

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-5-10

## Гены системы HLA класса II у супружеских пар с неэффективными попытками вспомогательных репродуктивных технологий

А.Н. Загарских, Е.В. Бутина, Г.А. Зайцева

ФГБУН КНИИГИПК ФМБА, Киров, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить иммуногенетические особенности супружеских пар, обратившихся к методам искусственного оплодотворения.

**Материал и методы:** HLA-типирование класса II выполнено у 345 супружеских пар с различными исходами искусственного оплодотворения: неэффективными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и внутриматочной инсеминации спермой мужа (ИСМ), замершими беременностями после оплодотворения *in vitro*. Главными условиями включения супругов в исследование были первичные или повторные имплантационные потери после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Типирование вариантов HLA-генов класса II проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Оценку HLA-генотипов проводили у женщин, предварительно обследованных в лечебно-профилактическом учреждении с диагнозом по МКБ-10: N97 (женское бесплодие), и мужчин, проверенных на носительство урогенитальных инфекций с оценкой спермограммы, теста на смешанную антиглобулиновую реакцию и определением делеций в локусе AZF. В соответствии с данными акушерско-гинекологического анамнеза обследованные лица разделены на 5 групп: первая — с одной неудачной попыткой ЭКО (n=100), вторая — с двумя (n=64), третья — с тремя и более (n=87), четвертая — с неэффективными ИСМ (n=48), пятая — с замершими беременностями после ЭКО (n=10). Группу сравнения составили 36 супружеских пар с одними и более родами, наступившими после использования ВРТ.

**Результаты исследования:** эффективность методов искусственного оплодотворения зависит от HLA-генотипов супругов. Так, у женщин аллель *DQA1\*01:02* ассоциирован с репродуктивными неудачами после искусственного оплодотворения. У мужчин вариант гена *DQA1\*01:01* характеризует отсутствие беременности при проведении ВРТ, *DQA1\*05:01* — наличие родов после данных процедур. Ген *DRB1\*11* у мужчин способствует эффективной инсеминации. Аллели *DQB1\*03:03* у женщин, *DRB1\*01*, *DQA1\*01:01* и *DQB1\*05:01* у мужчин предрасполагают к замершим беременностям после ЭКО и ИСМ. Специфичность *DQB1\*02:01* у последних, напротив, ассоциирована с родами после процедур искусственного оплодотворения. Результативность ЭКО и ИСМ не связана с совпадением супругов по HLA-аллелям класса II.

**Заключение:** HLA-типирование класса II является ключевым моментом в диагностике бесплодных пар при проведении ВРТ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, аллели, гены, HLA-система.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Загарских А.Н., Бутина Е.В., Зайцева Г.А. Гены системы HLA класса II у супружеских пар с неэффективными попытками вспомогательных репродуктивных технологий. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):5–10. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-5-10.

## HLA class II alleles in couples with failed ART attempts

A.N. Zagarskikh, E.V. Butina, G.A. Zaytseva

KRIHBT, Kirov, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to study immunogenetic patterns of couples who have appealed to assisted reproductive technologies (ARTs).

**Patients and Methods:** HLA class II typing was performed in 345 couples with different outcomes of ARTs, i.e., ineffective in vitro fertilization (IVF) or intrauterine insemination (IUI), and missed miscarriage after IVF. Inclusion criteria were primary or secondary ART implantation failures. HLA class II typing was performed by real-time PCR. In addition, HLA genotypes were investigated in women examined for female infertility (ICD-10 code N97) and men examined for urogenital infections plus spermogram, MAR test, and assessment of AZF deletions. All participants were divided into five groups of pairs based on obstetric and gynecologic history, i.e., one failed IVF attempt (n=100), two failed IVF attempts (n=64), three or more failed IVF attempts (n=87), ineffective IUI (n=48), and missed miscarriage after IVF (n=10). The comparison group included 36 couples with one or more childbirths after ARTs.

