

УДК 618.39-07:575

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD76384>

Роль гена *HLA-G* и его экспрессии в генезе привычного невынашивания беременности

М.О. Баклейчева, О.Н. Беспалова, Т.Э. Иващенко

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Обобщены результаты современных клинических исследований зарубежных и отечественных работ, в которых представлена информация о значении молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA) и экспрессии неклассических молекул *HLA-G* на клетках трофобласта, в частности, при физиологическом течении беременности на ранних сроках. Ген *HLA-G* выполняет центральные функции при процессинге и представлении антигена, ингибирует рецептор клеток естественных киллеров, что приводит к снижению иммунного ответа на границе мать – плод и обеспечивает иммунную толерантность к плоду со стороны материнского организма. Его экспрессия зависит от комбинаций факторов транскрипции, микроРНК и факторов окружающей среды. Исходя из этого, проведено более 100 экспериментальных исследований с целью изучения экспрессии гена *HLA-G* и продемонстрировано его влияние на развитие осложнений беременности, таких как привычная потеря плода на ранних сроках, когда иммунологические факторы, как считается, играют решающую роль.

Ключевые слова: *HLA-G*; беременность; самопроизвольный выкидыш; привычное невынашивание беременности; репродуктивные потери.

Как цитировать:

Баклейчева М.О., Беспалова О.Н., Иващенко Т.Э. Роль гена *HLA-G* и его экспрессии в генезе привычного невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т. 71. № 1. С. 101–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD76384>

Рукопись получена: 22.07.2021

Рукопись одобрена: 24.12.2021

Опубликована: 28.02.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD76384>

The role of the *HLA-G* gene and its expression in the genesis of recurrent miscarriage

Margarita O. Bakleycheva, Olesya N. Bespalova, Tatyana E. Ivashchenko

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

This review summarizes the results of modern foreign and domestic clinical studies that provide information on the importance of the main histocompatibility complex (HLA), in general, and the expression of non-classical HLA-G molecules on trophoblast cells, in particular, in the physiological course of early pregnancy. The *HLA-G* gene has central functions in the processing and presentation of antigen and inhibits the receptor of NK cells, which leads to a decrease in the immune response at the fetal-maternal interface and provides immune tolerance to the fetus from the maternal body. *HLA-G* expression is dependent on combinations of transcription factors, miRNAs, and environmental factors. Based on this, more than a hundred studies have been put into clarifying how *HLA-G* expression influences the development of pregnancy complications, such as recurrent pregnancy losses, in which immunological factors are believed to play a crucial role.

Keywords: *HLA-G*; pregnancy; miscarriage; recurrent pregnancy loss; reproductive loss.

To cite this article:

Bakleycheva MO, Bespalova ON, Ivashchenko TE. The role of the *HLA-G* gene and its expression in the genesis of recurrent miscarriage. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(1):101–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD76384>

Рост числа бесплодных супружеских пар с невынашиванием беременности в анамнезе, включая повторные потери плода, является неблагоприятным фоном в демографической картине Российской Федерации. Иммунологические факторы в 50–80 % случаев были основными причинами ранних репродуктивных потерь. Независимо от срока беременности существует уникальная комбинация экспрессии лейкоцитарного антигена человека (human leucocyte antigen, HLA) на вневорсинчатых клетках трофобласта и материнских лейкоцитах в децидуальной ткани на границе системы мать – плацента – плод. Клетки вневорсинчатого трофобласта экспрессируют полиморфные неклассические антигены главного комплекса гистосовместимости человека класса I — HLA-E, HLA-F, HLA-G и HLA-C (рис. 1). Из них HLA-G представляет собой молекулу, которая защищает плод от разрушения иммунной системой его матери,

таким образом в значительной степени способствуя толерантности двух организмов.

HLA-G действует как иммунный механизм «ухода» от опухолей за счет прямого взаимодействия с иммунными эффекторами в качестве «щита» [2]. В 2001 г., когда слово «щит» использовали для определения функции молекул HLA-G по защите от чужеродных или нежелательных тканей и клеток, иммунологически запрограммированного разрушения, это было связано с его структурным содержанием. Однако с течением времени этим межклеточным взаимодействиям лиганд – рецептор, которые блокируют иммунные реакции, было дано новое название — иммунные контрольные точки [3]. Иммунные контрольные точки — это не молекулы, а пути реализации ответа, и поэтому HLA-G больше не является щитом: взаимодействие HLA-G/иммуноглобулиноподобный транскрипт (ILT) — это иммунная контрольная точка.

