

АССОЦИАЦИЯ HLA-DRB1* С РЕПРОДУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ У ЖЕНЩИН

Гордеева Л.А.¹, Шабалдин А.В.¹, Глушков А.Н.¹,
Глушкова О.А.¹, Макаrenchенко О.С.¹, Симонова Т.А.²,
Ветрова И.В.¹, Шерина Е.А.¹, Жилинская Н.К.²,
Минина В.И.¹

¹ Институт экологии человека СО РАН, г. Кемерово

² Кемеровский областной перинатальный центр

Резюме. Изучали ассоциаций гена HLA-DRB1* у женщин с идиопатическими потерями плода и бесплодием. Обнаружили, что идиопатические потери плода ассоциированы со специфичностью HLA-DRB1*04, а бесплодие — с генотипом HLA-DRB1*04/07. Выявленные ассоциации указывают на особую роль аутоиммунных процессов у женщин во время беременности. Авторами высказано предположение о существовании нескольких иммунных форм репродуктивных потерь. Их основным методом определения может выступать HLA-типирование.

Ключевые слова: HLA, репродуктивная патология, аутоиммунитет.

Gordeeva L.A., Shabaldin A.V., Glushkov A.N., Glushkova O.A., Makarchenko O.S., Simonova T.A., Vetrova I.V., Sherina E.A., Zhilinskaya N.K., Minina V.I.

HLA DRB1* ASSOCIATION WITH REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN

Abstract. HLA DRB1* gene associations with idiopathic fetal losses and infertility were studied in women. It was shown that idiopathic fetal losses are associated with HLA DRB1*04 specificity, whereas infertility correlated with HLA DRB1*04/07 genotype. The associations revealed may indicate to a special role of autoimmune events in women during pregnancy. The authors suggest a hypothesis on existence of several immune modes of reproductive losses. HLA genotyping may be applied as a basic technique for their determination. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 6, pp 643-648)

Введение

Одним из приоритетных направлений в социальной политике правительства РФ является увеличение рождаемости населения. Однако до сих пор ведущее значение в структуре заболеваемости беременных женщин занимают потери плода неясной этиологии. Большинство исследователей сходятся во мнении, что последние

имеют иммунологическую природу [2, 5]. В связи с этим особый интерес представляют гены главного комплекса гистосовместимости человека (HLA), поскольку они играют критическую роль во время беременности: обеспечивают представление антигенов (АГ) плода иммуокомпетентным клеткам матери и АГ матери — иммуоцитам плода [5, 31].

Первоначальные исследования причин репродуктивных потерь неясной этиологии в основном были сфокусированы на теории высокой частоты совпадений супругов по HLA в семьях с привычными потерями плода [2, 21, 23, 24, 33]. Однако, по мнению других исследователей, степень HLA-совместимости супружеских пар не является прогностическим критерием в отношении исхода беременности [12].

Адрес для переписки:

Гордеева Людмила Александровна
650099, г. Кемерово, Советский пр., 18.
Институт экологии человека СО РАН,
Отдел молекулярной экологии человека.
Тел.: (3842) 54-59-52.
Факс: (3842) 54-59-52.
E-mail: ihe@kemt看.ru

Ассоциации HLA у женщин с привычными потерями плода активно изучаются [4, 12, 20, 32]. Некоторые исследователи указывают на то, что причиной идиопатических потерь плода у женщин могут быть аутоиммунные процессы с характерными HLA маркерами [1, 19]. Ранее нами была установлена ассоциация HLA-DR2 с иммунной недостаточностью у женщин, следствием которой являлось невынашивание беременности [8, 9]. Таким образом, обнаружение возможных неизвестных взаимосвязей HLA с репродуктивными потерями неясной этиологии остается актуальной проблемой.

Целью настоящей работы явилось изучение ассоциаций гена HLA-DRB1* у женщин с идиопатическими потерями плода.

Материалы и методы

Обследовано 182 женщины в возрасте от 18 до 43 лет, проживающих на территории Кемеровской области и наблюдавшихся в Кемеровском областном перинатальном центре.

Группу контроля (I) составили 95 женщин с физиологическим течением беременности, в сроки беременности 15-22 недели.