**Results:** ART efficacy depends on the HLA genotypes of couples. In women, *DQA1\*01:02* is associated with IVF failure. In men, *DQA1\*01:01* is associated with failed ART, and *DQA1\*05:01* is associated with childbirth after ARTs. In men, *DRB1\*11* favors effective IUI. *DQB1\*03:03* in women and *DRB1\*01*, *DQA1\*01:01*, and *DQB1\*05:01* in men predispose to missed miscarriages after IVF and IUI. In men, *DQB1\*02:01* contributes to childbirths after ARTs. The outcomes of IVF and IUI are not related to husband-wife matching for HLA class II alleles.

**Conclusion:** HLA class II typing is crucial for diagnosing infertility when using assisted reproductive technologies.

**KEYWORDS:** infertility, in vitro fertilization, alleles, genes, HLA.

**FOR CITATION:** Zagarskikh A.N., Butina E.V., Zaytseva G.A. HLA class II alleles in couples with failed ART attempts. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(1):5–10 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-5-10.

## ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие — актуальная проблема современного здравоохранения. Его отличительной чертой является невозможность женщины забеременеть в течение одного года регулярной половой жизни без применения различных средств контрацепции. Частота бесплодных браков приближается к 20% и не только не уменьшается, но и увеличивается. Проблема infertility является предметом обсуждения медицинского и научного сообществ, а также важной составляющей социальной политики любого государства, так как неизбежно сказывается на демографических показателях [1, 2].

На протяжении многих лет в качестве одного из способов решения проблемы бесплодия применяются методы искусственного оплодотворения, в частности экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и внутриматочная инсеминация спермой мужа (ИСМ) [3]. Около трети обратившихся за медицинской помощью супружеских пар терпят повторные репродуктивные неудачи после этих процедур. По данным литературы, отсутствие у матери иммунной реакции на эмбрион и его прикрепление к стенке матки важно для нормального процесса имплантации [4, 5].

Лейкоцитарные антигены человека (HLA) — генетически разнообразные локусы в человеческом геноме, которые относятся к генам, отвечающим за иммунный ответ, и контролируют направление иммунных процессов, протекающих в организме [6, 7]. Кроме участия HLA-генов в развитии инфекционных, онкологических и аутоиммунных заболеваний, связанных с иммунной системой, полиморфизм этих генов особенно важен для нормального наступления и вынашивания беременности [6, 8, 9]. Известно, что плод гаплоидентичен матери и отцу (каждый из родителей совместим с ребенком как минимум наполовину), но считается, что он должен быть генетически отличным от матери для нормальной имплантации. Вследствие этого существует предположение, по которому репродуктивные неудачи могут быть ассоциированы с HLA-совместимостью супругов [10, 11], хотя не все исследователи это подтверждают [12].

Иммуногенетические особенности супружеских пар требуют дополнительного изучения для оценки роли иммунной системы как при нормальных, так и при патологических репродуктивных процессах, в том числе неэффективных циклах ЭКО и ИСМ. Работы, направленные на исследование корреляционной связи между результативностью методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и индивидуальными/общими HLA-аллелями супругов, представлены в небольшом количестве. Данная проблема требует дальнейшего анализа.

**Цель исследования:** изучить иммуногенетические особенности супружеских пар, обратившихся к методам искусственного оплодотворения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

HLA-типирование класса II выполнено у 345 супружеских пар с различными исходами искусственного оплодотворения: неэффективными попытками ЭКО и ИСМ, замершими беременностями после оплодотворения *in vitro*. Главными условиями включения супругов в исследование были первичные или повторные имплантационные потери после применения ВРТ. Типирование вариантов HLA-генов класса II проводили методом полимеразной

