ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 2

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 2

www.gynecology.su

Характер распределения антигенов системы HLA у супружеских пар с репродуктивными расстройствами

А.Н. Киселева¹, Е.В. Бутина¹, Н.В. Исаева¹, Г.А. Зайцева¹,
Н.М. Поздеев¹, В.В. Овчинников²

¹ ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
Федерального медико-биологического агентства России»;
Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, д. 72;

² ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 610027 Киров, ул. Карла Маркса, д. 112

Для контактов: Анастасия Николаевна Киселева, e-mail: kiseleva@niigpk.ru

Резюме

Цель исследования: изучить особенности распределения HLA-антигенов в супружеских парах, имеющих проблемы с наступлением и вынашиванием беременности, с последующей оценкой частоты встречаемости и наличия общих аллелей главного комплекса гистосовместимости у супругов с бесплодием и невынашиванием беременности.

Материалы и методы. Выполнено HLA-типирование 198 супружеских пар с отягощенным акушерским анамнезом. Главными условиями отбора супругов для исследования явились неудачные исходы беременностей или их отсутствие. Типирование HLA-антигенов класса I проводили с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста («Гисанс», Россия), класса II – методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени («ДНК-Технология», Россия). На основании данных акушерско-гинекологического анамнеза пациентов распределили на 2 подгруппы: первая – с бесплодием, вторая – с привычным невынашиванием. В группу сравнения включена 101 супружеская пара без отягощенного акушерского анамнеза, без инфекционных, эндокринных и анатомических нарушений с наличием 2 и более детей. Частоту встречаемости антигенов системы HLA классов I и II у женщин и мужчин из исследуемых групп сравнивали с таковой у здоровых лиц, проживающих в той же местности.

Результаты. В супружеских парах с привычным невынашиванием достоверно чаще обнаруживался антиген HLA-A11 у мужчин, реже – антиген HLA-B35 у женщин; у женщин в парах с бесплодием чаще выявлялся антиген HLA-A19 в сравнении с парами, имеющими детей. У женщин с бесплодием аллели HLA-DRB1*08 и HLA-DQA1*0401 встречались реже, чем у женщин без фертильных расстройств. В супружеских парах с бесплодием и привычным невынашиванием установлено статистически значимое преобладание 3 общих генов системы HLA класса II. Отсутствие в генотипах гомологичных аллелей системы HLA класса II характерно для супругов без фертильных нарушений.

Заключение. Типирование по системе HLA позволяет прогнозировать риск развития бесплодия и репродуктивных неудач в супружеской паре.

Ключевые слова: бесплодие, невынашивание беременности, HLA-система, антигены, гены, репродуктивные нарушения

Статья поступила: 21.12.2018; **в доработанном виде:** 10.04.2019; **принята к печати:** 06.06.2019.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Киселева А.Н., Бутина Е.В., Исаева Н.В., Зайцева Г.А., Поздеев Н.М., Овчинников В.В. Характер распределения антигенов системы HLA у супружеских пар с репродуктивными расстройствами. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):111–118. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.111-118.

Distribution of antigens of the HLA-system in married couples with reproductive disorders

Anastasiya N. Kiseleva¹, Elena V. Butina¹, Natalia V. Isaeva¹, Galina A. Zaitseva¹,
Nikolay M. Pozdeev¹, Vladimir V. Ovchinnikov²

¹ Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion,
Federal Medical and Biological Agency of Russia;
72 Krasnoarmeiskaya St., Kirov 610027, Russia;

² Kirov State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
112, Karla Marksa St., Kirov 610027, Russia

Corresponding author: Anastasiya N. Kiseleva, e-mail: kiseleva@niigpk.ru

Abstract

Aim: to study the distribution of HLA-antigens in married couples with failed conception and/or carrying of pregnancy, and to assess the occurrence rate and the presence of common alleles of the main histocompatibility complex in couples with infertility and miscarriages.