Группу сравнения составили женщины с потерями плода неясной этиологии (II группа) и женщины с диагнозом — бесплодие (III группа). II группа включала 74 беременных женщины с отсутствием в анамнезе указаний на медицинские аборт, роды, внематочную беременность и имевших 2 или 3 выкидыша неясной этиологии в ранние сроки беременности (до 15 недель). Настоящая беременность также протекала на фоне угрозы прерывания. У этих женщин были исключены анатомические, инфекционные и гормональные аномалии. Группу III составили 13 женщин с бесплодием (беременность не наступала более 1 года на фоне отсутствия контрацепции), на момент обследования они были вне беременности.

Геномную ДНК выделяли из периферической крови с помощью метода фенол-хлороформной экстракции [29], образцы ДНК растворяли в 10 mM Tris/1 EDTA, pH 8.0 и хранили при 4°C. Для типирования гена HLA-DRB1* использовали коммерческую тест-систему HLA-ДНК-ТЕХ (фирма «НПФ ДНК-технология», Россия). Двухэтапную ПЦР проводили на амплификаторе «Терцик» («НПФ ДНК-технология», Россия) по программам, рекомендованным производителем набора. Детекцию продуктов амплификации проводили при помощи электрофореза в 3% агарозном геле.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием ППП «Statistica for WINDOWS 5.0» [7]. Проверку гипотезы о равенстве относительных частот аллелей HLA-DRB1* в исследуемых группах женщин проводили с по-

мощью четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность вариации (χ^2 , модуль «Nonparametrics/ Distrib.»). Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины относительного риска (RR), которую высчитывали по модифицированной формуле для малых выборок. Для RR рассчитывали доверительный интервал (CI) при 95% уровне значимости. Если RR был равен 1, то считали, что ассоциация отсутствует. Если RR был меньше 1, считали ассоциацию отрицательной; если RR был больше 2, то ассоциацию считали положительной [6].

Результаты

Сопоставление распределения аллелей HLA-DRB1* у женщин группы II и контрольной группы показало, что для большинства специфичностей гена HLA-DRB1* статистически значимые ассоциации с потерями плода неясной этиологии отсутствовали. Исключение составил аллель HLA-DRB1*04 (табл. 1). Оказалось, что аллель HLA-DRB1*04 чаще встречался у женщин с привычной невынашиваемостью беременности (группа II) по сравнению с контролем (32,4% против 16,8%; $\chi^2 = 4,77$, $p = 0,029$). Он также имел статистически значимо высокий показатель величины относительного риска заболевания ($RR = 2,3$; $CI = 0,8-6,2$; $\chi^2 = 4,76$, $p = 0,029$).

Аналогичные результаты были получены при изучении распределения аллелей HLA-DRB1* у женщин с бесплодием по сравнению с контрольной группой. Оказалось, что в группе III статистически значимо чаще встречался аллель HLA-DRB1*04 в отличие от женщин с физиологическим течением беременности (46,1% против 16,8%; $\chi^2 = 4,38$, $p = 0,036$). Показатель величины относительного риска заболевания составил 4,2 ($CI = 2,1-8,0$).

Сравнение распределения аллелей HLA-DRB1* у женщин группы II и группы III показало отсутствие каких-либо статистически значимых различий между ними. Можно лишь отметить, что наиболее высокий показатель величины относительного риска заболевания 2,7 ($CI = 1,3-5,6$) был присущ для аллеля HLA-DRB1*01 только у женщин с привычными потерями плода.

Известно, что гомозиготность часто является неблагоприятным показателем развития болезни, поэтому далее исследовали распределение гомозигот HLA-DRB1* у женщин с репродуктивной патологией и физиологическим течением беременности (рис. 1).

Оказалось, что при сравнении доли гомозиготных специфичностей HLA-DRB1* у женщин групп II и III с контрольной группой статистически значимые отличия отсутствовали. Вместе с тем необходимо отметить, что удельный вес

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЕЙ HLA DRB1* ГЕНА У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