цепной реакции в режиме реального времени («ДНК-Технология», Россия). Оценку HLA-генотипов проводили у женщин, предварительно обследованных в лечебно-профилактическом учреждении в соответствии с приказом Минздрава России № 572н от 01.11.2012, с диагнозом по МКБ-10: N97 (женское бесплодие), и мужчин, проверенных на носительство урогенитальных инфекций с оценкой спермограммы, теста на смешанную антиглобулиновую реакцию и определением делеций в локусе AZF. В результате выполненных исследований у обследованных лиц не было выявлено инфекционных, эндокринных, анатомических, генетических и гинекологических отягощающих факторов, приводящих к имплантационным неудачам после искусственного оплодотворения. Возраст женщин находился в пределах от 27 до 49 лет, мужчин — от 26 до 55 лет, медиана возраста — 38 лет. В соответствии с данными акушерско-гинекологического анамнеза обследованные лица разделены на 5 групп: первая — с одной неудачной попыткой ЭКО (100 пар), вторая — с двумя неудачными попытками ЭКО (64 пары), третья — с тремя и более неудачными попытками ЭКО (87 пар), четвертая — с неэффективными ИСМ (48 пар), пятая — с замершими беременностями после ЭКО (10 пар). Группы сравнения составили 36 супружеских пар с одними и более родами, наступившими после использования ВРТ.

Обработку полученных данных выполняли в программах Microsoft Excel и Biostat, используя критерий  $\chi^2$  и критерий Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы посчитали необходимым включить в исследование обследованных лиц из супружеских пар с замершими беременностями после использования искусственного оплодотворения и сравнить частоту распространенности HLA-генов с таковой у тех, у кого эти процедуры закончились родами. Частота встречаемости HLA-генов класса II у женщин показана в таблице 1. У женщин с двумя неэффективными циклами ЭКО статистически чаще выявлялся вариант гена *DQA1\*01:02* (42,2% против 22,2% в группе сравнения;  $\chi^2=4,0$ ). В остальных группах обследованных лиц данный аллель обнаруживался с сопоставимой частотой. У женщин с замершими беременностями после проведения ЭКО и ИСМ отмечалась статистически значимо более высокая распространенность *DQB1\*03:03* (40,0% и 13,9% соответственно;  $\chi^2=3,9$ ). Важно отметить, что у этих женщин наблюдалось близкое к статистически значимому увеличение выявляемости *DQA1\*03:01* (50,0% и 19,4% соответственно,  $\chi^2=3,8$ ). В группах женщин с одной неудачной попыткой ЭКО, с тремя и более неудачными попытками ЭКО, с неэффективными ИСМ, с замершими беременностями после ЭКО отмечалось близкое к достоверному повышению частоты встречаемости *DRB1\*09* (9,0, 8,0, 8,3, 10,0% против 0% в группе сравнения;  $\chi^2=3,5$ ,  $\chi^2=3,1$ ,  $\chi^2=3,2$ ,  $\chi^2=3,7$  соответственно). Кроме того, ни в одной группе женщин не был зафиксирован вариант гена *DQB1\*02:03*.

Частота встречаемости HLA-генов класса II у мужчин показана в таблице 2. Установлено, что в группах с одной, двумя, тремя и более неэффективными попытками ЭКО статистически чаще встречался вариант гена *DQA1\*01:01* (31,0, 35,9, 31,0% против 8,3% в группе сравнения;  $\chi^2=8,5$ ,  $\chi^2=9,1$ ,  $\chi^2=7,1$  соответственно). В группе мужчин из супружеских пар с замершими беременностями достоверно чаще

**Таблица 1.** Характер распределения HLA-аллелей класса II (%) у женщин с различными исходами искусственного оплодотворения**Table 1.** Distribution of HLA class II alleles (%) in women with different outcomes of ARTs