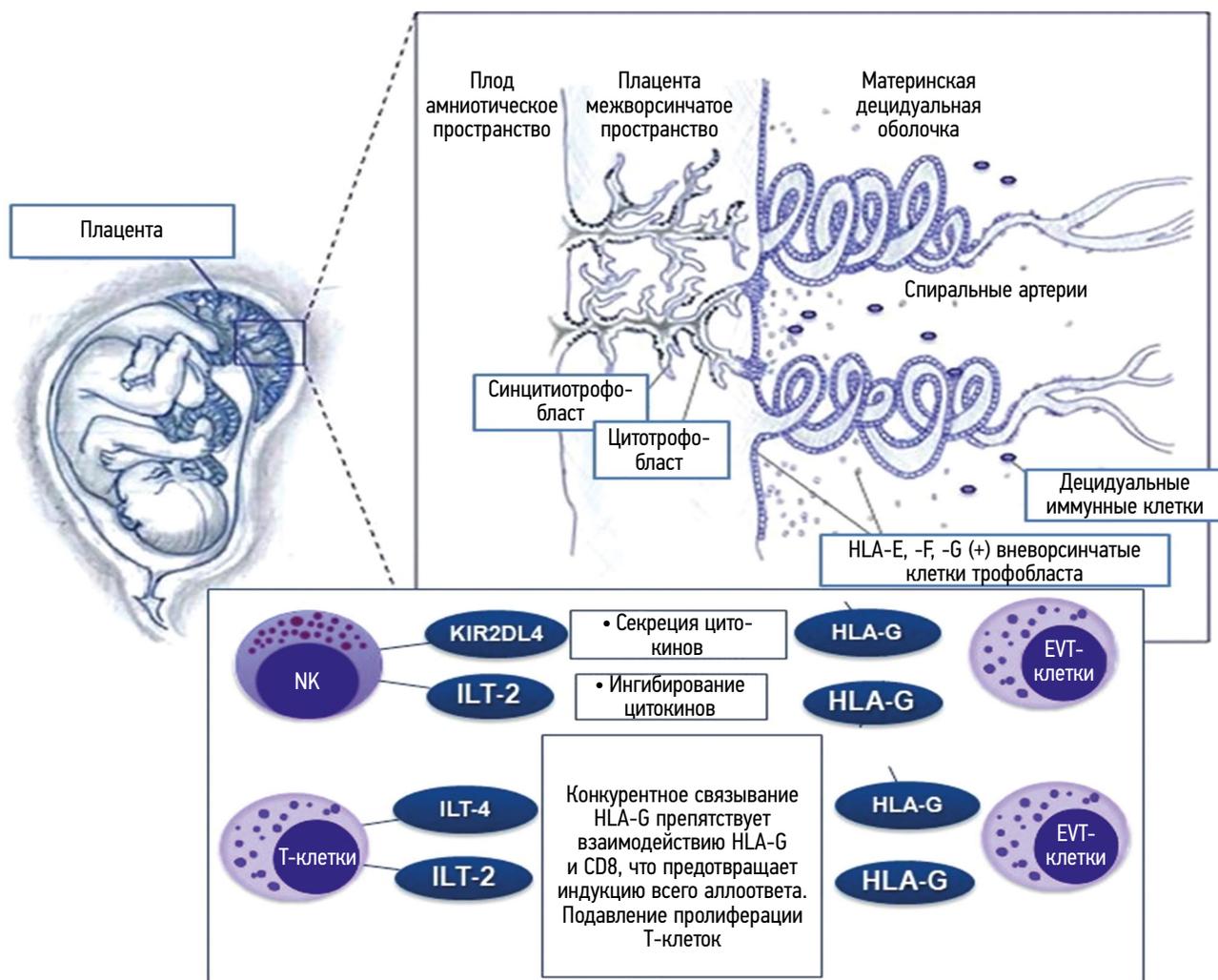


Рис. 1. Схематичное представление плода, плаценты, децидуальной ткани и функциональное значение белковых молекул экспрессии HLA-G. Прямоугольная вставка показывает увеличенное изображение границы раздела матери и плода с локализацией популяций клеток трофобласта. Клетки цитотрофобласта являются предшественниками популяций дифференцированных клеток трофобласта; клетки вневорсинчатого трофобласта (EVT) на своей поверхности экспрессируют HLA-E, HLA-F и, возможно, HLA-G; клетки синцитиотрофобласта вместе с клетками ворсинчатого трофобласта могут экспрессировать растворимую форму белковых молекул HLA-G. Стрелки на круглой вставке отображают взаимодействия HLA-G с различными рецепторами на поверхности клеток — естественных киллеров (NK) матери, CD8⁺ Т-клеток. ILT — иммуноглобулиноподобный транскрипт [1]

РАЗВИТИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ИММУНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

Р. Medawar в 1953 г., поставив вопрос «почему полуаллогенный плод защищен от отторжения со стороны материнской иммунной системы?», положил начало репродуктивной иммунологии. Если к беременности применять классические правила трансплантационного иммунитета — плод как «трансплантат» должен быть отвергнут организмом матери — «хозяином».

Напротив, иммунологическое подтверждение беременности организмом женщины необходимо для успешной имплантации и последующего развития беременности. Активация иммунной системы, по-видимому, необходима для нормального исхода [4].

Мировую известность французскому ученому-профессору Jean-Baptiste-Gabriel-Joachim Dausset принесли исследования в области иммунологии, в первую очередь совершенное им совместно с американским иммунологом венесуэльского происхождения Baruj Benacerraf и американским трансплантологом-иммунологом George Davis Snell открытие в 1952 г. человеческих лейкоцитарных антигенов, входящих в главный комплекс гистосовместимости. Благодаря этому открытию ученые получили возможность предсказывать вероятность реакции отторжения при пересадке органов и тканей, что сделало возможным развитие современной трансплантологии [5, 6].

