

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>

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. Beshpalova, 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, Beshpalova 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>

Received: 22.07.2021

Accepted: 24.12.2021

Published: 28.02.2022

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

HLA-G基因及其表达在习惯性流产发生中的作用

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

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

总结了国内外现代临床研究的结果, 介绍了主要组织相容性复合体 (HLA) 分子和非经典HLA-G分子在滋养细胞上表达的重要性, 特别是在妊娠早期的生理过程中的信息。HLA-G基因在抗原处理和表达方面具有核心功能, 并抑制自然杀伤细胞受体, 导致母胎界面的免疫反应减少, 并为胎儿提供母体免疫耐受。它的表达取决于转录因子、微RNA和环境因素的组合。在此基础上, 进行了100多项实验研究, 研究HLA-G基因的表达, 并证明其对妊娠并发症的发生, 如早期习惯性流产的影响, 免疫学因素被认为在其中起着关键作用。

关键词: HLA-G; 怀孕; 自发流产; 习惯性流产; 孕囊排出。

引用本文:

Bakleycheva MO, Beshpalova ON, Ivashchenko TE. HLA-G基因及其表达在习惯性流产发生中的作用. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(1):101–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD76384>

收稿日期: 2021年7月22日

审稿日期: 2021年12月24日

出版时间: 2022年2月28日

有流产史,包括多次流产的不育夫妇数目的增加,是俄罗斯联邦人口状况的不利背景。免疫因素在50-80%的病例中是早期孕囊排出的主要原因。无论胎龄如何,在母体-胎盘-胎儿界面的蜕膜组织中,存在着人类白细胞抗原(HLA)在血管外滋养层细胞和母体白细胞上的独特组合表达。绒毛膜外滋养细胞表达人类主要组织相容性复合体I类的多态非经典抗原——HLA-E、HLA-F、HLA-G和HLA-C(图1)。其中,HLA-G是一种保护胎儿不被其母体的免疫系统破坏的分子,因此对两个生物体的耐受性有很大贡献。

HLA-G作为一种免疫机制,通过与免疫效应器的直接互动作为《盾牌》对抗肿瘤[2]。2001年,当《盾牌》一词被用来定义HLA-G分子在保护免受外来或不需要的组织和细胞、免疫学程序性破坏方面的功能时,这与它的结构内容有关。然而,随着时间的推移,这些阻碍免疫反应的细胞间配体与受体相互作用被赋予了一个新的名称——免疫检查点[3]。免疫检查点不是分子,而是反应实施的途径,因此HLA-G不再是一种防御:HLA-G/免疫球蛋白样转录物(ILT)的相互作用是一种免疫检查点。

生殖免疫学的发展和1953年

1953年,P. Medawar对主要组织相容性复合体的研究,提出了《为什么半异体胎儿能免受母体免疫系统的排斥?》的问题,为生殖免疫学奠定了基础。如果移植免疫的经典规则适用于怀孕,胎儿作为《移植体》应该被母体的宿主机体拒绝。

女性身体对妊娠的免疫确认对于成功着床和妊娠的后续发展是必要的。免疫系统的激活是一个正常结果的必要条件[4]。

世界著名的法国科学家、教授Jean-Baptiste-Gabriel-Joachim Dausset将研究带入了免疫学领域。1952年,他首先与委内瑞拉裔美国免疫学家Baruj Benacerraf和美国移植免疫学家George Davis Snell一起,发现了包含在主要组织相容性复合体中的人类白细胞抗原。正是由于这一发现,科学家们能够预测器官和组织移植过程中发生排斥反应的概率,这使得现代移植学的发展成为可能[5, 6]。

