

HLA complex and reproductive pathology

*V. Egorov, V. Sacara, N. Ushurelu, V. Moshin

National Center of Reproductive Health and Medical Genetics
93, Burebista Street, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: egel_s@yahoo.com. Manuscript received January 27, 2013; accepted April 08, 2013

Abstract

The authors have proved that the concentration of soluble HLA antigens of class I and II can play a predictive role in prognosing the pregnancy outcome. In fact, there is a direct correlation between the concentration of soluble HLA antigens of class II and mother's immune stimulation. The concentration of these antigens increases during the 1st and 2nd trimesters of pregnancy and remains stable since then. The concentration of the 1st class HLA antigens during the first trimester is low, but as the immune suppression increases, the level of antigens of this class also increases. The process of immune suppression is opposed to the immune stimulation which can be a threat for the fetus. In couples with normal fertility there is only one or two identical HLA antigens, while in infertile couples there is identity of three or four HLA antigens or the presence of "similar" ones, that is cross-reacting antigens. A large number of matching antigens leads to the fact that the embryo is not recognized by the immune system as a fetus but as a modified cell of its own organism, which stimulates the immune reaction of the fetus destruction. The further investigation of the role of HLA complex to solve the infertility problem is a perspective direction of scientific researches resulting in improvement of the correction methods for reproductive disorders and the methods of treatment of infertile couples.

Key words: HLA complex, reproductive pathology.

Комплекс HLA и патология репродукции

*В. Егоров, В. Сакарэ, Н. Ушурелу, В. Мошин

Реферат

Доказано, что концентрация растворимых антигенов HLA I и II классов играет прогностическую роль в предсказании исхода беременности, то есть, существует прямая корреляция между концентрацией растворимых антигенов HLA II класса и степенью иммуностимуляции матери. Концентрация данных антигенов возрастает во время I и II триместров беременности и затем остаётся стабильной. Концентрация антигенов HLA I класса во время первого триместра остаётся низкой, что связано с отсутствием иммуносупрессии, но по мере того, как иммуносупрессия возрастает, возрастает и концентрация антигенов данного класса. В это время процесс иммуносупрессии противостоит иммуностимуляции, которая может представлять угрозу для плода. Установлено, что для фертильных супругов характерна низкая степень гистосовместимости – 1-2 идентичных антигенов HLA, в то время как при бесплодии имеет место идентичность по двум или трем антигенам HLA плюс наличие «подобных», то есть перекрёстно реагирующих антигенов. Большое число совпадающих антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA у супругов приводит к тому, что зародыш не распознаётся организмом как плод, а воспринимается как измененная клетка собственного организма, против которой начинает работать система уничтожения. Дальнейшее исследование роли HLA-комплекса при бесплодии является перспективным направлением научных исследований, которые приведут к улучшению методов коррекции репродуктивных расстройств и методов лечения бесплодия.

Ключевые слова: комплекс HLA, патология репродукции.

Физиологическое течение беременности в значительной степени зависит от сложного взаимодействия иммунологических процессов, подготавливающих матку к принятию развивающегося эмбриона, а затем плода, и предупреждающих процессы отторжения [31]. Невынашивание беременности или неоднократные безуспешные попытки экстракорпорального оплодотворения могут быть связаны с действием иммунологических механизмов [22]. Раннее невынашивание беременности, являющееся распространённой формой бесплодия, при отсутствии аномалий кариотипа, чаще всего имело иммунологическую причину [32]. Данную возможность следует принимать во внимание во всех случаях повторных спонтанных аборт, необъяснимого бесплодия или неудачи при экстракорпоральном оплодотворении, с учётом возрастающих возможностей лечения данных расстройств [22].

Нарушения развития эмбриона, вызванные иммунологическими факторами, могут происходить на самых ранних стадиях его развития, когда беременность не может быть обнаружена даже наиболее чувствительными тестами. Происходят “естественные мини-аборты”; особенно высока вероятность этого у женщин, страдающих гинекологическими заболеваниями, например, эндометриозом или эндокринными патологиями. В этих случаях часто ставится диагноз “необъяснимого бесплодия” [22].