HLA-DRB1*	Группа I n = 95	Группа II n = 74	Группа III n = 13	RR II (95% CI)	RR III (95% CI)
01	19 (20,0%)	18 (24,3%)	1 (7,7%)	1,3 (0,5-3,4)	0,5 (0,2-0,9)
04	16 (16,8%)	24 (32,4%)*	6 (46,1)**	2,3 (0,8-6,2)	4,2 (2,1-8,0)
07	20 (21,0%)	18 (24,3%)	3 (23,1%)	1,2 (0,4-3,2)	1,2 (0,6-2,3)
08	8 (8,8%)	5 (6,7%)	0	0,8 (0,3-2,1)	0,4 (0,2-0,7)
09	4 (4,4%)	2 (2,7%)	0	0,7 (0,2-1,8)	0,7 (0,4-1,4)
10	4 (4,4%)	2 (2,7%)	0	0,7 (0,2-1,8)	0,7 (0,4-1,4)
11	22 (23,1%)	12 (16,2%)	3 (23,1%)	0,6 (0,2-1,7)	1,1 (0,5-2,1)
12	1 (1,1%)	3 (4,0%)	0	3,0 (1,1-8,2)	2,3 (1,2-4,5)
13	28 (30,8%)	13 (17,6%)	3 (23,1%)	0,5 (0,2-1,4)	0,8 (0,4-1,5)
14	4 (4,4%)	2 (2,7%)	0	0,7 (0,2-1,8)	0,7 (0,4-1,4)
15	24 (25,3%)	17 (23,0%)	2 (15,4%)	0,9 (0,3-2,3)	0,6 (0,3-1,2)
16	6 (6,3%)	7 (9,5%)	2 (15,4%)	1,2 (0,5-4,0)	2,9 (1,5-5,7)
17	15 (16,5%)	9 (12,1%)	3 (23,1%)	0,7 (0,3-2,0)	1,7 (0,9-3,3)
18	1 (1,0 %)	0	0	0,4 (0,1-1,1)	2,3 (1,2-4,5)

Примечания: * – $\chi^2 = 4,77$, $p = 0,029$; ** – $\chi^2 = 4,38$, $p = 0,036$.

HLA-DRB1*04 гомозигот был в несколько раз больше у женщин с репродуктивной патологией, чем в контроле.

Анализ распределения гетерозиготных HLA-DRB1*-генотипов у женщин с репродуктивной патологией и физиологическим течением беременности показал следующее (табл. 2).

В результате сравнения частот гетерозиготных HLA-DRB1*-генотипов женщин группы

II и контролем не обнаружено статистически значимых различий между ними. Однако у женщин с привычными потерями плода чаще встречался генотип HLA-DRB1*01/04 (6,7% против 1,0% в контроле, $p = 0,116$; $RR = 4,9$; $CI = 1,8-13,2$), а у женщин с физиологическим течением беременности чаще встречался генотип DRB1*11,13 (9,5% против 1,3% в группе II, $p = 0,058$; $RR = 0,2$; $CI = 0,1-0,5$).