Materials and methods. We conducted HLA-typing of 198 married couples with aggravated obstetric history. The main inclusion criteria were conception failures and unsuccessful outcomes of previous pregnancies. The HLA-class I antigen typing was carried out using a standard micro-lymphocyte-toxic test («Gisans», Russia); for the class II HLA-antigens, real-time polymerase chain reaction («DNA-Technology», Russia) was used. Based on the obstetric and gynecological history, the patients were divided into 2 subgroups: 1st – those with infertility and 2nd – with recurrent miscarriages. The comparison group included 101 married couples with no aggravated obstetric history, no infectious, no endocrine or anatomical abnormalities, and having 2 or more children. The occurrence rates of classes I and II HLA-antigens in women and men from the examined groups were compared with those in healthy individuals living in the same area.

Results. In the examined couples with recurrent miscarriages, the HLA-A11 antigen occurred significantly more often in men, and HLA-B35 antigen – less often in women. In women of the infertile couples, HLA-A19 antigen was detected more often than in couples with children. In women with infertility, the HLA-DRB1*08 and HLA-DQA1*0401 alleles were less common than in women without fertility disorders. In the examined couples with infertility and recurrent miscarriages, statistically significant predominance of 3 genes common to the HLA class II system was found. In couples with normal fertility functions, the absence of homologous alleles of the HLA class II system in their genotypes was typical.

Conclusion. HLA typing allows for predicting the risk of infertility and reproductive failure.

Key words: infertility, miscarriage, HLA-system, antigens, genes, reproductive disorders

Received: 21.12.2018; **in the revised form:** 10.04.2019; **accepted:** 06.06.2019.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Kiseleva A.N., Butina E.V., Isaeva N.V., Zaitseva G.A., Pozdeev N.M., Ovchinnikov V.V. Distribution of antigens of the HLA-system in married couples with reproductive disorders. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):111–118. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.111-118.

Введение / Introduction

Бесплодие и невынашивание беременности (НБ) являются нерешенными проблемами современной медицины, имеющими социально-экономическое значение, что определяет актуальность и своевременность проводимых исследований [1–6].

Бесплодие – снижение или отсутствие способности к воспроизведению потомства [7]. В общепринятой классификации бесплодия учтены особенности возникновения и течения патологического состояния, в соответствии с которыми оно подразделяется на первичное и вторичное, абсолютное и относитель-

ное, врожденное и приобретенное, временное и постоянное [2]. Причинами инфертильности могут быть эндометриоз, рак матки и яичников, врожденная патология гениталий, сексуальная дисфункция, ятрогения. В 10–30 % случаев, связанных с невозможностью выявления определенного этиологического фактора, диагностируют бесплодие неясного генеза [8].

НБ – спонтанное прерывание гестационного процесса от момента зачатия до 37 полных недель. Если по данным анамнеза у женщины зафиксировано подряд 3 и более прерванных беременностей сроком до 22 нед, такое состояние определяют как привычное невынашивание, частота которого колеблется от 1 до 3 % [6]. Среди причин НБ отмечают как эндокринные, хромосомные, генетические, инфекционные нарушения, так и анатомические, иммунные и тромбофилические факторы [9].

Технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) активно развиваются и помогают решать проблему бесплодия, однако его результативность составляет 38–40 % [10]. Некоторые исследователи полагают, что причиной неэффективности ЭКО является недооценка иммунологической природы репродуктивных нарушений [11]. В связи с этим особый интерес вызывает изучение антигенов HLA (Human Leucocyte Antigens).

Человеческие лейкоцитарные антигены (HLA) – генетическая система, выполняющая в организме человека ряд функций [12, 13]. Кроме участия в иммунном ответе, они защищают плод от материнских естественных киллеров, которые способны отторгнуть эмбрион [13–16].

Предложена гипотеза о существовании корреляции между НБ неясного генеза и аутоиммунными процессами, связанными со специфическими HLA-аллелями. По данным Л.А. Гордеевой, установлена ассоциация НБ с HLA-DR2 [9].

Отмечено, что у супружеских пар с НБ общие антигены в HLA-генотипах матери и плода встречаются чаще в сравнении с теми парами, где беременность протекает нормально [12].