J. Dausset随后的研究致力于研究一些慢性疾病的遗传原因。1980年,J. Dausset, B. Benacerraf和G. Snell因《在细胞表面调节免

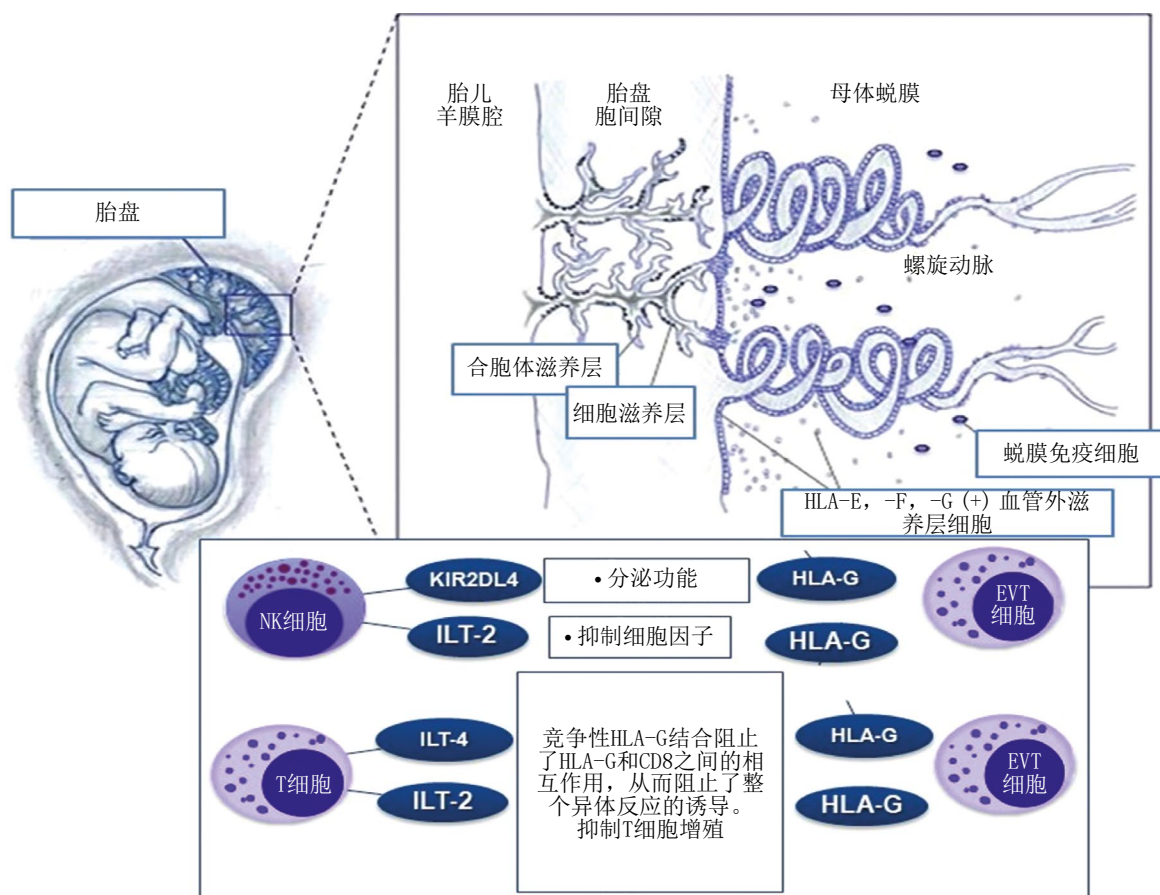


图1 胎儿、胎盘、蜕膜组织及HLA-G表达蛋白分子的功能意义示意图。矩形图显示的是母体和胎儿界面的放大图像,显示滋养细胞群的定位。细胞滋养层细胞是分化的滋养层细胞群的前体;绒毛外滋养细胞(EVT)的表面表达HLA-E、HLA-G,可能还有HLA-F;合胞滋养细胞与绒毛滋养细胞一起,可以表达一种可溶性的HLA-G蛋白分子。圆形插图中的箭头显示HLA-G与细胞表面各种受体的相互作用,即子宫自然杀伤(NK)、CD8⁺T细胞。ILT—干免疫球蛋白样转录物[1]

疫反应的基因决定结构方面的发现》而被授予诺贝尔医学和生理学奖。利用诺贝尔奖的奖金和法国电视台的拨款, 1984年成立了人类多态性研究中心 (CEPH), 后来更名为J. Dausset-CEPH基金会。