По оценкам некоторых авторов, иммунологический фактор имеет место не менее чем у 20% пар с бесплодием, для которого не существует прочих объяснений. Это состояние, при котором аномалии иммунной системы женщины могут играть важную роль [22].

Было показано, что гены главного комплекса гистосовместимости (HLA) сцеплены с рядом заболеваний, особенно аутоиммунных по природе [4]. Кроме того, была выдвинута гипотеза участия данной системы в репродуктивных процессах у человека и животных [20].

Усилия научных коллективов в последние 5 – 6 лет реализовались при переходе на качественно новый молекулярно-генетический уровень исследования HLA, который и привёл к новому прорыву в иммуногенетике. Принципиальным отличием нового подхода, от используемого ранее, явился переход на исследование непосредственно генетического материала – участков ДНК, определяющих аллельный полиморфизм системы HLA [32].

Несмотря на тот факт, что ряд авторов не обнаруживали влияния антигенов HLA на репродуктивные процессы, есть большое количество исследований, свидетельствующих о том, что антигены данной системы играют чрезвычайно важную роль.

В работе Nataya et al. (1998) [32] утверждается, что частота встречаемости гаплотипов DRB1, DQB1, DPB1 у пациентов с привычным невынашиванием беременности значительно отличается от аналогичной частоты у фертильных женщин.

В исследовании [30], в ходе которого гаплотипы отцов сравнивались с гаплотипами матерей, определялись комбинации антигенов локусов A, B, C и DR. Производилась

оценка наследования гаплотипов родителей с равной частотой. В результате исследования было установлено наличие репродуктивного отбора, что свидетельствует о том, что некоторые комбинации аллелей дают репродуктивное преимущество [30].

Было обнаружено [14], что гаплотип HLA-DRB1*03 или сцеплённые с ним аллели ассоциированы с повторными абортами.

Таким образом, иммунологические процессы играют важную роль в развитии бесплодия, имеющего место у одной из десяти супружеских пар [32]. 75% случаев бесплодия обусловлено хроническими воспалительными процессами, запускающими иммунные процессы системного и местного характера [32]. Они могут приводить к развитию вторичного иммунодефицита, усугубляющего бесплодие с возникновением порочного круга [32].

Иммунологические причины бесплодия лежат в основе не менее чем в 5% случаев данного состояния [32].

Иммунодефицит у женщины может быть причиной как бесплодия I типа (нарушение зачатия), вследствие снижения экспрессии рецептора яйцеклетки к антигену сперматозоида MA-1, а так и бесплодия II типа (невынашивание плода) вследствие недостаточной изосенсибилизации женщины к антигену TLX, которая запускает механизмы иммунологической супрессии [32]. Он связан с иммунологическим конфликтом, направленным на гонадальные клетки, с выраженной несовместимостью или, напротив, с высокой совместимостью по антигенам системы HLA [32].

В исследовании [27] были проанализированы аллельные частоты гаплотипов HLA-DQA1, HLA-DQB1, а также HLA-DRB1 у лиц с трубным и андрологическим бесплодием, получавших лечение, направленное на восстановление фертильности. Было обнаружено, что частоты во всех трёх группах аллелей у пациентов с андрологическим бесплодием значительно отличались от частот лиц с нормозооспермией; у женщин данные отличия не были обнаружены [27].

Доказательства влияния главного комплекса гистосовместимости на сперматогенез были получены путём сравнительного анализа фертильной и бесплодной популяции, хотя оставалось невыясненным, является ли данное влияние прямым (иммунологическим) или неиммунологическим [27]. Не было исключено влияние генов, находящихся в пределах HLA-комплекса, но не относящихся к нему [27].

Роль системы HLA в процессе оплодотворения остаётся предметом противоречивых суждений. Отчасти это может быть связано с неразрешённым вопросом об экспрессии HLA в гаметях человека [11].