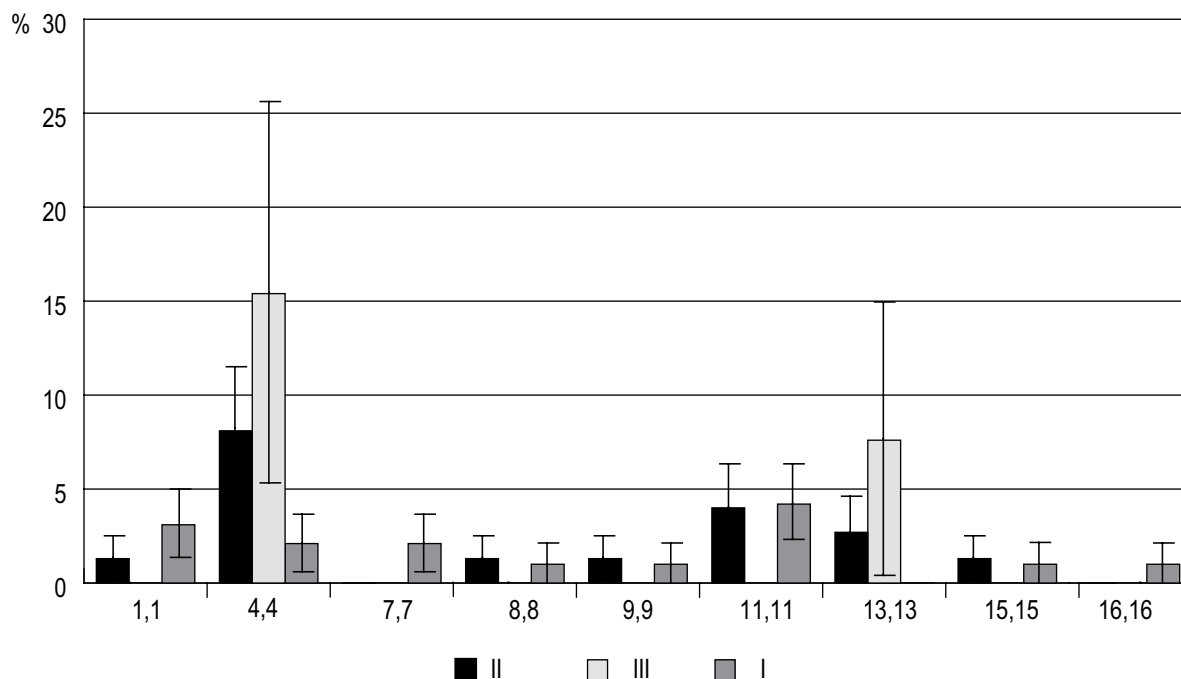


Рисунок 1. Частота встречаемости HLA-DRB1* гомозигот среди женщин с репродуктивной патологией и физиологическим течением беременности

Примечание: приведены только установленные гомозиготные генотипы.

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ HLA DRB1* ГЕНОТИПОВ У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

HLA DRB1*-генотип	Группа I n=95	Группа II n=74	Группа III n=13	RR II (95% CI)	RR III (95% CI)
01/04	1 (1,0%)	5 (6,7%)	0	4,9 (1,8–13,2)	2,3 (1,2–4,5)
04/07	1 (1,0%)	2 (2,7%)	2 (15,4%)*	2,2 (0,8–5,7)	13,7(7,1–26,4)
04/15	5 (5,2%)	4 (5,4%)	0	1,0 (0,4–2,7)	0,6 (0,3–1,1)
07/13	5 (5,2%)	1 (1,3%)	1 (7,7%)	0,3 (0,1–0,8)	1,9 (1,7–3,7)
11/13	9 (9,5%)	1 (1,3%)	1 (7,7%)	0,2 (0,1 – 0,5)	1,0 (0,5–2,1)

Примечание: а) приведены только часто встречающиеся генотипы; б) * $\chi^2 = 4,20$, $p = 0,040$.

При сравнении распределения гетерозиготных HLA-DRB1*-генотипов у женщин группы III с контролем было обнаружено, что у женщин, страдающих бесплодием, статистически значимо чаще встречался генотип HLA-DRB1*04/07 в отличие от женщин с физиологическим течением беременности (15,4% против 1,0%; $\chi^2 = 4,20$, $p = 0,040$). Показатель величины относительного риска заболевания составил 13,7; CI = 7,1–26,4.

Сопоставление доли гетерозиготных HLA-DRB1*-генотипов у женщин двух исследованных форм нарушения репродукции показало отсутствие статистически значимых различий между ними.

Обсуждение

Настоящее исследование установило положительную ассоциацию аллеля HLA-DRB1*04 с двумя формами репродуктивной патологии у женщин. Полученные результаты согласуются с данными как отечественных, так и зарубежных авторов относительно связи между HLA-DRB1*04 и репродуктивными нарушениями, такими, как повторяющиеся спонтанные аборт [1, 13, 17, 30], преэклампсия, прерванные роды [18]. Обнаруженная положительная ассоциация аллеля HLA-DRB1*04 с идиопатическими потерями плода и бесплодием указывает на наличие общих механизмов в патогенезе этих состояний. В настоящее время выдвинуто несколько гипотез о влиянии аутоиммунных процессов, генетически детерминированных по HLA-DRB1*04 на развитие идиопатических потерь плода у женщин.

Установлена связь между HLA-DRB1*04 и продукцией аутоантител (ауто АТ), как при аутоиммунных заболеваниях [10, 16], так и при репродуктивных потерях [13, 17]. Так, Christiansen O.B. с соавторами установили, что HLA-DRB1*04 является фактором риска высокой выработки антикардиолипидных АТ у женщин с невынашиванием беременности [13]. Nataya I. с соавторами также показали, что у женщин с HLA-DRB1*0403+ и DRB1*0410+ и страдающих привычным невынашиванием беременности, чаще выявлялись антикардиолипидные АТ, чем у женщин с нормально текущей беременностью [17]. Болдырева М.Н.