Цель исследования: изучить особенности распределения HLA-антигенов в супружеских парах, имеющих проблемы с наступлением и вынашиванием беременности, с последующей оценкой частоты встречаемости и наличия общих аллелей главного комплекса гистосовместимости у супругов с бесплодием и НБ.

Материалы и методы / Materials and methods

Работа представляет собой проспективное интервенционное сравнительное открытое исследование.

Критерии включения:

- бесплодие;
- неудачный исход предыдущей беременности (НБ);

- возраст 18 лет и старше;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- инфекционные причины бесплодия и НБ;
- эндокринные причины бесплодия и НБ;
- анатомические причины бесплодия и НБ;
- генетические причины бесплодия и НБ;
- гинекологические причины бесплодия и НБ.

Выполнено HLA-типирование 198 супружеских пар с отягощенным акушерским анамнезом. Главными условиями отбора супругов для исследования явились неудачные исходы беременностей или их отсутствие. В группу сравнения включена 101 супружеская пара без отягощенного акушерского анамнеза, без инфекционных, эндокринных и анатомических нарушений с наличием 2 и более детей.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, давали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Типирование HLA-антигенов класса I проводили с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста («Гисанс», Россия), класса II – методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени («ДНК-Технология», Россия). Анализ HLA-генотипов осуществляли у женщин, предварительно обследованных в соответствии с Приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 с диагнозами МКБ-10 N97.9 (женское бесплодие неуточненное) и N96 (привычный выкидыш), и мужчин, обследованных на носительство урогенитальных инфекций, с оценкой спермограммы и MAR-теста.

На основании данных акушерско-гинекологического анамнеза пациентов основной группы распределили на 2 подгруппы: первая – с бесплодием (другие факторы, приводящие к бесплодию, кроме иммуногенетических, исключены), вторая – с привычным невынашиванием (женщины с 3 и более выкидышами).

Частоту встречаемости антигенов системы HLA классов I и II у женщин и мужчин из исследуемых групп сравнивали с таковой у здоровых лиц, проживающих в той же местности.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Microsoft Excell (Microsoft Office 2010, США), Biostat (Biostat 2009 5.8.3.0, AnalystSoft Inc, США), расчета критерия χ^2 . Различия полагали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Распределение HLA-антигенов класса I у женщин и мужчин представлено в **таблице 1**. Антиген HLA-A19 выявлен у 20 % женщин с бесплодием и у 5,2 % репродуктивно здоровых женщин ($p < 0,05$), антиген HLA-B35 – у 3,8 % женщин с НБ и у 29,3 % без репродуктивных нарушений ($p < 0,05$). У мужчин антиген

Таблица 1. Частота встречаемости HLA-антигенов класса I у супругов с бесплодием (подгруппа 1), привычным невынашиванием (подгруппа 2) и без репродуктивных расстройств (группа сравнения).**Table 1.** Occurrence rates of class I HLA-antigens in couples with infertility (subgroup 1), recurrent miscarriages (subgroup 2) and with no reproductive disorders (comparison group).

Антиген Antigen	Частота выявления антигенов HLA класса I, % Occurrences of class I HLA-antigens, %					
	Женщины Women			Мужчины Men		
	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 40)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 42)	Группа сравнения Comparison group (n = 58)	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 40)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 42)	Группа сравнения Comparison group (n = 58)
A1	25,0	19,2	17,2	15,0	7,7	29,3
A2	37,5	30,8	55,2	42,5	38,5	44,8
A3	20,0	30,8	29,3	27,5	26,9	37,9
A9	27,5	42,3	34,5	27,5	34,6	25,9
A10	10,0	19,2	19,0	12,5	23,1	10,3
A11	20,0	19,2	12,1	7,5	26,9*	6,9
A18	0	0	0	0	0	1,7
A19	20,0*	15,4	5,2	10,0	7,7	24,1
A28	2,5	0	6,9	7,5	11,5	8,6
B5	5,0	7,7	3,4	5,0	11,5	10,3
B7	30,0	42,3	27,6	30,0	15,4	25,9
B8	10,0	3,8	6,9	7,5	11,5	8,6
B12	15,0	11,5	13,8	22,5	26,9	13,8
B13	12,5	3,8	6,9	15,0	3,8	10,3
B14	7,5	7,7	1,7	2,5	3,8	1,7
B15	6,5	26,9	20,7	15,0	26,9	8,6
B16	2,5	23,1	6,9	10,0	11,5	12,1
B17	12,5	19,2	8,6	7,5	3,8	19,0
B18	22,5	11,5	13,8	10,0	19,2	17,2
B21	10,0	3,8	8,6	10,0	7,7	5,2
B22	7,5	0	8,6	7,5	7,7	3,4
B27	10,0	15,4	13,8	7,5	7,7	13,8
B35	15,0	3,8*	29,3	17,5	11,5	20,7
B37	0	0	0	0	0	5,2
B40	5	11,5	12,1	2,5	15,4	8,6
B41	0	0	5,2	0	3,8	0
B46	0	0	0	0	0	0,9
B47	0	0	1,7	2,5	0	0
B48	0	0	0	0	0	0