Несмотря на то, что некоторые авторы [27] не смогли обнаружить антигены HLA I и II класса в сперматозоидах человека, другие авторы сообщали о гаплоидной или диплоидной экспрессии данных антигенов. Были отмечены значительные различия частот аллелей HLA II класса в группе мужчин с нарушенным сперматогенезом и мужчин с нормальными сперматозоидами. Данные говорят о том, что гены, расположенные внутри HLA-

комплекса, могут участвовать в контроле сперматогенеза человека [27].

Экспрессия антигенов HLA была документирована Martin-Villa et al. [14, 15] их данные говорят о диплоидной экспрессии антигенов HLA I и II классов в очищенных сперматозоидах и активно протекающей трансляции протеинов HLA в герминальных клетках и сперматозоидах. Другие авторы сообщали о низком уровне транскрипции генов HLA класса Ib на ранних стадиях сперматогенеза [5], то есть сперматоцитов и сперматид. Эти данные не позволяют сделать заключение о потенциальных функциях молекул HLA в процессе сперматогенеза, но они позволяют сделать вывод об активности транскрипции и трансляции генов HLA во время данного периода [27]. Корреляция повышенных частот некоторых аллелей HLA II класса в группе пациентов с тяжёлым мужским бесплодием говорит о том, что различные аллели или гаплотипы HLA могут по-разному функционировать на клеточном уровне [27].

В свете недавно обнаруженного факта наличия диплоидных антигенов HLA I и II классов на сперматозоидах, транскрипции генов HLA в процессе сперматогенеза у человека [14, 15], и открытия влияния данных антигенов на процесс репродукции, был произведён сравнительный анализ пар, получавших лечение, направленное на восстановление репродуктивных способностей, в связи с тяжёлым мужским бесплодием или окклюзией маточных труб при наличии нормальной спермограммы партнёра [27]. В процессе исследований были обнаружены значительные отличия частот аллелей HLA II класса и частот гаплотипов у мужчин с нормальным сперматогенезом и мужчин с андрологическим бесплодием [27]. Данные говорят о влиянии генов, сцеплённых с HLA, на мужские гаметы. Для более подробной характеристики обнаруженных ассоциаций необходимы дальнейшие исследования. Необходимо ответить на вопрос, являются ли причиной выявленных ассоциаций иммунологические процессы или в их основе находятся другие функции генов HLA [71].

Ранее предполагалось, что процесс оплодотворения имеет иммунную природу по аналогии с реакцией антиген-антитело F. R. Lillie (1912) [32].

Была предложена гипотеза предпочтительности экспрессии антигенов HLA для взаимодействий сперматозоида и яйцеклетки в процессе оплодотворения [4, 10], как основы для адгезии клеток за счёт взаимодействий между рецепторами CD4 и молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса.

В настоящее время известно, что сперматозоид наделён антигеном MA-1, расположенным на поверхности мембраны акросомы. Мембрана яйцеклетки имеет рецепторы адгезии, удерживающие сперматозоид во время контакта и способствующие оплодотворению. Нарушение адгезии приводит к нарушению оплодотворения, рецепторы могут повреждаться различными энзимами, блокироваться различными протеинами или их экспрессия прекращается в результате различных биохимических стрессов [32].

Система HLA принимает участие в формировании антигаметного иммунитета. До 50% сперматозоидов содержат молекулы HLA I и II классов. Они сенсибилизируют организм матери, попадая в кровь через микротравмы слизистой оболочки половых путей. Особенно выражен данный процесс при значительной несовместимости супругов по антигенам системы HLA. Данный процесс активизируется при наличии местного воспаления, вызванного, например, инфекциями половых путей [32].

Также возможны аутоиммунные процессы, например, образование аутоантител к *zona pellucida* у носительниц определённых гаплотипов HLA, например, HLA-DR3 или HLA-B8 [32].