Последующие исследования J. Dausset были посвящены генетическим причинам развития ряда хронических заболеваний. В 1980 г. J. Dausset, B. Benacerraf и G. Snell были удостоены Нобелевской премии по медицине и физиологии «за открытия, касающиеся генетически детерминированных структур на клеточной поверхности, регулирующих иммунологические реакции». На деньги, полученные от Нобелевской премии, и грант французского телевидения в 1984 г. был основан Центр изучения полиморфизма человека (Human Polymorphism Study Center, CEPH), который позже был переименован в Фонд J. Dausset-CEPH.

В исследованиях 1960-х годов было доказано влияние антигенов HLA на развитие плода, течение и исход беременности. В работах 1970-х годов показано большое количество совпадений антигенов HLA в парах с привычным невынашиванием беременности (ПНБ). По данным Л.Д. Серовой, при совместимости супругов по 3 антигенам HLA и более риск невынашивания беременности и бесплодия возрастает до 100 % [7].

C. Ober и соавт. показали высокую частоту совпадений HLA-DQ у супругов с ПНБ, используя метод полимеразной цепной реакции (PCR-SSOP, sequence-specific oligonucleotide probe hybridisation) [8–11].

В 90-х годах была установлена связь между привычной потерей плода и антигеном HLA-DR (DR1 и DR3).

В парах с неудачными исходами беременности супруги чаще совпадали по антигенам HLA-DR, в парах с невынашиванием беременности значительно чаще выявляли гаплотип HLA-B44/DR5 [12].

ГЕН *HLA-G*

Ген *HLA-G* был впервые описан как структурный гомолог мышинового гена Qa в 1987 г. (D.E. Geraghty, B. Koller, H.T. Orr). Среди всех продуктов экспрессии главного комплекса гистосовместимости I класса *HLA-G* является наиболее ярким представителем неклассических белков класса Ib, которые экспрессируются на клетках трофобласта. Главные отличия *HLA-G* — это ограниченное распространение в тканях, низкий уровень полиморфизма, наличие 7 различных изоформных структур, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга, а также способность оказывать супрессивное действие на иммунокомпетентные клетки. Ген *HLA-G* располагается на коротком плече хромосомы 6 в области 6p21.3 в кластере генов главного комплекса гистосовместимости класса I.

Уникальный альтернативный сплайсинг *HLA-G* приводит к формированию 7 изоформ, в состав которых входят 4 мембраносвязанные (*HLA-G1-G4*) и 3 растворимые формы (*HLA-G5-G7*) [13]. Димеры растворимой молекулы s*HLA-G* увеличивают ее функциональную способность. Во время беременности *HLA-G1* и *HLA-G5*, очевидно, оказывают наибольшее влияние на ее развитие и пролонгирование, так как в ряде исследований было показано, что на границе функционального разделения организма матери и плода клетки вневорсинчатого трофобласта экспрессируют как мембраносвязанные молекулы *HLA-G1*, так и ее растворимые формы *HLA-G5/sHLA-G1*. До сих пор остается спорной информация об экспрессии изоформ *HLA-G* в ворсинчатом цитотрофобласте и синцитиотрофобласте. Кроме того, по последним данным, растворимая форма s*HLA-G* обнаружена в плазме крови беременных, а также небеременных женщин, в фолликулярной жидкости и супернатантах ооцитов. Интересно, что у мужчин s*HLA-G* присутствует в плазме крови и в семенной жидкости [14]. Белковая молекула *HLA-G* взаимодействует с различными иммунными рецепторами, в том числе иммуноглобулиноподобным транскриптом 2 и 4 и KIR2DL4, что способствует иммунологическим процессам, которые включают ингибирование пролиферации и функции Т-клеток, пролиферации NK-клеток и их цитотоксичность, индукцию регуляторных Т-клеток, подавление дифференцировки антигенпрезентирующих клеток, что в конечном счете приводит к изменению секреции цитокинов.

Белковые продукты экспрессии гена *HLA-G* сложны по своей структуре и могут присутствовать в виде мономеров, гомо- и гетеромультимеров, убиквитинированных белков, находящихся в свободном состоянии в биологических жидкостях или являться составной частью экзосом [15].

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА *HLA-G* И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ

Экспрессия *HLA-G* зависит от комбинаций факторов транскрипции, микроРНК (миРНК) и факторов окружающей среды. Регуляция *HLA-G* уникальна и отличается от экспрессии других молекул HLA I класса. Так *HLA-G* экспрессируется на вневорсинчатых клетках цитотрофобласта, что является уникальным, и зависит от фрагмента ДНК размером 250 п. н., который расположен в 1,1 т. п. н. перед старт-кодом трансляции *HLA-G*. Данная последовательность ДНК отсутствует в классической HLA I класса и может действовать в качестве предполагаемой локус-контролирующей области. Промоторная область гена *HLA-G* отличается от классических промоторов I класса главным образом потому, что (1) в ней отсутствуют регуляторные чувствительные элементы для интерферона гамма (IFN γ) и транскрипционного фактора NF- κ B, (2) проксимальная область промотора (в пределах 250 п. н. от первого транслированного кодона ATG) не опосредует трансактивацию с помощью основных механизмов трансактивации HLA I класса, и (3) присутствуют идентифицированные альтернативные регуляторные элементы (белки теплового шока, прогестерон и элементы, ответственные за гипоксию — *hypoxia*) и неидентифицированные элементы, отвечающие за интерлейкин (IL) 10, глюкокортикоиды и другие элементы транскрипции.