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по отношению к группе сравнения.**Note:** * $p < 0.05$ – significantly different from comparison group.

HLA-A11 определен у 26,9 % в супружеских парах с НБ и у 6,9 % в группе сравнения ($p < 0,05$). Не обнаружено статистически значимых различий в частоте распределения других HLA-антигенов класса I у женщин и мужчин из исследуемых групп. По данным А.И. Радьковской, наличие антигенов A19, B8, B13, B15 и DR5 в фенотипе женщины увеличивает вероятность бесплодия и привычного НБ в 1,6–5,1 раза [17].

Проведена сравнительная оценка наличия общих специфичностей HLA класса I у супружеских пар (табл. 2). Различия в количестве общих HLA-антигенов класса I у супругов с фертильными нарушениями и у репродуктивно здоровых пар оказались статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Распределение HLA-аллелей класса II у женщин и мужчин представлено в таблице 3. У репродуктивно

Таблица 2. Идентичные HLA-антигены класса I у супругов с бесплодием (подгруппа 1), привычным невынашиванием (подгруппа 2) и без репродуктивных расстройств (группа сравнения).**Table 2.** Identical class I HLA-antigens in couples with infertility (subgroup 1), recurrent miscarriages (subgroup 2) and with no reproductive disorders (comparison group).

Количество общих антигенов The number of identical antigens	Частота выявления гомологичных антигенов HLA класса I, % Occurrences of class I HLA homologous antigens, %		
	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 40)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 42)	Группа сравнения Comparison group (n = 58)
0	47,5	26,9	34,5
1	40,0	57,7	43,1
2	12,5	11,5	20,7
3	0	0	1,7
4	0	3,8	0

Таблица 3. Частота встречаемости HLA-аллелей класса II у супругов с бесплодием (подгруппа 1), привычным невынашиванием (подгруппа 2) и без репродуктивных расстройств (группа сравнения).**Table 3.** Occurrence rates of class II HLA-antigens in couples with infertility (subgroup 1), recurrent miscarriages (subgroup 2) and with no reproductive disorders (comparison group).