20世纪60年代的研究证实了HLA抗原对胎儿发育、妊娠过程和结局的影响。在20世纪70年代的研究中, 有大量的HLA抗原与习惯性流产 (HA) 的配对发生。根据L.D. Serova的研究, 如果配偶有3个以上的HLA抗原, 流产和不孕的风险增加到100%[7]。

C. Ober等人使用聚合酶链反应 (PCR-SSOP—sequence-specific oligonucleotide probe hybridisation) 方法, 他们发现习惯性流产配偶中HLA-DQ的巧合率很高[8-11]。

在90年代, 习惯性胎儿流产和HLA-DR (DR1与DR3) 抗原之间建立了联系。在妊娠结局不成功的夫妇中, 配偶更经常匹配HLA-DR抗原, 在流产的夫妇中, HLA-B44/DR5单倍型明显更经常检测到[12]。

HLA-G基因

1987年, *HLA-G*基因首次被描述为小鼠Qa基因的结构同源物。(D.E. Geraghty, B. Koller, H.T. Orr)。在I类主要组织相容性复合体的所有表达产物中, *HLA-G*是在滋养细胞上表达的非经典Ib类蛋白的最突出代表。*HLA-G*的主要特征是在组织中的分布有限, 多态性水平低, 存在7种不同的异构体结构。这是由选择性剪接形成的, 以及对免疫活性细胞发挥抑制作用的能力。*HLA-G*基因位于第I类主要组织相容性复合体基因簇中6号染色体短臂的6p21.3区。

*HLA-G*独特的选择性剪接导致了7种亚型的形成, 其中包括4种膜结合型 (*HLA-G1-G4*) 和3种可溶性型 (*HLA-G5-G7*) [13]。可溶性s*HLA-G*分子的二聚体增加了其功能能力。在怀孕期间, *HLA-G1*和*HLA-G5*显然对其发展和延长有最大的影响, 因为一些研究表明, 在母胎功能分离边界, 卵巢外滋养层细胞同时表达膜结合的*HLA-G1*分子和其可溶形式*HLA-G5/sHLA-G1*。关于*HLA-G*亚型在绒毛细胞滋养层和合胞滋养层中的表达仍然存在争议。根据最近的数据, 在孕妇和非孕妇的血浆、卵泡液和卵母细胞上清液中都发现了s*HLA-G*的可溶性形式。在男性, s*HLA-G*存在于血浆和精液中[14]。蛋白分子*HLA-G*与各种免疫受体相互作用, 包括免疫球蛋白样转录物2和4以及KIR2DL4。这有助于免疫学过程, 包括抑制T细胞的增殖和功能, NK细胞的增殖和细胞毒性, 诱导调节性T细胞, 抑制抗原呈递细胞的分化, 最终导致细胞因子分泌的改变。

*HLA-G*基因表达的蛋白质产物结构复杂, 可能以单体、同质体和异质体的形式存在, 在生物体液中以自由状态泛素化的蛋白质或作为外泌体的一部分[15]。

HLA-G基因表达及其调控

*HLA-G*的表达取决于转录因子、微RNA (miRNA) 和环境因素的组合。*HLA-G*的调节是独特的, 与其他HLA I类分子的表达不同。因此, *HLA-G*在细胞外细胞中的表达是独一无二的, 取决于250bp的DNA片段, 该片段位于*HLA-G*翻译起始密码子的上游1.1bp。这一DNA序列在经典的I类HLA中是不存在的, 可以作为一个假定的位点控制区域。*HLA-G*基因的启动子区域与经典的I类启动子不同, 主要是因为 (1) 它缺乏干扰素 γ (IFN γ) 和转录因子NF- κ B的调节感应元件; (2) 近端启动子区域 (在第一个翻译的ATG密码子的250bp内) 不通过I类HLA转导的基本机制介导转导; (3) 并有已确定的替代调节元件 (热休克蛋白、孕酮和负责缺氧的元件) 和负责白细胞介素 (IL) 10、糖皮质激素和其他转录元件的未确定的元件。

