМ. Программа амплификации для HRM-анализа

включала предварительную денатурацию (1 цикл при $96\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1,5 мин) и 40 циклов, состоящих из денатурации при $96\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 сек, отжиг/элонгация $Ta\text{ }^{\circ}\text{C}$ (температура, специфическая для каждого ОНП)/12 сек; 1 цикл – финальная элонгация $72\text{ }^{\circ}\text{C}/1$ мин; скорость нагревания и охлаждения $3\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{сек}$; и режим плавления: 1 цикл – предварительная денатурация $96\text{ }^{\circ}\text{C}/1$ мин; 1 цикл – предварительная гибридизация $70\text{ }^{\circ}\text{C}/1$ мин; нагрев от 70 до $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ с шагом $0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ каждые 5 сек. LATE-ПЦР также включала в себя два режима: амплификации: 1 цикл – предварительная денатурация $96\text{ }^{\circ}\text{C}/1,5$ мин; 25 циклов – денатурация $96\text{ }^{\circ}\text{C}/2$ сек, отжиг/элонгация $Ta1$ (температура отжига лимитирующего праймера) $^{\circ}\text{C}/15$ сек; 45 циклов – денатурация $96\text{ }^{\circ}\text{C}/2$ сек, отжиг/элонгация $Ta2$ (температура отжига избыточного праймера) $^{\circ}\text{C}/15$ сек; 1 цикл – финальная элонгация $72\text{ }^{\circ}\text{C}/1$ мин; скорость нагревания и охлаждения $3\text{ }^{\circ}\text{C}$ в сек; и режим плавления: 1 цикл – предварительная денатурация $96\text{ }^{\circ}\text{C}/1$ мин; 1 цикл – предварительная гибридизация $40\text{ }^{\circ}\text{C}/1$ мин; нагрев от 40 до $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ с шагом $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ каждые 10 секунд. Детекция генотипов была произведена путем анализа графиков, отражающих зависимость первой отрицательной производной интенсивности флуоресценции от температуры ($-dF/dT$). Для интерпретации результатов HRM-анализа использовали программное обеспечение Precision Melt Analysis (Bio-Rad, США). Более подробная информация о методе генотипирования представлена в ранее опубликованной нами работе [13]. Полученные в результате исследования данные о частотах генотипов были проверены на соответствие с популяционными данными в открытых источниках, а также на предмет соответствия равновесию Харди-Вайнберга с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica (версия 12.0, США). Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение рассматриваемых параметров было отличным от нормального, для сравнения двух независимых групп по количественным показателям использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, а также метод линейного регрессионного анализа (β) и корреляционный анализ Спирмена (ρ). Значения переменных при распределении, отличном от нормального, представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25-й; 75-й процентиля]. Категориальные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот наблюдений (n, %). Анализ различий между качественными признаками производили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия и статистические взаимосвязи считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для установления генетических детерминант иммунного фенотипа доношенных новорожденных были

определены генотипы 20 ОНП генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа в 80 образцах пуповинной крови: *TLR1* (rs5743551, rs5743618, rs3923647, rs5743610), *TLR4* (rs4986790, rs1927914, rs7037117), *MBL2* (rs11003125, rs7096206, rs1800450), *PEL11* (rs10496105), *IL1B* (rs1143627), *IL6* (rs1800795, rs2069837), *IL10* (rs1800896, rs3024498, rs1554286), *TNF* (rs1800610), *IFNG* (rs2069718, rs1861493). Практически все частоты аллельных вариантов исследованных ОНП соответствовали ожидаемым и находились в равновесии Харди-Вайнберга, за исключением rs7096206 *MBL2* ($p = 0,01$), что, вероятнее всего, связано с малым размером выборки.

При сравнительном анализе уровней иммуноглобулинов в плазме пуповинной крови новорожденных была выявлена статистически значимая взаимосвязь между содержанием общего IgG и ОНП rs2069837 гена *IL6*. У носителей генотипа AA уровень IgG был достоверно выше (20,78 [19,36; 22,9] г/л), чем у носителей генотипа AG (19,18 [18,2; 20,19] г/л, $p = 0,03$). Генотип GG не был обнаружен в выборке ввиду редкой встречаемости в европейской популяции. Эта ассоциация подтверждается результатами регрессионного анализа: в аддитивной модели линейной регрессии аллель G был ассоциирован со снижением общего IgG ($\beta = -1,81$, $p = 0,03$).