Аллель Allele	HLA-аллели класса II у обследованных лиц, % / HLA class II alleles, %					
	1-я группа Group 1 (n=100)	2-я группа Group 2 (n=64)	3-я группа Group 3 (n=87)	4-я группа Group 4 (n=48)	5-я группа Group 5 (n=10)	Группа сравнения Comparison group (n=36)
DRB1*01	27,0	28,1	24,1	22,9	20,0	36,1
DRB1*03	16,0	15,6	19,5	20,8	10,0	16,7
DRB1*04	22,0	15,6	18,4	20,8	20,0	22,2
DRB1*07	26,0	28,1	27,6	18,3	20,0	19,4
DRB1*08	5,0	7,8	8,0	10,4	10,0	8,3
DRB1*09	9,0	1,6	8,0	8,3	10,0	0
DRB1*10	3,0	3,1	3,0	8,3	10,0	5,6
DRB1*11	20,0	21,9	20,0	16,7	20,0	16,7
DRB1*12	5,0	6,3	5,0	4,2	10,0	8,3
DRB1*13	22,0	18,8	22,0	25,0	20,0	16,7
DRB1*14	2,0	3,1	2,0	0	10,0	2,8
DRB1*15	26,0	31,3	26,0	20,8	20,0	22,2
DRB1*16	2,0	7,8	2,0	6,3	0	0
DQA1*01:01	37,0	29,7	37,0	29,2	40,0	44,4
DQA1*01:02	23,0	42,2*	23,0	27,1	30,0	22,2
DQA1*01:03	20,0	20,3	20,0	25,0	0	19,4
DQA1*02:01	24,0	29,7	24,0	20,8	20,0	19,4
DQA1*03:01	34,0	18,8	34,0	33,3	50,0	22,2
DQA1*04:01	7,0	6,3	7,0	8,3	10,0	2,8
DQA1*05:01	36,0	32,8	36,0	35,4	30,0	27,8
DQA1*06:01	2,0	4,7	2,0	0	0	2,8
DQB1*02:01	32,0	37,5	32,0	29,2	10,0	19,4
DQB1*02:03	0	0	0	0	0	0
DQB1*03:01	21,0	28,1	21,0	20,8	30,0	25,0
DQB1*03:02	18,0	9,4	18,0	22,9	20,0	19,4
DQB1*03:03	17,0	9,4	17,0	18,8	40,0*	13,9
DQB1*03:04	3,0	0	3,0	0	0	2,8
DQB1*03:05	0	4,7	0	0	0	0
DQB1*04:01/04:02	5,0	6,3	5,0	6,3	20,0	2,8
DQB1*05:01	32,0	31,3	32,0	31,3	30,0	41,7
DQB1*05:02/05:04	2,0	12,5	2,0	6,3	10,0	13,9
DQB1*05:03	4,0	3,1	4,0	8,3	10,0	2,8
DQB1*06:01	1,0	4,7	1,0	2,1	0	2,8
DQB1*06:02	40,0	39,1	40,0	35,4	30,0	30,6

Примечание. \* — статистически значимые различия с группой сравнения,  $\chi^2 > 3,84$ .

Note. \*, statistically significant differences with the comparison group,  $\chi^2 > 3.84$ .

**Таблица 2.** Характер распределения HLA-аллелей класса II (%) у мужчин с различными исходами искусственного оплодотворения**Table 2.** Distribution of HLA class II alleles (%) in men with different outcomes of ARTs