Ikeno等人发现了一个潜在的负调控因子, 它与*HLA-G*基因中ATG起始密码子3'-5'方向上4000个核苷酸对的长嵌入元素 (LINE1) 重叠。该沉默元素可能解释了*HLA-G*相对于其他I类基因表达受限的原因[16]。确定了三个可供选择的调节因子: 1、干扰素调节因子1 (IRF-1), 它与干扰素的刺激反应元件结合; 2、热休克蛋白1; 3、孕酮, 它在体外附着于位于-52和-38之间的反应元件后激活*HLA-G*启动子。

胎盘产生和局部分泌的几种因素可以调节*HLA-G*的转录和/或其蛋白分子在血液单核细胞和滋养细胞中的表达。生长因子、抗炎或促炎细胞因子, 如IL-1 β 、IL-10、IFN α 、 β 、 γ , 与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和/或IL-2、白血病抑制因子、表皮生长因子和转化生长因子 β 相结合, 可增加*HLA-G*基因表达。对于由胎盘产生的糖皮质激素 (地塞米松、氢化可的松)、 β -雌二醇、孕酮、催乳素和瘦素等激素也有同样的效果[17-19]。

要使其中一些调节剂具有活性, 需要*HLA-G*基因的转录活性。这可以由胎教过程中的关键生理微环境提供。例如, 在一项对妊娠早期的绒毛膜细胞的研究中观察到*HLA-G* mRNA的激活[20]。

DNA甲基化和组蛋白修饰是相互关联的表观遗传机制, 在控制转录方面起着关键作用。对人类白血病细胞系的DNA CpG-甲基化进行了分析, 而发现一些细胞系在用脱甲基剂5-氮杂环丁 (5-Aza-dC) 处理后, *HLA-G*转录被激活。然而, 在许多其他细胞株中, 5-Aza-dC处理增强了*HLA-G*的转录, 但在蛋白水平上没有表达。实验中, 当8个不同的细胞系暴露于组蛋白去乙酰化酶抑制剂trichostatin A (TSA) 时, *HLA-G*转录仅在人M8黑色素瘤细胞中观察到。这些发现表明, *HLA-G*表达的转录后调控机制可能比想象的更普遍[21]。