Икено и соавт. идентифицировали потенциально негативный регулятор, который перекрывает длинный встроенный элемент (LINE1), расположенный на расстоянии 4 т. п. н. в направлении 3'-5' от стартового кодона ATG в гене *HLA-G*. Этот сайленсерный элемент может объяснить ограниченную экспрессию *HLA-G* по сравнению с другими генами I класса [16]. Были идентифицированы три альтернативных регуляторных фактора: 1) регуляторный фактор интерферона 1 (IRF-1), который связывает с интерфероном стимулирующие элементы ответа; 2) белки теплового шока 1; 3) прогестерон, который активирует промотор *HLA-G in vitro* после присоединения к элементу ответа, расположенному между -52 и -38.

Плацента продуцирует и локально секретирует несколько факторов, которые могут модулировать транскрипцию *HLA-G* и/или экспрессию его белковых молекул в мононуклеарных клетках крови и в клетках трофобласта. Факторы роста, противовоспалительные или провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-10, IFN α , - β , - γ , в сочетании с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и/или IL-2, лейкемия-ингибирующим фактором, эпидермальным фактором роста и трансформирующим фактором роста β способны повышать экспрессию гена *HLA-G*. Такой же эффект наблюдался для гормонов, таких как глюкокортикоиды (дексаметазон, гидрокортизон), β -эстрадиол, прогестерон, пролактин и лептин, которые продуцируются плацентой [17–19].

Чтобы некоторые из этих модуляторов были активными, необходима транскрипционная активность гена *HLA-G*.

Это может быть обеспечено ключевой физиологической микросредой в процессе плацентации. Например, активация мРНК *HLA-G* наблюдалась в исследовании с цитотрофобластом хориона в I триместре гестации [20].

Метилирование ДНК и модификация гистонов — взаимосвязанные эпигенетические механизмы, которые играют ключевую роль в контроле транскрипции. CpG-метилирование ДНК было проанализировано в клеточных линиях при лейкемии у человека, в результате была выявлена активация транскрипции *HLA-G* после обработки деметилирующим агентом 5-азациитидином (5-Aza-dC) в некоторых клеточных линиях. Однако во многих других клеточных линиях обработка 5-Aza-dC усиливала транскрипцию *HLA-G* без экспрессии на уровне белка. Когда при эксперименте восемь различных клеточных линий подверглись воздействию трихостатина А — ингибитора гистондеацетилазы — транскрипция *HLA-G* наблюдалась только в клетках меланомы человека M8. Эти находки указывают на посттранскрипционный механизм регуляции экспрессии *HLA-G*, который может быть более распространен, чем считали [21].

Посттранскрипционная регуляция связана с миРНК. миРНК — молекулы, способные подавлять экспрессию генов путем индукции деградации РНК при связывании со специфическими сайтами в 3'-областях мРНК. Они представляют собой класс РНК, не кодирующих белки, которые регулируют 30 % всех генов у животных, связываясь со специфическими сайтами в 3'-нетранслируемой области (UTR). Через репрессию мишеней миРНК вызывают критические изменения в программах экспрессии генов, которые лежат в основе таких понятий и процессов, как время развития, дифференциация, пролиферация, гибель клеток и их метаболизм. Экспрессия миРНК тканеспецифична, и, более того, миРНК в большом количестве экспрессируются в плаценте человека. Плод является полуллогенным по отношению к матери, и предполагается, что *HLA-G* обеспечивает иммунную толерантность плода и матери для благоприятного течения беременности. Это похоже на механизм в опухолевых клетках, которые избегают иммунного надзора. Дальнейшие исследования показали, что миРНК-133а играет ключевую роль в процессах пролиферации и инвазии опухолевых клеток [22]. В соответствии с этими выводами дисфункция пролиферации и инвазии Т-клеток — одна из основных причин прерывания беременности.

При изучении механизмов, лежащих в основе ПНБ, X. Wang и соавт. обнаружили, что миРНК-133а значительно больше экспрессируется в ворсинах хориона у пациенток с ПНБ по сравнению с ворсинами хориона у пациенток с индуцированным абортom [21]. Прогнозирование при использовании нескольких программ и полимеразная реакция в реальном времени подтвердили, что миРНК-133а, наиболее вероятно, связывается с 3'UTR *HLA-G*, а функции децидуальных НК-клеток могут быть подавлены сниженной экспрессией *HLA-G*, что предполагает возможный