с соавторами считают, что у женщин, страдающих невынашиванием беременности неясной этиологии и экспрессирующих HLA-DRB1*04, потери плода могут быть обусловлены доклиническим проявлением аутоиммунного процесса [1]. Kruse C. с соавторами предполагают, что такие аллели, как HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*03 и HLA-DRB1*04 способны вызывать аутореактивный иммунный ответ против одного или нескольких трофобластных АГ. Их аллельные продукты на материнских АГ-презентирующих клетках могут представлять трофобластные АГ материнским аутореактивным клеткам [19].

Следующая гипотеза рассматривает HLA DR-ассоциированную гиперсекрецию некоторых цитокинов фактором риска патологического течения беременности [19, 34]. Установлена неравновесная связь между аллелем HLA-DRB1*04 и аллелями TNF α [26]. Kilpatrick D.C. указывает на наличие у женщин положительной ассоциации между аллелем HLA-DRB1*04 и гиперсекрецией TNF α при преэклампсии [18]. Эксперименты *in vitro* на мышах показали, что гиперсекреция TNF α проявляется в эмбриотоксической или трофобласт-ингибирующей активности [28].

Кроме того, предполагается неравновесное сцепление между отдельными аллелями HLA II класса и эмбриональными аллелями HLA G, которые могут определять потери плода [12, 19]. АГ детерминанты HLA G преобладают на клеточной поверхности трофобласта человека. Они способны модулировать материнскую толерантность на ранних стадиях беременности, изменяя Th1/Th2 цитокиновый профиль децидуальной ткани в пользу первого и тем самым приводить к репродуктивным потерям [12, 22].

Особую значимость для организма имеет наличие гомозиготных аллелей. По данным литературы, гомозиготность по HLA чаще наблюдается у лиц с разными заболеваниями [14, 15], а также у лиц с низким противокоревым иммунным ответом [27]. В настоящем исследовании частота встречаемости гомозигот по HLA-DRB1*04 у женщин с репродуктивной патологией была выше, чем в норме. Поэтому мы не можем исключить того, что гомозиготность по этому аллелю все

же является фактором риска для патологии беременности, несмотря на то, что различия между сравниваемыми группами не достигали статистической значимости. Наши сомнения основаны и на том, что Болдырева М.Н. с соавторами установили, что среди мужчин имеющих детей, встречается достаточно меньшее количество HLA-DRB1-гомозигот, чем среди мужчин из семейных пар с невынашиванием беременности [1].

Поскольку аллели HLA наследуются кодоминантно, то в нашем случае, вероятнее всего, межгенные взаимодействия как в пределах одного локуса HLA-DR, так и в пределах других генетических локусов могут лежать в основе патогенеза потерь плода у беременных женщин. Возможным подтверждением нашего предположения является установленная положительная ассоциация генотипа HLA-DRB1*04/07 с наличием синдрома бесплодия у женщин. Согласно данным Peterson R.D.A. с соавторами, аллель HLA-DRB1*07 чаще преобладала у беременных женщин с преэклампсией и у женщин с замершей беременностью [25]. Carreiras M. с соавторами указывают на положительную ассоциацию HLA-DRB1*07 с цитомегаловирусной инфекцией у беременных женщин с преэклампсией [11]. Учитывая представленные литературные данные относительно аллеля HLA-DRB1*07, можно предположить, что при сочетании аллелей HLA-DRB1*07 и HLA-DRB1*04, их «патологические» свойства взаимно усиливаются. Кроме того, аллели HLA-DRB1*04 и HLA-DRB1*07 относятся к HLA-DR53 супертип-специфичности, которая имеет положительную ассоциацию с высокой выработкой антифосфолипидных АТ [10, 18].

Учитывая ранее полученные данные относительно ассоциации специфичности HLA-DR2 с инфекционно-зависимым невынашиванием беременности [8, 9], а также высокую частоту гомологии супружеских пар по HLA при привычных потерях плода [3], можно обозначить существование нескольких иммунных форм репродуктивных потерь.

Первая, или аутоиммунная форма репродуктивных потерь у женщин характеризуется аутоиммунной наследственностью, высокой выработкой аутоАТ (например, антифосфолипидных и антикардиолипидных АТ) и некоторых цитокинов (например, TNF α), а также наличия маркеров: HLA-DRB1*04 (HLA-DRB1*04/07), HLA-DRB1*01 и HLA-DRB1*03 [19].