Биологическая правдоподобность найденной ассоциации генотипа rs2069837 *IL6* и уровня IgG опирается на роль IL6 в поддержке иммунного ответа: IL6 усиливает Т-клеточные программы помощи В-клеткам и способствует продукции антител опосредованно через индукцию IL-21 у CD4⁺ Т-клеток, что важно для дифференцировки антителопродуцирующих клеток [14]. Кроме того, IL6 функционально связан с регуляцией программ иммунной защиты со стороны слизистых оболочек организма и индукции синтеза и секреции IgA в кооперации с другими сигналами [15]. Одновременно следует учитывать, что основной вклад в содержание IgG пуповинной крови вносит трансплацентарный перенос материнских IgG, реализуемый преимущественно через FcRn-зависимый транспорт. Следовательно, ассоциация rs2069837 с показателями IgG может отражать различия в составе материнского пула и иммунном статусе беременной. Это определяет не только качество транзитных антител, но и продуктивность плацентарного захвата через IL6-зависимые пути, чувствительные к перенасыщению транспорта и конкуренции субклассов [16, 17]. Несмотря на интронную локализацию, rs2069837 имеет регуляторное влияние: описаны аллель-специфические эффекты через хроматиновое взаимодействие и рекрутирование комплекса фактора усиления миоцитов-2 и гистондеацетилазы (MEF2–HDAC) с влиянием на экспрессию иммунорегуляторных генов и соответствующих белков (в частности, гликопротеина В, ассоциированного с немеланомной меланомой), в том числе и самого IL6 [18, 19].

При анализе методом линейной регрессии была выявлена статистически значимая ассоциация между носительством минорного аллеля G ОНП rs4986790 *TLR4* и повышенным уровнем общего IgM в пуповинной крови ($\beta = 0,36$, $p = 0,04$). Медианное значение общего IgM у детей с генотипом AG – 0,56 [0,0; 0,63] г/л, с AA – 0,0 [0,0; 0,53] г/л ($p = 0,14$).

Была найдена потенциальная генетическая связь в аддитивной модели наследования между минорными аллелями двух ОНП – rs2069837 *IL6* и rs4986790 *TLR4* и повышенным уровнем IgA, но статистическая значимость данной связи не выявлена ($\beta = 0,4$, $p = 0,06 > 0,05$). Результат интересен как гипотеза, но требует проверки.

Полиморфизм rs4986790 (Asp299Gly) гена *TLR4*, ассоциированный в нашей работе с повышенным уровнем общего IgM в пуповинной крови, представляет особый интерес. Замена аспарагиновой кислоты на глицин в эктодомене TLR4 приводит к снижению распознавания липополисахаридов и ослаблению последующего провоспалительного каскада [20]. Парадоксальная на первый взгляд связь минорного аллеля G, снижающего активность рецептора, с более высокими значениями IgM может объясняться компенсаторной активацией В-лимфоцитов в условиях ослабленного врожденного распознавания, либо, напротив, меньшим повреждением плаценты при контакте с микроорганизмами вследствие контролируемого воспалительного ответа, что сохраняет условия для собственного синтеза иммуноглобулинов плодом. Поскольку IgM и IgA преимущественно отражают собственную иммунную активность плода, а не трансплацентарный перенос, эти наблюдения указывают на возможное влияние TLR4-опосредованного распознавания микробных/эндогенных сигналов опасности на степень антигенной стимуляции и раннюю настройку гуморального ответа [20].

Таким образом, выявленные взаимосвязи укладываются в модель, где вариации врожденного распознавания (TLR4) и регуляторных цитокинов (IL-6) совместно определяют «тональность» иммунного профиля новорожденного.

При ассоциативном анализе ОНП с показателями клеточного иммунитета была обнаружена значимая взаимосвязь rs3024498 *IL10* с субпопуляционным составом лимфоцитов пуповинной крови новорожденных. У носителей аллеля С наблюдались более высокие показатели общего количества Т- и Th-клеток и меньшее количество NK-клеток по сравнению с гомозиготами ТТ (табл.).