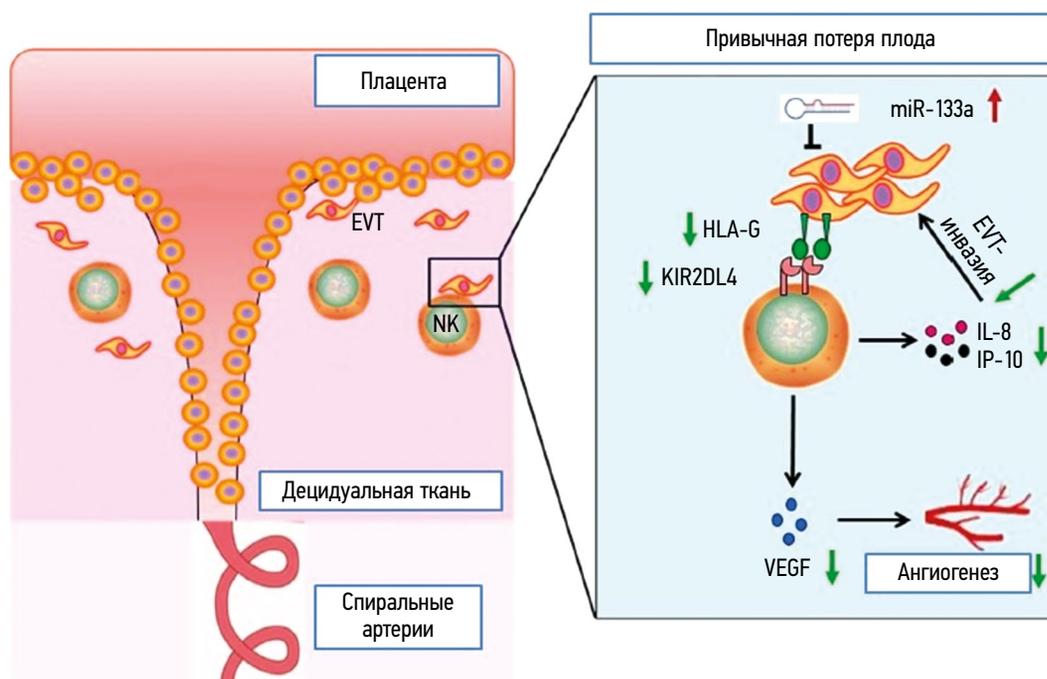


Рис. 2. Схема, иллюстрирующая гипотезу взаимосвязи между снижением экспрессии гена *HLA-G* и нарушением функции децидуальных естественных киллеров (NK) при привычном невынашивании беременности (привычная потеря плода). Более низкая экспрессия *KIR2DL4* в децидуальных NK-клетках у пациенток с привычным невынашиванием беременности может подавлять проинвазию и секрецию проангиогенных цитокинов в этих клетках. Кроме того, сниженная экспрессия гена *HLA-G* с помощью микроРНК-133а в линии клеток трофобласта, *HTR-8/SVneo* может влиять на секреторную способность децидуальных NK-клеток при связывании с *KIR2DL4*. Снижение уровня цитокинов может повлиять на инвазию трофобластов и ангиогенез. EVT — клетки вневорсинчатого трофобласта; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов [23]

механизм повторных репродуктивных потерь (рис. 2). W. Guo и соавт. продемонстрировали, что микроРНК-133а негативно регулирует экспрессию *HLA-G*, влияя на функцию децидуальных NK-клеток через *KIR2DL4* у пациенток с ПНБ [23]. Статус экспрессии *HLA-G* отличается среди эмбрионов, тканей и групп клеточных популяций. Оказалось, что экспрессия *HLA-G* снижается с помощью микроРНК-133а в клетках JEG-3 за счет блокады трансляции, а не за счет деградации микроРНК. Эти наблюдения указывают на критическую роль *HLA-G* при развитии физиологической беременности и на то, что чрезмерная экспрессия микроРНК-133а подавляет экспрессию *HLA-G* у пациенток с репродуктивными потерями. Более того, высокая экспрессия микроРНК-133а вносит свой вклад в патогенезе ПНБ.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *HLA-G*

HLA-G отличается от классических генов *HLA* тем, что обладает очень ограниченными полиморфными аллелями; например, у *HLA-B* 1431 аллель, у *HLA-C* 569 аллелей, тогда как у *HLA-G* только 46 аллелей [24]. Полиморфные изменения затрагивают как кодирующие, так и некодирующие области гена. А.С. Аленичев и соавт. показали, что частота аллеля *G*0101* в популяции Северо-Запада РФ составила 86,5 %. Аллель *G*0101* рассматривают как наиболее широко распространенный среди европеоидов (в популяции хаттеритов частота составляет 72,5 %, в популяции Дании — 87 %, Германии — 86 %, Японии — 55 %, Индии — 39 %) [25].