Аллель Allele	Частота выявления аллелей HLA класса II, % Occurrences of class II HLA-alleles, %					
	Женщины Women			Мужчины Men		
	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 81)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 35)	Группа сравнения Comparison group (n = 43)	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 81)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 35)	Группа сравнения Comparison group (n = 43)
DRB1*01	17,3	25,7	23,3	24,7	17,1	23,3
DRB1*03	21,0	0	14,0	16,0	20,0	14,0
DRB1*04	24,7	28,6	18,6	12,3	25,7	14,0
DRB1*07	30,9	34,3	32,6	24,7	42,9	34,9
DRB1*08	2,5*	2,9	14,0	2,5	2,9	9,3
DRB1*09	2,5	2,9	4,7	3,7	5,7	0
DRB1*10	3,7	5,7	0	3,7	2,9	2,3
DRB1*11	12,3	20,0	18,6	18,5	17,1	16,3
DRB1*12	6,2	0	2,3	6,2	2,9	4,7
DRB1*13	21,0	22,9	14,0	21,0	14,3	18,6
DRB1*14	4,9	5,7	2,3	7,4	2,9	4,7
DRB1*15	28,4	22,9	27,9	38,3	25,7	37,2
DRB1*16	1,2	0	4,7	3,7	2,9	4,7
DQA1*0101	27,2	34,3	23,3	28,4	17,1	30,2
DQA1*0102	35,8	25,7	30,2	39,5	37,1	37,2
DQA1*0103	18,5	17,1	11,6	22,2	8,6	14,0
DQA1*0201	29,6	37,1	29,6	25,9	45,7	32,6
DQA1*0301	25,9	31,4	25,6	18,5	25,7	18,6
DQA1*0401	1,2*	5,7	11,6	1,2	0	4,7
DQA1*0501	45,7	28,6	41,9	39,5	34,3	41,9
DQA1*0601	0	0	4,7	0	2,9	2,3
DQB1*0201	39,5	28,6	34,9	33,3	48,6	41,9
DQB1*0203	0	0	0	0	0	2,3
DQB1*0301	30,9	20,0	37,2	32,1	31,4	32,6
DQB1*0302	16,0	20,0	11,6	8,6	14,3	9,3

Таблица 3 (продолжение). Частота встречаемости HLA-аллелей класса II у супругов с бесплодием (подгруппа 1), привычным невынашиванием (подгруппа 2) и без репродуктивных расстройств (группа сравнения).

Table 3 (continuation). Occurrence rates of class II HLA-antigens in couples with infertility (subgroup 1), recurrent miscarriages (subgroup 2) and with no reproductive disorders (comparison group).

Аллель Allele	Частота выявления аллелей HLA класса II, % Occurrences of class II HLA-alleles, %					
	Женщины Women			Мужчины Men		
	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 81)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 35)	Группа сравнения Comparison group (n = 43)	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 81)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 35)	Группа сравнения Comparison group (n = 43)
DQB1*0303	16,0	20,0	14,0	16,0	11,4	14,0
DQB1*0304	0	2,9	2,3	0	2,9	0
DQB1*0305	2,5	0	0	0	0	0
DQB1*0401/2	2,5	5,7	0	1,2	0	4,7
DQB1*0501	22,2	34,3	20,9	25,9	17,1	23,3
DQB1*0503	4,9	8,6	2,3	4,9	2,9	4,7
DQB1*0502/4	4,9	0	2,3	6,2	11,4	4,7
DQB1*0601	2,5	2,9	4,7	3,7	0	9,3
DQB1*0602-8	44,4	40,0	32,6	48,1	42,9	44,2

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по отношению к группе сравнения.

Note: * $p < 0.05$ – significantly different from comparison group.

здоровых женщин выявляемость гена HLA-DRB1*08 была в 5,6 раза выше, чем у женщин с бесплодием (14 % против 2,5 %; $p < 0,05$). HLA-DQA1*0401 регистрировали достоверно чаще у женщин из группы сравнения, чем у женщин с бесплодием (11,6 % против 1,2 %; $p < 0,05$). По данным М.Н. Болдыревой, у женщин с НБ прослеживается увеличение частоты встречаемости аллели DRB1*04 и снижение частоты генотипов, в которые входит специфичность DRB1*07 [18]. В то же

время у мужчин из «проблемных» пар обнаружено снижение частоты генотипов, в которых присутствуют гены DRB1*01 или DRB1*06 [19]. В нашем исследовании эти результаты не подтверждены.

Проведена оценка совпадений супругов по HLA-аллелям класса II (табл. 4). Установлено, что отсутствие общих генов более характерно для супружеских пар без репродуктивных расстройств, чем для пар с бесплодием и привычным невынашиванием (58,1 %

Таблица 4. Идентичные HLA-аллели класса II у супругов с бесплодием (подгруппа 1), привычным невынашиванием (подгруппа 2) и без репродуктивных расстройств (группа сравнения).

Table 4. Identical class II HLA-antigens in couples with infertility (subgroup 1), recurrent miscarriages (subgroup 2) and with no reproductive disorders (comparison group).