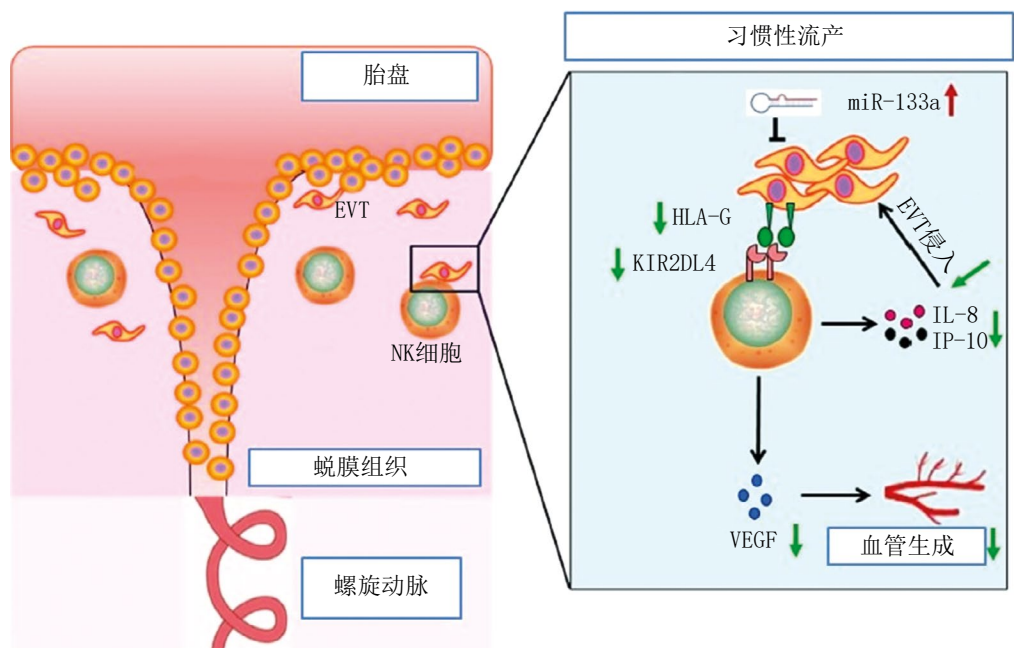


图2 说明 $HLA-G$ 基因表达减少与习惯性流产中蜕膜自然杀伤功能受损之间关系的假说的示意图。习惯性流产患者的蜕膜NK细胞中KIR2DL4的低表达可能抑制这些细胞的促侵袭和促血管生成细胞因子的分泌。此外，在滋养细胞系HTR-8/SVneo中，miRNA-133a减少了 $HLA-G$ 基因的表达，可能会影响蜕膜NK细胞与KIR2DL4结合时的分泌能力。细胞因子水平的降低可能影响滋养细胞的侵袭和血管生成。EVT——绒毛外滋养层；VEGF——血管内皮生长因子[23]

转录后调控与miRNA有关。MiRNA是能够通过诱导RNA降解来抑制基因表达的分子，当它们与mRNA的3'区域的特定位点结合时。它们是一类非蛋白质编码的RNA，通过与3'-非翻译区(UTR)的特定位点结合来调节动物体内所有基因的30%。通过目标抑制，miRNA诱发了基因表达程序的关键变化。这些变化是发育时间、分化、增殖、细胞死亡和细胞代谢等概念和过程的基础。MiRNA的表达具有组织特异性，此外，miRNA在人类胎盘中大量表达。胎儿与母体是半同源的，科学家认为 $HLA-G$ 为胎儿和母体提供了免疫耐受性，以利于妊娠过程。这与肿瘤细胞中避免免疫监视的机制相似。进一步的研究表明，miRNA-133a在肿瘤细胞的增殖和侵袭过程中起着关键作用[22]。根据这些发现，T细胞增殖和侵袭的功能障碍是导致妊娠终止的主要原因之一。

在一项关于习惯性流产机制的研究中，X. Wang等人发现，与人工流产患者的绒毛相比，miRNA-133a在习惯性流产患者的绒毛中表达明显更强[21]。使用多种程序和实时聚合酶反应进行预测，证实miRNA-133a最有可能与 $HLA-G$ 的3' UTR结合，而且蜕膜NK细胞的功能可能被 $HLA-G$ 表达的减少所抑制，这表明了一种可能的孕囊排出机制(图2)。W. Guo等人证明，miRNA-133a通过KIR2DL4影响蜕膜NK细胞功能，对习惯性妊娠失败患者的 $HLA-G$ 表达进行负向调节[23]。 $HLA-G$ 的表达状态在胚胎、组织和细胞群中有所不同。在JEG-3细胞中发现 $HLA-G$ 的表达被miRNA-133a通过阻断翻译而不是通过mRNA降解而减少。这些观察表明 $HLA-G$ 在生理性怀孕的发展中起着关键作用，并且miRNA-133a的过度表达抑制了生殖能力丧失患者的 $HLA-G$ 表达。此外，miRNA-133a的高表达参与了习惯性流产的发病机制。