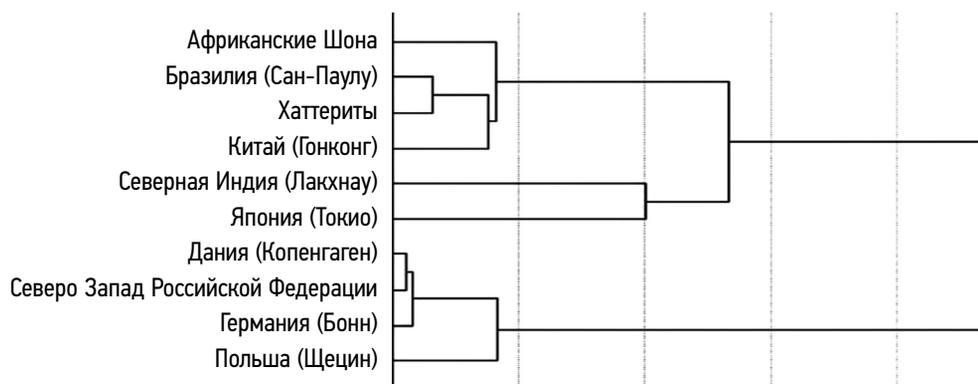


Рис. 3. Сходство различных популяций по аллелям *G*0101–0107* гена *HLA-G*. Кластеризация по методу Варда с использованием меры расстояния Эвклида [25]

Исходя из кластерного анализа, проведенного для аллелей G0101–0107 в различных популяциях, можно выделить два четко выраженных кластера: «Европейский» (Дания, Северо-Запад РФ, Германия и Польша), «Азиатский» (Япония, Северная Индия) (рис. 3).

Анализ гена *HLA-G* как одного из возможных генов-кандидатов, способствующих развитию мультифакторных заболеваний, чрезвычайно важен для медицинской генетики.

Кластерный анализ и дальнейшее изучение гена *HLA-G* позволит индивидуализировать подход к прогнозированию и лечению пациентов с иммунологическими нарушениями и проблемами репродукции исходя из их происхождения и «генетических корней».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании иммунологического взаимодействия с иммунными клетками и ограниченного тканевого распределения очевидно, что *HLA-G*, по-видимому, подавляет материнскую аллоатаку на плод во время беременности. С учетом этого было приложено много усилий для выяснения, как экспрессия *HLA-G* влияет на развитие осложнений

беременности, таких как повторяющиеся потери беременности, при которых иммунологические факторы, как считается, играют решающую роль. Подробное изучение генов-кандидатов может привести к пониманию патогенеза потери беременности, связанной с иммунной системой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Статья подготовлена к публикации в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № АААА-А20-120041390025-9 «Разработка диагностических критериев прогнозирования ранних репродуктивных потерь на основании экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса G, E, C» (руководитель — д-р биол. наук профессор Т.Э. Иващенко).

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

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

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Djuricic S., Hviid T.V. HLA Class Ib molecules and immune cells in pregnancy and preeclampsia // *Front. Immunol.* 2014. Vol. 5. P. 652. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00652
2. Баклейчева М.О., Беспалова О.Н., Иващенко Т.Э. Роль экспрессии HLA I класса (G, E и C) в ранних репродуктивных потерях // *Акушерство и гинекология.* 2020. № 2. С. 30–36. DOI: 10.18565/aig.2020.2.30-36
3. Carosella E.D., Ploussard G., LeMaout J., Desgrandchamps F. A systematic review of immunotherapy in urologic cancer: Evolving roles for targeting of CTLA-PD-1/PD-L1, and HLA-G // *Eur. Urol.* 2015. Vol. 68. No. 2. P. 267–279. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.032
4. Szekeres-Bartho J., Markert U.R., Varla-Leftherioti M. Immunology in reproduction // *J. Reprod. Immunol.* 2015. Vol. 108. P. 1. DOI: 10.1016/j.jri.2015.03.003
5. de Wynter E.A., Testa N.G. Interest of cord blood stem cells // *Biomed. Pharmacother.* 2001. Vol. 55. No. 4. P. 195–200. DOI: 10.1016/s0753-3322(01)00049-x
6. Серова Л.Д. Иммунологический HLA-статус у женщин с привычным невынашиванием беременности: методические рекомендации. Москва, 1998.
7. Steinbrook R. The cord-blood-bank controversies // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. No. 22. P. 2255–2257. DOI: 10.1056/NEJMp048283
8. Ferreira L.M.R., Meissner T.B., Tilburgs T., Strominger J.L. HLA-G: At the interface of maternal-fetal tolerance // *Trends Immunol.* 2017. Vol. 38. P. 272–286. DOI: 10.1016/j.it.2017.01.009
9. Choudhury S.R., Knapp L.A. Human reproductive failure II: immunogenetic and interacting factors // *Hum. Reprod. Update.* 2001. Vol. 7. No. 2. P. 135–160. DOI: 10.1093/humupd/7.2.135
10. Lorentzen D.F., Iwanaga K.K., Meuer K.J. et al. A 25% error rate in serologic typing of HLA-B homozygotes // *Tissue Antigens.* 1997. Vol. 50. No. 4. P. 359–365. DOI: 10.1111/j.1399-0039.1997.tb02888.x
11. Komlos L., Zamir R., Joshua H., Halbrecht I. Common HLA antigens in couples with repeated abortions // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1977. Vol. 7. No. 3. P. 330–335. DOI: 10.1016/0090-1229(77)90066-6
12. Christiansen O.B., Ring M., Rosgaard A. et al. Association between HLA-DR1 and -DR3 antigens and unexplained repeated miscarriage // *Hum. Reprod. Update.* 1999. Vol. 5. No. 3. P. 249–255. DOI: 10.1093/humupd/5.3.249
13. Dahl M., Klitkou L., Christiansen O.B. et al. Human leukocyte antigen (HLA)-G during pregnancy part II: associations between maternal and fetal HLA-G genotypes and soluble HLA-G // *Hum. Immunol.* 2015. Vol. 76. No. 4. P. 260–271. DOI: 10.1016/j.humimm.2015.01.015
14. Plaks V., Rinkenberger J., Dai J. et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency phenocopies features of preeclampsia and intrauterine growth restriction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. Vol. 110. No. 27. P. 11109–11114. DOI: 10.1073/pnas.1309561110
15. Zidi I., Rizzo R., Bouaziz A. et al. sHLA-G1 and HLA-G5 levels are decreased in Tunisian women with multiple abortion // *Hum. Immunol.* 2016. Vol. 77. P. 342–345. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.01.019
16. Ikeno M., Suzuki N., Kamiya M. et al. LINE1 family member is negative regulator of HLA-G expression // *Nucleic Acids Res.* 2012. Vol. 40. No. 21. P. 10742–10752. DOI: 10.1093/nar/gks874
17. Беспалова О., Баклейчева М., Ивашченко Т. et al. Expression of HLA-G and KIR2DL4 receptor in chorionic villous in missed abortion // *Gynecol. Endocrinol.* 2020. Vol. 36. No. 1 (Supl.). P. 43–47. DOI: 10.1080/09513590.2020.1816716
18. Akhter A., Das V., Naik S. et al. Upregulation of HLA-G in JEG-3 cells by dexamethasone and hydrocortisone // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012. Vol. 285. No. 1. P. 7–14. DOI: 10.1007/s00404-011-1880-3
19. Barrientos G., Toro A., Moschansky P. et al. Leptin promotes HLA-G expression on placental trophoblasts via the MEK/Erk and PI3K signaling pathways // *Placenta.* 2015. Vol. 36. No. 4. P. 419–426. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.01.006
20. Gregori S., Amodio G., Quattrone F., Panina-Bordignon P. HLA-G Orchestrates the early interaction of human trophoblasts with the maternal niche // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 128. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00128
21. Wang X., Li B., Wang J. et al. Evidence that miR-133a causes recurrent spontaneous abortion by reducing HLA-G expression // *Reprod. Biomed. Online.* 2012. Vol. 25. No. 4. P. 415–424. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.06.022
22. Wu Z.S., Wang C.Q., Xiang R. et al. Loss of miR-133a expression associated with poor survival of breast cancer and restoration of miR-133a expression inhibited breast cancer cell growth and invasion // *BMC Cancer.* 2012. Vol. 12. P. 51. DOI: 10.1186/1471-2407-12-51