Выявленные корреляции были также подтверждены в аддитивной модели наследования методом линейной регрессии. Статистические показатели для общего числа Т-клеток: $\beta = 7,26$, $p = 0,003$; Th-клеток: $\beta = 4,16$, $p = 0,048$; NK-клеток: $\beta = -7,16$, $p = 0,004$.

Таблица

Распределение относительного содержания субпопуляций лимфоцитов пуповинной крови новорожденных в зависимости от генотипа rs3024498 *IL10*

Тип клеток	Относительное содержание клеток, %		Значимость p
	Генотип TT	Генотипы CT + CC	
Т-клетки	66,21 [57,58; 72,62]	75,26 [70,63; 78,38]	0,006
Th-клетки	45,11 [41,23; 53,06]	52,09 [47,8; 57,04]	0,04
NK-клетки	22,53 [8,12; 29,58]	11,54 [7,7; 17,64]	0,02

С учетом центральной роли IL-10 как иммунорегуляторного цитокина (ограничение избыточного воспаления, влияние на антигенпрезентацию и эффекторные клетки), полученные данные поддерживают гипотезу о том, что вариабельность *IL10* может быть одним из факторов, задающих баланс между клеточными звеньями врожденного и адаптивного иммунитета в раннем периоде, а также участвовать в формировании противовирусной резистентности, однако этот результат требует подтверждения на расширенной выборке [21, 22].

Кроме того, при обработке данных методом регрессионного анализа была обнаружена тенденция к ассоциации полиморфизма rs1143627 гена *IL1B* с общим количеством Т-клеток периферической крови новорожденных ($\beta = 4,15$; $p = 0,05$) и NK-клеток ($\beta = -4,1$; $p = 0,06$). Несмотря на близость р-значений к порогу значимости, направление эффекта биологически интерпретируемо: IL-1 β является одним из ключевых инициаторов и усилителей воспалительных каскадов, способных влиять на созревание и поляризацию Т-клеточного ответа и на функциональную активность NK-клеток в зависимости от цитокинового контекста [23]. Эти результаты можно рассматривать как «сигнал к дальнейшей проверке», особенно в комбинации с данными по *IL10* и *TLR4*, так как именно взаимодействие провоспалительных и противовоспалительных осей часто определяет итоговый фенотип.

Значимые результаты в отношении других генов и их ОНП в рамках данной работы не были обнаружены.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, относительно небольшой объем выборки снижает статистическую мощность анализа, особенно при оценке ассоциаций с редкими минорными аллелями. Во-вторых, исследование носило одномоментный характер, что не позволяет оценить динамику формирования иммунного фенотипа новорожденных и связь выявленных изменений с последующими клиническими исходами. В силу данных обстоятельств обнаруженные закономерности носят поисковый характер, намечая векторы для будущих изысканий в области перинатальной иммуногенетики. Дополнительным лимитирующим фактором выступает отсутствие поправки на множественные сравнения, что увеличивает риск ложноположительных результатов. Таким образом, представленные выводы являются

предварительными и требуют дальнейшей верификации.

Заключение

В результате нашей работы было установлено, что rs2069837 *IL6* связан с уровнем общего IgG: носительство аллеля G ассоциировано с более низкой концентрацией белка. ОНП rs2069837 *IL6* можно рассматривать как перспективную кандидатуру для дальнейшей функциональной валидации именно в плаценте и клетках пуповинной крови, а также как потенциальный генетический предиктор снижения пассивного гуморального иммунитета новорожденных. Минорный аллель G rs4986790 *TLR4* ассоциирован с повышенным уровнем общего IgM в пуповинной крови, что отражает влияние функционального состояния врожденного иммунитета на продукцию антител у плода. ОНП rs3024498 *IL10* модулирует субпопуляционный состав лимфоцитов пуповинной крови: аллель C ассоциирован с увеличением доли общих Т-лимфоцитов и Т-хелперов при уменьшении содержания NK-клеток, что может указывать на регуляторную роль IL-10 в балансировке врожденного и адаптивного звеньев неонатального иммунитета.