Естественная толерантность организма женщины к сперматозоидам и бластоцисте обеспечивается отсутствием или блокировкой трансплантационных антигенов на гаметах, иммуносупрессивным влиянием семенной плазмы, а также местными супрессорными факторами в женских половых путях (наличие Т-лимфоцитов-супрессоров на слизистой оболочке и макрофагов со сниженной функциональной активностью). Зигота защищена *zona pellucida*, лишённой молекул HLA. Однако, в процессе половой жизни женщина сенсибилизируется молекулами HLA-гаплотипа партнёра, вследствие наличия в эякуляте некоторого количества лейкоцитов и лимфоцитов, а также молекулами HLA, сорбированными на сперматозоиде. Существуют генетические механизмы иммунной толерантности. Решающая роль принадлежит трофобласт-лимфоперекрёстному антигену – TLX, некоторые эпитопы которого сходны с HLA. Супрессорный механизм направлен преимущественно против продуктов отцовского HLA-гаплотипа. Неполноценность данного механизма может приводить к привычному невынашиванию беременности [32].

Существованием генов сперматогенеза, расположенных внутри региона HLA II класса или поблизости от него, можно объяснить наблюдаемое влияние аллелей данного класса на мужскую фертильность. Такие гены недавно действительно были выявлены, и оказалось, что некоторые из них лежат вблизи от главного комплекса гистосовместимости [23].

Более детальные данные организации региона II класса главного комплекса гистосовместимости человека, особенно сравнительный анализ данных секвенирования отдельных гаплотипов, возможно, определит специфические различия, которые определяют роль определённых гаплотипов HLA в сперматогенезе [1].

При отсутствии всех указанных выше процессов может идти речь о бесплодии неясного генеза как I так и II типа. Это бывает при наличии значительных отклонений степени гистосовместимости супругов по системе HLA [32].

Роль иммунологических факторов базируется на факте, что плод по отношению к матери является генетически наполовину чужеродным организмом. Все клетки плода содержат, помимо гаплоидного набора HLA-антигенов матери, гаплоидный набор HLA-антигенов отца. Созревание оплодотворённой яйцеклетки достигается за счёт

действия супрессорных механизмов, которые не позволяют иммунной системе матери осуществлять иммунную атаку на плод с целью его отторжения [32].

Исследование ассоциированных с HLA эффектов на репродукцию у человека фокусируется на исследовании частот антигенов HLA у пар с необъяснимым бесплодием или повторными спонтанными абортами; данные исследования базируются, главным образом, на гипотезе нарушения иммунных реакций матери против плода в результате высокой совместимости партнёров по антигенам HLA [19].

Участие генов HLA в репродукции может заключаться в неадекватных иммунологических взаимодействиях между партнёрами или между матерью и плодом как потенциальную причину прерывания беременности [4, 13, 23]. Антигены HLA, являющиеся основными детерминантами принятия или отторжения аллотрансплантатов у млекопитающих, были подробно исследованы в контексте бесплодия или невынашивания беременности [19]. Однако, не было получено решающих доказательств того, что неадекватно сильный или слабый иммунный ответ матери на фетальные антигены является основной причиной невынашивания беременности или идиопатического бесплодия [27].

С момента начала беременности организм матери нуждается в иммуностимуляции, в то время как потребность в иммуносупрессии возникает, начиная с 8 недели гестации [28]. Характеристики данных процессов коррелируют с исходом беременности. Было доказано, что концентрация растворимых антигенов HLA I и II классов играют прогностическую роль в предсказании исхода беременности [28]. Фактически, существует прямая корреляция между концентрацией растворимых антигенов HLA II класса и степенью иммуностимуляции матери. Концентрация данных антигенов возрастает во время I и II триместров беременности, затем остаётся стабильной. В то же время концентрация антигенов HLA I класса во время первого триместра низкая, что коррелирует с отсутствием иммуносупрессии, но по мере того, как иммуносупрессия возрастает, возрастает и концентрация антигенов данного класса [28]. В это время процессы иммуносупрессии противостоят иммуностимуляции, которая может представлять угрозу для плода [28]. Нарушение данных процессов может привести к прерыванию беременности [28].