Количество общих аллелей The number of identical alleles	Частота выявления гомологичных антигенов HLA класса II, % Occurrences of class II HLA homologous antigens, %		
	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 81)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 35)	Группа сравнения Comparison group (n = 43)
0	30,9*	28,6*	58,1
1	9,8	25,7	20,9
2	21,0	8,6	11,6
3	21,0*	22,9*	4,7
4	6,2	5,7	0
5	0	2,9	2,3
6	2,5	5,7	2,3

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по отношению к группе сравнения.

Note: * $p < 0.05$ – significantly different from comparison group.

против 30,9 % и 28,6 %, соответственно; $p < 0,05$). У пар с НБ и бесплодием 3 общих антигена выявляли достоверно чаще, чем у супругов из группы сравнения (21,0 % и 22,9 % против 4,7 %, соответственно; $p < 0,05$). Есть сведения, что у супругов с НБ общие специфичности системы HLA встречаются чаще по сравнению с теми парами, где беременность протекает без осложнений [11, 20], что согласуется с результатами нашего исследования.

Полученные сведения указывают на неоднородность ассоциаций антигенов системы HLA с различными патологиями, вероятность принадлежности разных HLA-маркеров одному заболеванию в различных популяциях, что отражает эволюционно сложившиеся черты их HLA-генетического профиля.

Заключение / Conclusion

В результате сравнительного исследования частоты встречаемости HLA-антигенов классов I и II и наличия общих аллелей у супругов с нарушениями фертильности определено статистически достоверное повышение частоты встречаемости антигена HLA-A19 у женщин с бесплодием и антигена HLA-A11 у мужчин в супружеских парах с привычным невынашиванием.

Литература:

- Агаркова И.А. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование (обзор). *Медицинский альманах*. 2010;4(13):82–8.
- Акушерство: национальное руководство. 2-е изд. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1088 с.
- Бескоровая Т.С. Влияние аллелей полиморфных генов системы HLA II класса, фолатного обмена, гемостаза и детоксикации на репродукцию человека: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2005. 92 с.
- Весич Т.Л., Таравнех Д.Ш. Роль тромбофилии в структуре этиопатогенеза женского бесплодия. *Международный медицинский журнал*. 2013;19(1):78–81.
- Тетрашвили Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии): Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2008. 28 с.
- Rull K., Nagirnaja L., Laan M. Genetics of recurrent miscarriage: challenges, current knowledge, future directions. *Front Genet*. 2012;3(34):1–13.
- Ad'hiah A., Kadri Z., Al-Aisaf A. HLA DQB1 genotyping in infertile Iraqi patients. *Iraqi J Cancer Med Genet*. 2012;1(5):46–51.
- Келлэт Е.П. Особенности клиники и иммунологические нарушения у супружеских пар с бесплодием неясного генеза: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2012. 24 с.
- Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушков А.Н. и др. Ассоциация HLA-DRB1* с репродуктивной патологией у женщин. *Медицинская иммунология*. 2007;9(6):643–8.
- Амирова А.А. Прогнозирование исходов ЭКО и ЭКО/ИКСИ у бесплодных супружеских пар при некоторых формах бесплодия: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2011. 23 с.
- Узлова Т.В., Лейхнер Е.К., Маркина О.В. Иммунологическое бесплодие: проблемы и возможности. *Вестник ЮУрГУ*. 2011;(26):100–3.
- Киселева А.Н., Зайцева Г.А., Исаева Н.В., Бутина Е.В. Особенности полиморфизма генов системы HLA при нарушениях процессов репродукции. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015;7(38):23–4.
- Максимов О.Д., Зайцева Г.А., Бутина Е.В. и др. Распределение HLA-маркеров при хроническом лимфолейкозе. *Гематология и трансфузиология*. 2003;48(1):19–22.
- Ковалевская Т.С., Вассерман Н.Н., Тверская С.М., Поляков А.В. Генетические аспекты невынашивания беременности. *Медицинская генетика*. 2003;2(11):480–4.
- Якутовская С.Л., Силява В.Л., Вавилова Л.В. Невынашивание беременности (этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение): учебно-методическое пособие. Минск: БелМАПО, 2004. 44 с.
- Mallia J.V., Das D.K., Maitra A. Role of HLA in Human Pregnancy. *Int J Hum Genet*. 2012;12(1):33–6.
- Радьковская А.И. HLA-типирование и диагностика репродуктивных нарушений. Сборник 70-й Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016». Минск, 2016. 169–72.
- Болдырева М.Н. HLA (класс II) и естественный отбор. «Функциональный» генотип, гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2007. 47 с.
- Лашкевич Е.Л. Иммунологические аспекты невынашивания беременности. *Проблемы здоровья и экологии*. 2005;(2):59–64.
- Беспалова О.Н., Бескоровая Т.С., Иващенко Т.Э. и др. Особенности аллельного полиморфизма генов HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1) у супругов в парах с невынашиванием беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006;55(3):5–11.