Полученные результаты обосновывают необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на подтверждение выявленных ассоциаций в более крупных и независимых выборках, а также на оценку их прогностической значимости. Перспективным представляется создание многофакторных прогностических моделей, учитывающих не только генетические варианты генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа, но и клиничко-анамнестические данные матери, наличие перенесенной инфекции, ее срок и характер, показатели плацентарной функции, уровень материнских иммуноглобулинов и параметры иммунного статуса пуповинной крови. Такие модели могут позволить выделять группы новорожденных с потенциально повышенным риском нарушения пассивной противоинойфекционной защиты или измененного становления иммунного ответа.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 124101100335-3)

Funding Sources

The study was carried out under the State Assignment (No. 124101100335-3)

ЛИТЕРАТУРА

1. Palmeira P., Quinello C., Silveira-Lessa A.L., Zago C.A., Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies // Clin. Dev. Immunol. 2012. Vol.2012. Article number:985646. <https://doi.org/10.1155/2012/985646>
2. Fouda G.G., Martinez D.R., Swamy G.K., Permar S.R. The impact of IgG transplacental transfer on early life immunity // ImmunoHorizons. 2018. Vol.2, №1. P.14–25. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.1700057>
3. Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ляпунов В.А., Устьянцева Л.С. Иммунологические показатели пуповинной крови детей, родившихся от женщин с урогенитальной инфекцией // Медицинская иммунология. 2015. Т.17, №3. С.253–260. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-253-260>
4. Гашимова Н.Р., Панкратьева Л.Л., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Третьякова М.В., Шкода А.С., Григорьева К.Н., Цибилова В.И., Гри Ж., Якубова Ф.Э., Блинов Д.В., Макацария А.Д. Внутриутробная активация иммунной системы плода в ответ на COVID-19 у матери // Акушерство, гинекология и репродукция. 2023. Т.17, №2. С.188–201. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.404>
5. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity // Int. Immunol. 2005. Vol.17, Iss.1. P.1–14. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh186>
6. Turner M.W. The role of mannose-binding lectin in health and disease // Mol. Immunol. 2003. Vol.40, №7. P.423–429. [https://doi.org/10.1016/s0161-5890\(03\)00155-x](https://doi.org/10.1016/s0161-5890(03)00155-x)
7. Kilpatrick D.C. Mannan-binding lectin: clinical significance and applications // Biochim. Biophys. Acta. 2002. Vol.1572, №2-3. P.401–413. [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00321-5](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00321-5)
8. Yan L., Cui Y., Feng J. Biology of pellino1: a potential therapeutic target for inflammation in diseases and cancers // Front. Immunol. 2023. Vol.14. Article number:1292022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1292022>
9. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development // Immunity. 2018. Vol.49, №3. P.397–412. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>
10. Smith A.J., Humphries S.E. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality // Cytokine Growth Factor Rev. 2009. Vol.20, №1. P.43–59. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.11.006>
11. Kalia N., Sharma A., Kaur M., Kamboj S.S., Singh J. A comprehensive in silico analysis of non-synonymous and regulatory SNPs of human MBL2 gene // Springerplus. 2016. Vol.5, №1. Article number:811. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2543-4>
12. Hawn T.R., Misch E.A., Dunstan S.J., Thwaites G.E., Lan N.T., Quy H.T., Chau T.T., Rodrigues S., Nachman A., Janer M., Hien T.T., Farrar J.J., Aderem A. A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides // Eur. J. Immunol. 2007. Vol.37, №8. P.2280–2289. <https://doi.org/10.1002/eji.200737034>
13. Некрасова О.О., Гассан Д.А., Конев А.В., Конева К.А. Разработка ПЦР тест-систем для генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов в генах врожденного иммунитета и воспалительного ответа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып. 98. С.109–116. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-98-109-116>
14. Dienz O., Eaton S.M., Bond J.P., Neveu W., Moquin D., Noubade R., Briso E.M., Charland C., Leonard W.J., Ciliberto G., Teuscher C., Haynes L., Rincon M. The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4⁺ T cells // J. Exp. Med. 2009. Vol.206, №1. P.69–78. <https://doi.org/10.1084/jem.20081571>
15. Cerutti A. The regulation of IgA class switching // Nat. Rev. Immunol. 2008. Vol.8, №6. P.421–434. <https://doi.org/10.1038/nri2322>
16. Clements T., Rice T.F., Vamvakas G., Barnett S., Barnes M., Donaldson B., Jones C.E., Kampmann B., Holder B. Update on transplacental transfer of IgG subclasses: impact of maternal and fetal factors // Front. Immunol. 2020. Vol.11. Article number:1920. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01920>
17. Borghi S., Bournazos S., Thulin N.K., Li C., Gajewski A., Sherwood R.W., Jagannathan P., Ravetch J.V., Wang T.T. FcRn, but Not FcγRs, drives maternal-fetal transplacental transport of human IgG antibodies // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2020. Vol.117, №23. P.12943–12951. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004325117>
18. Kong X., Sawalha A.H. Takayasu arteritis risk locus in IL6 represses the anti-inflammatory gene GPNMB through chromatin looping and recruiting MEF2-HDAC complex // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol.78, №10. P.1388–1397. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215567>
19. Gong B., Huang L., He Y., Xie W., Yin Y., Shi Y., Xiao J., Zhong L., Zhang Y., Jiang Z., Hao F., Zhou Y., Li H., Jiang L., Yang X., Song X., Kang Y., Tuo L., Huang Y., Shuai P., Liu Y., Zheng F. A genetic variant in IL-6 lowering its expression is protective for critical patients with COVID-19 // Signal Transduct. Target. Ther. 2022. Vol.7, №1. Article