Аллель Allele	HLA-аллели класса II у обследованных лиц, % / HLA class II alleles, %					
	1-я группа Group 1 (n=100)	2-я группа Group 2 (n=64)	3-я группа Group 3 (n=100)	4-я группа Group 4 (n=48)	5-я группа Group 5 (n=100)	Группа сравнения Comparison group (n=36)
DRB1*01	22,0	20,3	20,7	18,8	40,0*	8,3
DRB1*03	21,0	14,1	14,9	16,7	10,0	30,6
DRB1*04	26,0	28,1	20,7	27,1	10,0	19,4
DRB1*07	23,0	28,1	31,0	12,5	10,0	22,2
DRB1*08	6,0	3,1	11,5	8,3	20,0	5,6
DRB1*09	4,0	4,7	5,7	2,1	0	0
DRB1*10	2,0	3,1	2,3	4,2	0	2,8
DRB1*11	20,0	15,6	21,8	8,3*	40,0	30,6
DRB1*12	3,0	7,8	4,6	6,3	10,0	5,6
DRB1*13	19,0	15,6	18,4	31,3	30,0	13,9
DRB1*14	6,0	3,1	4,6	4,2	0	2,8
DRB1*15	32,0	35,9	24,1	31,3	10,0	27,8
DRB1*16	5,0	3,1	4,6	8,3	0	11,1
DQA1*01:01	31,0*	35,9*	31,0*	22,9	50,0*	8,3
DQA1*01:02	32,0	37,5	32,2	33,3	10,0	33,3
DQA1*01:03	18,0	15,6	10,3	25,0	10,0	8,3
DQA1*02:01	24,0	23,4	32,2	12,5	10,0	25,0
DQA1*03:01	28,0	29,7	28,7	29,2	10,0	22,2
DQA1*04:01	4,0	3,1	5,7	4,2	20,0	5,6
DQA1*05:01	37,0*	35,9*	40,2*	37,5*	60,0	72,2
DQA1*06:01	1,0	0	1,1	2,1	0	0
DQB1*02:01	37,0	35,9	36,8	25,0	0*	44,4
DQB1*02:03	1,0	0	0	0	0	0
DQB1*03:01	26,0	21,9	33,3	29,2	60,0	41,7
DQB1*03:02	13,0	23,4	13,8	18,8	20,0	16,7
DQB1*03:03	11,0	10,9	19,5	6,3	10,0	11,1
DQB1*03:04	3,0	0	0	0	0	0
DQB1*03:05	1,0	0	2,3	0	0	0
DQB1*04:01/04:02	1,0	3,1	4,6	4,2	20,0	2,8
DQB1*05:01	30,0*	25,0	20,7	22,9	40,0*	11,1
DQB1*05:02/05:04	8,0	12,5	5,7	6,3	0	11,1
DQB1*05:03	9,0	1,6	6,9	8,3	0	0
DQB1*06:01	8,0	3,1	2,3	8,3	0	5,6
DQB1*06:02	33,0	43,8	32,2	45,8	30,0	30,6

Примечание. \* — статистически значимые различия с группой сравнения,  $\chi^2 > 3,84$ .

Note. \*, statistically significant differences with the comparison group,  $\chi^2 > 3.84$ .

**Таблица 3.** Частота встречаемости гомологичных HLA-аллелей класса II (%) у супружеских пар с различными исходами искусственного оплодотворения**Table 3.** Rate HLA class II alleles (%) in married couples with different outcomes of ARTs

Количество общих аллелей Number of common alleles	HLA-аллели класса II у обследованных лиц, % / HLA class II alleles, %					
	1-я группа Group (n=100)	2-я группа Group 2 (n=64)	3-я группа Group 3 (n=87)	4-я группа Group 4 (n=48)	5-я группа Group 5 (n=10)	Группа сравнения Comparison group (n=36)
0	34,0	48,3	37,9	45,8	30,0	41,7
1	23,0	18,8	20,7	6,3	30,0	11,1
2	18,0	9,4	16,1	20,8	30,0	19,4
3	20,0	20,3	20,7	20,8	10,0	11,1
4	5,0	1,6	2,3	4,2	0	8,3
5	0	1,6	0	2,1	0	0
6	0	0	2,3	0	0	0