Вторая, или аллоиммунная, форма репродуктивных потерь связана с наличием общих HLA у супругов и отсутствием иммунного распознавания в смешанной культуре лимфоцитов супругов [2].

Третья форма возникает на фоне иммунодефицитных состояний женщины (иммунодефицит-ассоциированная форма репродуктивных потерь). Для нее характерны рецидивирующие

бактериально-вирусные инфекции, низкая функциональная активность лимфоцитов женщины в реакции бластной трансформации и наличие HLA-DR2 (или HLA-DRB1*15) [3].

Исходя из представленного, HLA-типирование может выступать как основной метод ранней диагностики иммунных форм репродуктивных потерь.

Работа поддержана грантами Губернатора Кемеровской области (для поддержки молодых ученых — кандидатов и докторов наук).

Список литературы

1. Болдырева М.Н., Хаитов Р.М., Барцева О.Б., Гузов И.И., Барков И.Ю., Померанцева Е.И., Богатова О.В., Гуськова И.А., Янkevич Т.Э., Хромова Н.А., Сергеев И.В., Филиппова Е.В., Алексеев Л.П. Исследование роли HLA-DRB1-генов при невынашивании беременности неясного генеза // Иммунология. — 2004. — № 1. — С. 4-8.
2. Говалло В.И. Иммунология репродукции. — М.: Медицина, 1987. — 304 с.
3. Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушков А.Н., Казакова Л.М., Симонова Т.А., Жилинская Н.К., Филиппенко М.Л. Иммуногенетические методы в прогнозировании иммунопатологии раннего онтогенеза (методические рекомендации) // Медицина в Кузбассе. — 2004. — № 3. — 28 с.
4. Исхаков А.Т., Асатова М.М., Расулова М.И. HLA-профили при невынашивании беременности // Иммунология. — 1996. — № 1. — С. 27-28.
5. Моджил Р.Д. Иммуногенетика взаимодействий «мать-плод». Иммуногенетика человека. — М.: Мир, 1994. — Т. 1. — С. 81-103.
6. Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // Вестник АМН СССР. — 1988. — № 7. — С. 48-51.
7. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: «Медиа Сфера», 2002. — 304 с.
8. Шабалдин А.В., Глушков А.Н., Логинова Л.А. Генетические основы иммунопатологии раннего онтогенеза // Вестник РАЕН Западно-Сибирского отделения. — 2001. — № 4. — С. 37-44.
9. Шабалдин А.В., Глушков А.Н., Симонова Т.А., Логинова Л.А., Штейн М.А. Влияние иммунных взаимодействий в системе мать-плод на развитие беременности // Мать и Дитя в Кузбассе. — 2001. — № 2(3). — С. 21-22.
10. Camps M.T., Cuadrado M.J., Ocon P., Alonso A., Gutierrez A., Guil M., Grana M.I., de Ramon E. Association between HLA class II antigens and primary antiphospholipid syndrome from the south of Spain // Lupus. — 1995. — Vol. 4. — P. 51-55.
11. Carreiras M., Montagnani S., Layrisse Z. Preeclampsia: a multifactorial disease resulting from the interaction of the feto-maternal HLA genotype