number:112. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00923-1>

20. Arbour N.C., Lorenz E., Schutte B.C., Zabner J., Kline J.N., Jones M., Frees K., Watt J.L., Schwartz D.A. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans // *Nat. Genet.* 2000. Vol.25, №2. P.187–191. <https://doi.org/10.1038/76048>

21. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells // *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol.10, №3. P.170–181. <https://doi.org/10.1038/nri2711>

22. Hutchins A.P., Diez D., Miranda-Saavedra D. The IL-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response: recent developments and future challenges // *Brief. Funct. Genomics.* 2013. Vol.12, №6. P.489–498. <https://doi.org/10.1093/bfpg/elt028>

23. Zhang G., Zhou B., Li S., Yue J., Yang H., Wen Y., Zhan S., Wang W., Liao M., Zhang M., Zeng G., Feng C.G., Sasseti C.M., Chen X. Allele-specific induction of IL-1 β expression by C/EBP β and PU.1 contributes to increased tuberculosis susceptibility // *PLoS Pathogens.* 2014. Vol.10, №10. Article number:e1004426. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004426>

REFERENCES

1. Palmeira P., Quinello C., Silveira-Lessa A.L., Zago C.A., Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 2012:985646. <https://doi.org/10.1155/2012/985646>

2. Fouda G.G., Martinez D.R., Swamy G.K., Permar S.R. The impact of IgG transplacental transfer on early life immunity. *ImmunoHorizons* 2018; 2(1):14–25. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.1700057>

3. Remizova I.I., Chistyakova G.N., Gazieva I.A., Lyapunov V.A., Ustyantseva L.S. [Immunological parameters of umbilical cord blood from children born to women with urogenital infections]. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2015; 17(3):253–260 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-253-260>

4. Gashimova N.R., Pankratyeva L.L., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Makatsariya N.A., Tretyakova M.V., Shkoda A.S., Grigorieva K.N., Tsimbizova V.I., Gris J.-C., Yakubova F.E., Blinov D.V., Makatsariya A.D. [Intrauterine activation of the fetal immune system in response to maternal COVID-19]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2023; 17(2):188–201 (in Russian). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.404>

5. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int. Immunol.* 2005; 17(1):1–14. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh186>

6. Turner M.W. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol. Immunol.* 2003; 40(7):423–429. [https://doi.org/10.1016/s0161-5890\(03\)00155-x](https://doi.org/10.1016/s0161-5890(03)00155-x)

7. Kilpatrick D.C. Mannan-binding lectin: clinical significance and applications. *Biochim. Biophys. Acta* 2002; 1572(2-3):401–413. [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00321-5](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00321-5)

8. Yan L., Cui Y., Feng J. Biology of pellino1: a potential therapeutic target for inflammation in diseases and cancers. *Front. Immunol.* 2023; 14:1292022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1292022>

9. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity* 2018; 49(3):397–412. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>

10. Smith A.J., Humphries S.E. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009; 20(1):43–59. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.11.006>

11. Kalia N., Sharma A., Kaur M., Kamboj S.S., Singh J. A comprehensive in silico analysis of non-synonymous and regulatory SNPs of human MBL2 gene. *Springerplus* 2016; 5(1):811. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2543-4>

12. Hawn T.R., Misch E.A., Dunstan S.J., Thwaites G.E., Lan N.T., Quy H.T., Chau T.T., Rodrigues S., Nachman A., Janer M., Hien T.T., Farrar J.J., Aderem A. A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides. *Eur. J. Immunol.* 2007; 37(8):2280–2289. <https://doi.org/10.1002/eji.200737034>

13. Nekrasova O.O., Gassan D.A., Konev A.V., Koneva K.A. [Development of PCR-based test systems for genotyping of single nucleotide polymorphisms in innate immunity and inflammatory response genes]. *Bulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; 98:109–116 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-98-109-116>

14. Dienz O., Eaton S.M., Bond J.P., Neveu W., Moquin D., Noubade R., Briso E.M., Charland C., Leonard W.J., Ciliberto G., Teuscher C., Haynes L., Rincon M. The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4⁺ T cells. *J. Exp. Med.* 2009; 206(1):69–78. <https://doi.org/10.1084/jem.20081571>

15. Cerutti A. The regulation of IgA class switching. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8(6):421–434. <https://doi.org/10.1038/nri2322>

16. Clements T., Rice T.F., Vamvakas G., Barnett S., Barnes M., Donaldson B., Jones C.E., Kampmann B., Holder B. Update on transplacental transfer of IgG subclasses: impact of maternal and fetal factors. *Front. Immunol.* 2020; 11:1920. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01920>

17. Borghi S., Bournazos S., Thulin N.K., Li C., Gajewski A., Sherwood R.W., Jagannathan P., Ravetch J.V., Wang T.T. FcRn, but not Fc γ Rs, drives maternal-fetal transplacental transport of human IgG antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci.*

USA 2020; 117(23):12943–12951. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004325117>

18. Kong X., Sawalha A.H. Takayasu arteritis risk locus in IL6 represses the anti-inflammatory gene GPNMB through chromatin looping and recruiting MEF2-HDAC complex. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(10):1388–1397. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215567>

19. Gong B., Huang L., He Y., Xie W., Yin Y., Shi Y., Xiao J., Zhong L., Zhang Y., Jiang Z., Hao F., Zhou Y., Li H., Jiang L., Yang X., Song X., Kang Y., Tuo L., Huang Y., Shuai P., Liu Y., Zheng F. A genetic variant in IL-6 lowering its expression is protective for critical patients with COVID-19. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022; 7(1):112. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00923-1>

20. Arbour N.C., Lorenz E., Schutte B.C., Zabner J., Kline J.N., Jones M., Frees K., Watt J.L., Schwartz D.A. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat. Genet.* 2000; 25(2):187–191. <https://doi.org/10.1038/76048>

21. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10(3):170–181. <https://doi.org/10.1038/nri2711>

22. Hutchins A.P., Diez D., Miranda-Saavedra D. The IL-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response: recent developments and future challenges. *Brief. Funct. Genomics* 2013; 12(6):489–498. <https://doi.org/10.1093/bfgp/elt028>

23. Zhang G., Zhou B., Li S., Yue J., Yang H., Wen Y., Zhan S., Wang W., Liao M., Zhang M., Zeng G., Feng C.G., Sasseti C.M., Chen X. Allele-specific induction of IL-1 β expression by C/EBP β and PU.1 contributes to increased tuberculosis susceptibility. *PLoS Pathogens* 2014; 10(10):e1004426. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004426>

Информация об авторах:

Author information:

Олеся Олеговна Некрасова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Olesya O. Nekrasova, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, зав. лабораторией механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dani-shi@mail.ru

Dina A. Gassan, PhD (Med.), Head of Laboratory, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

Поступила 30.04.2026
Принята к печати 02.06.2026

Received April 30, 2026
Accepted June 02, 2026