23. Guo W., Fang L., Li B. et al. Decreased human leukocyte antigen-G expression by miR-133a contributes to impairment of proinvasion and proangiogenesis functions of decidual NK cells // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 741. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00741

24. Rokhfarooz S., Ghadiri A., Ghandil P. et al. Association between HLA-G 14bp gene polymorphism and serum sHLA-G protein concentra-

tions in preeclamptic patients and normal pregnant women // *Immunol. Invest.* 2018. Vol. 47. P. 558–568. DOI: 10.1080/08820139.2018.1467925

25. Аленичев А.С., Насыхова Ю.А., Иващенко Е.Э., Баранов В.С. Характеристика генетической структуры популяции Северо-Западного региона РФ по гену HLA-G // *Экологическая генетика.* 2014. Т. 12. № 2. С. 74–80.

REFERENCES

1. Djurisic S, Hviid TV. HLA Class Ib molecules and immune cells in pregnancy and preeclampsia. *Front Immunol.* 2014;5:652. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00652

2. Bakleicheva MO, Bespalova ON, Ivashchenko TE. Role of class I HLA (G, E, and C) expression in early reproductive losses. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;(2):30–36. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.2.30-36

3. Carosella ED, Ploussard G, LeMaout J, Desgrandchamps F. A systematic review of immunotherapy in urologic cancer: Evolving roles for targeting of CTLA-PD-1/PD-L1, and HLA-G. *Eur Urol.* 2015;68(2):267–279. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.032

4. Szekeres-Bartho J, Markert UR, Varla-Lefferioti M. Immunology in reproduction. *J Reprod Immunol.* 2015;108:1. DOI: 10.1016/j.jri.2015.03.003

5. de Wynter EA, Testa NG. Interest of cord blood stem cells. *Biomed Pharmacother.* 2001;55(4):195–200. DOI: 10.1016/s0753-3322(01)00049-x

6. Serova LD. Immunologicheskij HLA-status u zhenshhin s privychnym nevnashivaniem beremennosti: metodicheskie rekomendacii. Moscow, 1998. (In Russ.)