References:

- Agarkova I.A. Undeveloped pregnancy: risk factor assessment and prognosis (review). [Nerazvivayushchayasya beremennost': ocenka faktorov riska i prognozirovanie (obzor)]. *Medicinskij al'manah*. 2010;4(13):82–8. (In Russ.).
- Obstetrics: national leadership. 2nd ed. Eds. G.M. Saveleva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova, V.E. Radzinsky. [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo: 2-e izd. Pod red. G.M. Savel'evoy, G.T. Suhikh, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo]. Moskva: GEOTAR-Media, 2018. 1088 s. (In Russ.).

3. Beskorovainaya T.S. Influence of alleles of polymorphic genes of the HLA class II system, folate metabolism, hemostasis and detoxification on human reproduction. [Vliyaniye allelej polimorfnykh genov sistemy HLA II klassa, folatnogo obmena, gemostaza i detoksikatsii na reprodukciju cheloveka]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2005. 92 s. (In Russ.).
4. Vesich T.L., Taravneh D.Sh. The role of thrombophilia in the structure of the etiopathogenesis of female infertility. [Rol' trombofilii v strukture etiopatogeneza zhenskogo besplodiya]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*. 2013;19(1):78–81. (In Russ.).
5. Tetruashvili N.K. Early pregnancy loss (immunological aspects, ways of prevention and treatment). [Rannie poteri beremennosti (immunologicheskie aspekty, puti profilaktiki i terapii)]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva, 2008. 28 s. (In Russ.).
6. Rull K., Nagirnaja L., Laan M. Genetics of recurrent miscarriage: challenges, current knowledge, future directions. *Front Genet*. 2012;3(34):1–13.
7. Ad'hiah A., Kadri Z., Al-Assaf A. HLA DQB1 genotyping in infertile Iraqi patients. *Iraqi J Cancer Med Genet*. 2012;1(5):46–51.
8. Kellet E.P. The peculiarities of the clinic and immunological disorders in couples with infertility of unclear genesis. [Osobennosti kliniki i immunologicheskie narusheniya u supruzheskih par s besplodiem neyasnogo geneza]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2012. 24 s. (In Russ.).
9. Gordeeva L.A., Shabaldin A.V., Glushkov A.N. et al. Association HLA-DRB1* with reproductive pathology in women. [Assotsiatsiya HLA-DRB1* s reproduktivnoy patologiej u zhenshchin]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2007;9(6):643–8. (In Russ.).
10. Amirova A.A. Predicting outcomes of IVF and IVF/ICSI in infertile couples with some forms of infertility. [Prognozirovanie iskhodov EKO i EKO/IKSI u besplodnykh supruzheskih par pri nekotorykh formah besplodiya]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2011. 23 s. (In Russ.).
11. Uzlova T.V., Leikhner E.K., Markina O.V. Immunological infertility: problems and opportunities. [Immunologicheskoe besplodie: problemy i vozmozhnosti]. *Vestnik YuUrGU*. 2011;(26):100–3. (In Russ.).
12. Kiseleva A.N., Zaitseva G.A., Isaeva N.V., Butina E.V. The peculiarities of HLA-system genes polymorphism at reproductive process violation. [Osobennosti polimorfizma genov sistemy HLA pri narusheniyah processov reprodukcii]. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2015;7(38):23–4. (In Russ.).
13. Maksimov O.D., Zaitseva G.A., Butina E.V. et al. HLA markers distribution in chronic lymphocytic leukemia. [Raspredelenie HLA-markerov pri hronicheskom limfolejkoze]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2003;48(1):19–22. (In Russ.).
14. Kovalevskaya T.S., Vasserman N.N., Tverskaya S.M., Polyakov A.V. Genetic aspects of recurrent pregnancy loss. [Geneticheskie aspekty nevnashivaniya beremennosti]. *Meditsinskaya genetika*. 2003;2(11):480–4. (In Russ.).