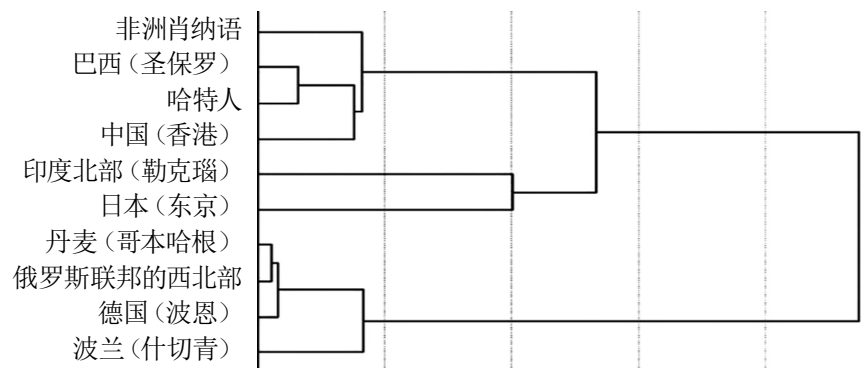


图3 不同人群中 $HLA-G$ 基因的G*0101-0107等位基因的相似性。使用欧氏距离测量法的沃德法聚类[25]

HLA-G基因多态性

HLA-G与经典的HLA基因不同。它的多态性等位基因非常有限,例如,HLA-B有1431个等位基因,HLA-C有569个等位基因,而HLA-G只有46个等位基因[24]。多态性变化对基因的编码和非编码区都有影响。A.S. Alenichev等人表明,G*0101等位基因在俄罗斯西北部人口中的频率为86.5%。G*0101等位基因被认为是高加索人中最常见的(在哈特人中,频率为72.5%;在丹麦人中,频率为87%;在德国,频率为86%;在日本,频率为55%;在印度,频率为39%)[25]。

根据对不同人群中G0101-0107等位基因进行的聚类分析,可以确定两个明确的聚类:《欧洲》(丹麦、俄罗斯西北部、德国和波兰)和《亚洲》(日本、印度北部)(图3)。

分析HLA-G基因作为导致多因素疾病的可能候选基因之一,对医学遗传学极为重要。

聚类分析和对HLA-G基因的进一步研究将使人们能够根据免疫性疾病和生殖问题的起源和遗传根源,对其进行个性化的预后和治疗。

结论

基于HLA-G与免疫细胞的免疫相互作用和组织分布的局限性,可以看出HLA-G明显抑制妊娠期母体异位体对胎儿的作用。考虑到这一点,做了大量的工作来研究HLA-G的表达如何影响妊娠并发症的发生,如反复妊娠损失,其中免疫因素被认为发挥了关键作用。对候选基因的详细研究可以导致解与免疫系统相关的妊娠损失的发病机制。

附加信息

资金来源。这篇文章是作为俄罗斯联邦科学和高等教育部的国家任务编号为AAAA-A20-120041390025-9《根据主要组织相容性复合体I类G、E、C抗原的表达预测早期生殖损失的诊断标准的发展》的一部分而准备出版(由T.E. Ivashchenko生物学博士教授领导)。

研究中的每个参与者都签署了一份知情自愿同意书。

利益冲突。作者声明,没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

所有作者都对文章的研究和准备做出了重大贡献,在发表前阅读并批准了最终版本。

REFERENCES

- 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
- Bakleicheva MO, Bepalova 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
- 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
- Szekeres-Bartho J, Markert UR, Varla-Leftherioti M. Immunology in reproduction. *J Reprod Immunol*. 2015;108:1. DOI: 10.1016/j.jri.2015.03.003
- 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
- Serova LD. Immunologicheskij HLA-status u zhenshhin s privychnym nevnashivaniem beremennosti: metodicheskie rekomendacii. Moscow, 1998. (In Russ.)
- Steinbrook R. The cord-blood-bank controversies. *N Engl J Med*. 2004;351(22):2255-2257. DOI: 10.1056/NEJMp048283
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Bepalova 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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. Charakteristika geneticheskoy struktury populjacji Severo-Zapadnogo regiona RF po genu HLA-G. *Jekologicheskaja genetika.* 2014;12(2):74–80. (In Russ.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Djurisic 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Серова Л.Д. Иммунологический HLA-статус у женщин с привычным невынашиванием беременности: методические рекомендации. Москва, 1998.
- Steinbrook R. The cord-blood-bank controversies // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. No. 22. P. 2255–2257. DOI: 10.1056/NEJMp048283
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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., Ivashchenko T. 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 concentrations 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.

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: bakleycheva@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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

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: bakleycheva@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