7. Steinbrook R. The cord-blood-bank controversies. *N Engl J Med.* 2004;351(22):2255–2257. DOI: 10.1056/NEJMp048283

8. Ferreira LMR, Meissner TB, Tilburgs T, Strominger JL. HLA-G: At the interface of maternal-fetal tolerance. *Trends Immunol.* 2017;38:272–286. DOI: 10.1016/j.it.2017.01.009

9. Choudhury SR, Knapp LA. Human reproductive failure II: immunogenetic and interacting factors. *Hum Reprod Update.* 2001;7(2):135–160. DOI: 10.1093/humupd/7.2.135

10. Lorentzen DF, Iwanaga KK, Meuer KJ, et al. A 25% error rate in serologic typing of HLA-B homozygotes. *Tissue Antigens.* 1997;50(4):359–365. DOI: 10.1111/j.1399-0039.1997.tb02888.x

11. Komlos L, Zamir R, Joshua H, Halbrecht I. Common HLA antigens in couples with repeated abortions. *Clin Immunol Immunopathol.* 1977;7(3):330–335. DOI: 10.1016/0090-1229(77)90066-6

12. Christiansen OB, Ring M, Rosgaard A, et al. Association between HLA-DR1 and -DR3 antigens and unexplained repeated miscarriage. *Hum Reprod Update.* 1999;5(3):249–255. DOI: 10.1093/humupd/5.3.249

13. Dahl M, Klitkou L, Christiansen OB, et al. Human leukocyte antigen (HLA)-G during pregnancy part II: associations between maternal and fetal HLA-G genotypes and soluble HLA-G. *Hum Immunol.* 2015;76(4):260–271. DOI: 10.1016/j.humimm.2015.01.015

14. Plaks V, Rinkenberger J, Dai J, et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency phenocopies features of preeclampsia and intrauterine

growth restriction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(27):11109–11114. DOI: 10.1073/pnas.1309561110

15. Zidi I, Rizzo R, Bouaziz A, et al. sHLA-G1 and HLA-G5 levels are decreased in Tunisian women with multiple abortion. *Hum Immunol.* 2016;77:342–345. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.01.019

16. Ikeno M, Suzuki N, Kamiya M, et al. LINE1 family member is negative regulator of HLA-G expression. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(21):10742–10752. DOI: 10.1093/nar/gks874

17. Bespalova O, Bakleicheva M, Ivashchenko T, et al. Expression of HLA-G and KIR2DL4 receptor in chorionic villous in missed abortion. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(Suppl1):43–47. DOI: 10.1080/09513590.2020.1816716

18. Akhter A, Das V, Naik S, et al. Upregulation of HLA-G in JEG-3 cells by dexamethasone and hydrocortisone. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(1):7–14. DOI: 10.1007/s00404-011-1880-3

19. Barrientos G, Toro A, Moschansky P, et al. Leptin promotes HLA-G expression on placental trophoblasts via the MEK/Erk and PI3K signaling pathways. *Placenta.* 2015;36(4):419–426. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.01.006

20. Gregori S, Amodio G, Quattrone F, Panina-Bordignon P. HLA-G Orchestrates the early interaction of human trophoblasts with the maternal niche. *Front Immunol.* 2015;6:128. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00128

21. Wang X, Li B, Wang J, et al. Evidence that miR-133a causes recurrent spontaneous abortion by reducing HLA-G expression. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(4):415–424. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.06.022

22. Wu ZS, Wang CQ, Xiang R, et al. Loss of miR-133a expression associated with poor survival of breast cancer and restoration of miR-133a expression inhibited breast cancer cell growth and invasion. *BMC Cancer.* 2012;12:51. DOI: 10.1186/1471-2407-12-51

23. Guo W, Fang L, Li B, et al. Decreased human leukocyte antigen-G expression by miR-133a contributes to impairment of proinvasion and proangiogenesis functions of decidual NK cells. *Front Immunol.* 2017;8:741. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00741

24. Rokhfarooz S, Ghadiri A, Ghandil P, et al. Association between HLA-G 14bp gene polymorphism and serum sHLA-G protein concentrations in preeclamptic patients and normal pregnant women. *Immunol Invest.* 2018;47:558–568. DOI: 10.1080/08820139.2018.1467925

25. Alenichev AS, Nasyhova JuA, Ivashchenko EJe, Baranov VS. Harakteristika genicheskoy struktury populjacii Severo-Zapadnogo regiona RF po genu HLA-G. *Jekologicheskaja genetika.* 2014;12(2):74–80. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

* **Маргарита Олеговна Баклейчева;**

адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0103-8583>; Scopus Author ID: 57203248029; e-mail: bakleicheva@gmail.com

Олеся Николаевна Беспалова, д-р мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>; eLibrary SPIN: 4732-8089; e-mail: shiggerra@mail.ru

Татьяна Эдуардовна Иващенко, д-р биол. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8549-6505>; e-mail: tivashchenko2011@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Margarita O. Bakleycheva,** MD;

address: 3 Mendeleevskaya Line, Saint Petersburg, 199034, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0103-8583>; Scopus Author ID: 57203248029; e-mail: bakleicheva@gmail.com

Olesya N. Bespalova, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>; eLibrary SPIN: 4732-8089; e-mail: shiggerra@mail.ru

Tatyana E. Ivashchenko, PhD, Dr. Sci. (Biol.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8549-6505>; e-mail: tivashchenko2011@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author