- and HCMV infection // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2002. – Vol. 48. – P. 176-183.
12. Choudhury S.R., Knapp L.A. Human reproductive failure II: immunogenetic and interacting factors // *Hum. Reprod. Update.* – 2001. – Vol. 7, N 2. – P. 135-160.
13. Christiansen O.B., Ulkova-Gallova Z., Mohapeloa H., Krauz V. Studies on associations between human leukocyte antigen (HLA) class II alleles and antiphospholipid antibodies in Danish and Czech women with recurrent miscarriages // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 13, N 12. – P. 3326-3331.
14. Donner H., Seidl C., van der Auwera B., Braun J., Siegmund T., Herwig J., Weets I., Usadel K.H., Badenhoop K. HLA-DRB1*04 and susceptibility to type 1 diabetes mellitus in a German/Belgian family and German case-control study. The Belgian Diabetes Registry // *Tissue Antigens.* – 2000. – Vol. 55, N 3. – P. 271-274.
15. Dorac M.T., Mills K.I., Gaffney D., Wilson D.W., Galbraith I., Henderson N., Burnett A.K. Homozygous MHC genotypes and longevity // *Hum. Hered.* – 1994. – Vol. 44, N 5. – P. 271-278.
16. Goldstein R., Moulds J.M., Smith C.D., Sengar D.P. MHC studies of the primary antiphospholipid antibody syndrome and of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 23. – P. 1173-1179.
17. Hataya I., Takakuwa K., Tanaka K. Human leukocyte antigen class II genotype in patients with recurrent fetal miscarriage who are positive for anti-cardiolipin antibody. // *Fertil. Steril.* – 1998. – Vol. 70, N 5. – P. 919-923.
18. Kilpatrick D.C., Liston W.A. Influence of histocompatibility antigens in recurrent spontaneous abortion and its relevance to leukocyte immunotherapy. // *Hum. Reprod.* – 1993. – Vol. 8, N 10. – P. 1645-9.
19. Kruse C., Steffensen R., Varming K., Christiansen O.B. A study of HLA-DR and -DQ alleles in 588 patients and 562 controls confirms that HLA-DRB1*03 is associated with recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 19, N 5. – P. 1215-1221.
20. Kurpisz M., Fernandes N. MHC and reproduction // *Polish J. of Immunol.* – 1993. – Vol. 13, N 1. – P. 81-93.
21. Laitinen, T. A set of MHC haplotypes found among Finnish couples suffering from recurrent spontaneous abortions // *Am J Reprod Immunol.* – 1993. – Vol. 29. – P. 148-154.
22. Moreau F., Lefebvre S., Gourdand L. Specific binding of nuclear factors to the HLA-G gene promoter correlated with a lack of HLA-G transcripts in first trimester human fetal liver // *Hum Immunol.* – 1998. – Vol. 59. – P. 751-757.
23. Ober C. Studies of HLA, fertility and mate choice in a human isolate // *Hum. Reprod. Update.* – 1999. – Vol. 5, N 2. – P. 103-107.
24. Ober C., Weitkamp L.R., Cox N., Dytch H., Kostyu D., Elias S. HLA and mate choice in Humans // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 61. – P. 497-504.
25. Peterson R.D.A., Tuck-Muller C.M., Spinato J.A. An HLA – haplotype associated with pre-eclampsia and intrauterine growth retardation // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1994. – Vol. 31. – P. 177-179.
26. Pociot F., Braint L., Jongeneel C.V., Molvig J., Worsaae H., Abbal M., Thonsen M., Nerup J., Cambon-Thomsen A. Association of tumor necrosis factor (TNF) and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNFalpha and TNFbeta by human mononuclear cells: a possible link to insulin-dependent diabetes mellitus // *Eur. J. Immunol.* – 1993. – Vol. 23. – P. 224-231.
27. Poland G.A., Jacobson R.M. The genetic basis for variation in antibody response to vaccines // *Current Option in Pediatrics.* – 1998. – Vol. 10. – P. 208-215.
28. Radhupathy R. Maternal anti-placental cell-mediated reactivity and spontaneous abortions // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1997. – Vol. 37. – P. 478-484.
29. Sambrook, J. Molecular cloning: a laboratory manual, 2nd ed. / Sambrook J, Fritsch E., Maniatis T. // Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 1989.
30. Sasaki T., Yamada H., Kato E.H., Sudo S., Kishida T., Nishigaki F., Fujimoto S. Increased frequency of HLA DR4 allele in women with unexplained recurrent spontaneous abortions, detected by the method of RCR-SSP. // *J. Reprod. Immunol.* – 1997. – Vol. 32. – P. 273-279.
31. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus // *Int. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 21, N 6. – P. 471-495.
32. Vojvodic S., Belic B. The HLA antigen system in married couples with recurrent spontaneous abortions // *Med. Pregl.* – 2001. – Vol. 54, N 1-2. – P. 75-79.
33. Weitkamp L.R. Ancestral and recombinant 16-locus HLA-gamotypes in the Hutterites // *Immunogenetics.* – 1999. – Vol. 49. – P. 491-497.
34. Wilson A.G., de Vries N., Pociot F. An allelic polymorphism within the human tumour necrosis factor promoter region is strongly associated with HLA A1, B8 and DR3 alleles. // *J. Exp. Med.* – 1993. – Vol. 177. – P. 557-560.

поступила в редакцию 28.03.2007
принята к печати 30.05.2007