15. Yakutovskaya S.L., Silyava V.L., Vavilova L.V. Habitual miscarriage (etiology, pathogenesis, diagnosis, clinic, treatment): study technical guide. [Nevynashivanie beremennosti (etiologiya, patogeneza, diagnostika, klinika, lechenie): uchebno-metodicheskoe posobie]. *Minsk: BelMAPO*, 2005. 44 s. (In Russ.).
16. Mallia J.V., Das D.K., Maitra A. Role of HLA in Human Pregnancy. *Int J Hum Genet*. 2012;12(1):33–6.
17. Radkovskaya A.I. HLA-typing and diagnosis of reproductive disorders. [HLA-tipirovanie i diagnostika reproduktivnykh narushenij. Sbornik 70-j Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii studentov i molodykh uchyonnykh «Aktual'nye problemy sovremennoj mediciny i farmatsii 2016»]. *Minsk*, 2016. 169–72. (In Russ.).
18. Boldyreva M.N. HLA (class II) and natural selection. «Functional» genotype, hypothesis of the advantage of «functional» heterozygosity. [HLA (klass II) i estestvennyj otbor. «Funktsional'nyj» genotip, gipoteza preimushchestva «funktsional'noj» geterozigotnosti]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva, 2007. 47 s. (In Russ.).
19. Lashkevich E.L. Immunological aspects of miscarriage. [Immunologicheskie aspekty nevnashivaniya beremennosti]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2005;(2):59–64. (In Russ.).
20. Bepalova O.N., Beskorovainaya T.S., Ivashchenko T.E. et al. Features of allelic polymorphism of HLA class II genes (DRB1, DQA1, DQB1) in spouses in couples with miscarriage. [Osobennosti allelnogo polimorfizma genov HLA II klassa (DRB1, DQA1, DQB1) u suprugov v parakh s nevnashivaniem beremennosti]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2006;55(3):5–11. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Киселева Анастасия Николаевна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России». E-mail: kiseleva@niigpk.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1846-8237>.

Бутина Елена Владимировна – к.м.н., зав. лабораторией иммуногематологии ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7474-7559>.

Исаева Наталья Васильевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9766-5137>.

Зайцева Галина Алексеевна – д.м.н., профессор, руководитель научного направления ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3404-6512>.

Поздеев Николай Маркович – д.м.н., руководитель отдела организационно-методической работы и клинических исследований ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России». ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4286-7385>. Researcher ID: J-4590-2017.

Овчинников Владимир Валентинович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7616-2397>.

About the authors:

Anastasiya N. Kiseleva – Junior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, Kirov RIHBT FMBA of Russia. E-mail: kiseleva@niigpk.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1846-8237>.

Elena V. Butina – PhD, Head of Laboratory of Immunohematology, Kirov RIHBT FMBA of Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7474-7559>.

Natalia V. Isaeva – PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, Kirov RIHBT FMBA of Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9766-5137>.

Galina A. Zaitseva – MD, PhD, Professor, Scientific Director, Kirov RIHBT FMBA of Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3404-6512>.

Nikolay M. Pozdeev – MD, PhD, Head of the Department of Organizational and Methodical Work and Clinical Researches, Kirov RIHBT FMBA of Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4286-7385>. Researcher ID: J-4590-2017.

Vladimir V. Ovchinnikov – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov SMU HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7616-2397>.