выявлялись гены *DRB1\*01* (40,0% против 8,3% в группе сравнения;  $\chi^2=6,1$ ), *DQA1\*01:01* (50,0% против 8,3% в группе сравнения;  $\chi^2=9,5$ ) и *DQB1\*05:01* (40,0% против 11,1% в группе сравнения;  $\chi^2=4,5$  соответственно), реже — *DQB1\*02:01* (0% против 44,4% в группе сравнения;  $\chi^2=6,8$ ). Кроме того, в этой группе мужчин зафиксирована тенденция к повышению выявляемости *DQB1\*04:01/04:02* (20,0% и 2,8%;  $\chi^2=3,8$ ) и к снижению выявляемости *DRB1\*15* (10,0% и 27,8%;  $\chi^2=3,5$ ). У мужчин с одной неудачной попыткой ЭКО обнаружено увеличение частоты встречаемости специфичности *DQB1\*05:01* (30,0% против 11,1%;  $\chi^2=5,0$ ). Важно отметить, что в группе мужчин из супружеских пар с замершими беременностями частота выявления аллеля *DQA1\*05:01* сопоставима с таковой у мужчин из группы сравнения (60,0% и 72,2%;  $\chi^2=3,8$ ). Тогда как у мужчин из супружеских пар с одной, двумя, тремя и более неудачными попытками ЭКО и неэффективными ИСМ этот аллель регистрировался достоверно реже, чем в группе сравнения (37,0, 35,9, 40,2, 37,5 и 72,2%;  $\chi^2=13,2$ ,  $\chi^2=12,1$ ,  $\chi^2=10,4$ ,  $\chi^2=9,9$  соответственно). В последней из них аллель *DRB1\*11* выявлялся статистически чаще, чем у мужчин из супружеских пар с неэффективными ИСМ (30,6% и 8,3%;  $\chi^2=5,8$ ).

Сравнительная оценка наличия общих HLA-аллелей класса II в исследованных супружеских парах показала, что статистически значимых различий в выявляемости общих специфичностей у супругов после применения методов искусственного оплодотворения и в группе сравнения не зарегистрировано ( $\chi^2<3,84$ ) (табл. 3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленные иммуногенетические особенности супругов с нерезультативными циклами искусственного оплодотворения, а также с замершими беременностями после данной процедуры имеют значительные различия по этим признакам с теми лицами, у которых процедуры ЭКО и ИСМ заканчивались родами. Эффективность ВРТ не зависит от наличия общих HLA-аллелей класса II у супружеских пар. Поэтому ключевым моментом в диагностике фертильных неудач после оплодотворения *in vitro* стоит считать HLA-типирование, которое поможет выявить индивидуальные варианты генов, ассоциированные с различными исходами ВРТ.

## Литература

1. Апресян С.В., Абашидзе А.А., Аракелян В.Ф. Медико-психологические аспекты бесплодия. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013;7(1):8–10.
2. Минайчева Л.И., Брагина Е.Ю., Жалсанова И.Ж. и др. Ассоциация генетических маркеров целиакии с репродуктивными нарушениями. Альманах клинической медицины. 2019;47(1):72–82. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-006.
3. Mallia Y.V., Das D.K., Maitra A. Role of HLA in human pregnancy. Int J Hum Genet. 2012;12(1):33–36.
4. Banchereau J., Briere F., Caux C et al. Immunobiology of dendritic cells. Annu Rev Immunol. 2000;18:767–811. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.767.
5. Vivier E., Raulet D.H., Moretta A. et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. Science. 2011;331(6031):44–49. DOI: 10.1126/science.1198687.
6. Киселева А.Н., Бутина Е.В., Исаева Н.В. и др. 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.
7. Логинова М.А., Трофимова Н.П., Парамонов И.В. Генетические особенности популяции, проживающей на территории Кировской области. Вестник службы крови России. 2012(1):24–28.
8. Зайцева Г.А., Киселева А.Н., Парамонов И.В. Полиморфизм MICA MICB генов в комплексе МНС (обзор литературы). Гематология и трансфузиология. 2016;61(2):100–104.
9. Maiers M., Paunic V., Steinbach M. et al. Prediction of HLA genes from SNP data and HLA haplotype frequencies. 2012 IEEE 12th International Conference on Data Mining Workshop. 2012;964–971. DOI: 10.1109/ICDMW.2012.74.
10. Saito S., Shiozaki A., Sasaki Y. et al. Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in fetomaternal tolerance. Semin Immunopathol. 2007;29:115–122. DOI: 10.1007/s00281-007-0067-2.
11. Strom T.B., Koulmanda M. Recently discovered T cell subsets cannot keep their commitments. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1677–1680. DOI: 10.1681/ASN.2008101027.
12. Warner C.M., Tyas D.A., Goldstein C. et al. Genotyping: the HLA system and embryo development. Reprod Biomed Online. 2002;4(2):133–139. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61930-x.

## References

1. Apresyan S.V., Abashidze A.A., Arakelyan V.F. Medical and psychological aspects of infertility. Obstetrics, gynecology and reproduction. 2013;7(1):8–10 (in Russ.).
2. Minajcheva L.I., Bragina E.Y., Zhalsanova I. ZH. et al. Association of celiac disease genetic markers with reproduction disorders. Almanac of clinical medicine. 2019;47:1:72–82 (in Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-006.

3. Mallia Y.V., Das D.K., Maitra A. Role of HLA in human pregnancy. *Int J Hum Genet.* 2012;12(1):33–36.
4. Banchereau J., Briere F., Caux C. et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:767–811. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.767.
5. Vivier E., Raulet D.H., Moretta A. et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science.* 2011;331(6031):44–49. DOI: 10.1126/science.1198687.
6. Kiseleva A.N., Butina E.V., Isaeva N.V. et al. Distribution of antigens of the HLA-system in married couples with reproductive disorders. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2019;13(2):111–118 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.111-118.
7. Loginova M.A., Trofimova N.P., Paramonov I.V. Genetic features of the population living in the Kirov region. *Vestnik sluzhby krovi Rossii.* 2012;1:24–28 (in Russ.).
8. Zaitseva G.A., Kiseleva A.N., Paramonov I.V. Polymorphism genes MICA and MICB in the MHC complex. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2016;61(2):100–104 (in Russ.).
9. Maiers M., Paunic V., Steinbach M. et al. Prediction of HLA genes from SNP data and HLA haplotype frequencies. 2012 IEEE 12th International Conference on Data Mining Workshop. 2012:964–971. DOI: 10.1109/ICDMW.2012.74.
10. Saito S., Shiozaki A., Sasaki Y. et al. Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in fetomaternal tolerance. *Semin Immunopathol.* 2007;29:115–122. DOI: 10.1007/s00281-007-0067-2.
11. Strom T.B., Koulmanda M. Recently discovered T cell subsets cannot keep their commitments. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1677–1680. DOI: 10.1681/ASN.2008101027.
12. Warner C.M., Tyas D.A., Goldstein C. et al. Genotyping: the HLA system and embryo development. *Reprod Biomed Online.* 2002;4(2):133–139. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61930-x.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Загарских Анастасия Николаевна** — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России; 610027, Россия, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72; ORCID iD 0000-0003-1846-8237.

**Бутина Елена Владимировна** — д.м.н., заведующая лабораторией иммуногематологии ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России; 610027, Россия, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72; ORCID iD 0000-0002-7474-7559.

**Зайцева Галина Алексеевна** — д.м.н., профессор, руководитель научного направления ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России; 610027, Россия, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72; ORCID iD 0000-0002-3404-6512.

**Контактная информация:** Загарских Анастасия Николаевна, e-mail: zagarskikh@niigpk.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 29.11.2021.

**Поступила после рецензирования** 22.12.2021.

**Принята в печать** 14.01.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Anastasiya N. Zagarskikh** — C. Sc. (Biol.), junior researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, KRIHBT; 72, Krasnoarmeyskaya str., Kirov, 610027, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1846-8237.

**Elena V. Butina** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Immunohematology, KRIHBT; 72, Krasnoarmeyskaya str., Kirov, 610027, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7474-7559.

**Galina A. Zaytseva** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Scientific Branch, KRIHBT; 72, Krasnoarmeyskaya str., Kirov, 610027, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3404-6512.

**Contact information:** Anastasiya N. Zagarskikh, e-mail: zagarskikh@niigpk.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 29.11.2021.

**Revised** 22.12.2021.

**Accepted** 14.01.2022.