Супрессорные процессы частично обусловлены тем, что анти-HLA-антитела не повреждают плацентарную ткань, так как на поверхности трофобласта находятся факторы, инактивирующие третий компонент комплекса C3, а также связаны с наличием молекул неклассического HLA-G-локуса, отсутствующих в других тканях организма [32]. Они ингибируют рецепторы естественных киллеров, которые в данных условиях не могут оказывать повреждающего эффекта. Кроме того, у женщин синтезируются антитела класса IgG против специфического антигена трофобласта, которые защищают его от повреждающего воздействия иммунных реакций [32]. Данный процесс запускается сенсibili-

зацией к TLX. При наличии иммунодефицита данный механизм нарушается, сенсibiliзация не происходит и блокирующий механизм не является эффективным [32].

В работе Yie et al. (2000) [32] показано, что экспрессия гена HLA-G, играющего критическую роль в материнской иммунной толерантности к плоду, регулируется прогестероном в условиях *in vitro*-модели. Было высказано предположение, что, по крайней мере, один из механизмов иммуномодуляции прогестероном во время беременности связан с экспрессией гена HLA-G [32].

Установлено, что для фертильных супругов характерна обычно низкая степень гистосовместимости – 1-2 идентичных антигенов HLA, в то время как при бесплодии имеет место идентичность по 3 антигенам HLA или идентичность по 2 антигенам HLA плюс наличие “подобных”, то есть перекрёстно реагирующих, антигенов [32].

Большое число совпадающих антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA у супругов приводит к тому, что зародыш не распознаётся организмом как плод, а воспринимается как изменённая клетка собственного организма, против которой начинает работать система уничтожения [32].

Сенсibiliзация беременных к отцовским HLA-антигенам плода, сходство супругов по HLA, присутствие в HLA-фенотипе родителей определённых антигенов приводит к спонтанным выкидышам, тяжёлым гестозам беременности, врождённым порокам развития плода, снижению сопротивляемости потомства к неблагоприятным факторам окружающей среды [32].

На практике применяется так называемый “индекс гистосовместимости”, который выражается в процентах. При наличии одного идентичного антигена он составляет 25%, при наличии двух антигенов – 25%, при трёх – 75%. При наличии перекрёстно реагирующих антигенов индекс гистосовместимости повышается на 20%, если данные особенности выражены в значительной степени и на 10%, если данные особенности незначительны. Перекрёстными особенностями обладают следующие гаплотипы: HLA-A3 – HLA-A11; HLA-A2 – HLA-A28; HLA-A23 – HLA-A24; HLA-A30 – HLA-A31; HLA-A10 – HLA-A26, а также гаплотипы HLA-B: HLA-B5 – HLA-B35; HLA-B7 – HLA-B27 – HLA-B22; HLA-B40 – HLA-B41; HLA-B8 – HLA-B14; HLA-B13 – HLA-B40; HLA-B38 – HLA-B39; HLA-B12 – HLA-B21 [33].

Таким образом, при схожести HLA-гаплотипов отца и матери не формируется обязательная и достаточная изосенсibiliзация беременной к HLA-гаплотипу мужа, вследствие чего отсутствует база для индукции гуморальных и клеточных супрессорных факторов, необходимых для благополучного вынашивания плода. В противоположность аллотрансплантации, успешное воспроизведение вида возможно при достаточных генетических различиях между супругами по антигенам гистосовместимости HLA [33].

Существует концепция вовлечения генов HLA в контроль развития беременности, учитывающая генетические процессы. Было выдвинуто предположение о существовании летальных и частично летальных генов,

расположенных внутри комплекса HLA или в непосредственной близости от него [9].

В настоящее время всё больше исследователей приходят к выводу о тесной взаимосвязи и взаиморегуляции между эндокринной и иммунной системами, реализующейся в эндометрии на ранних этапах имплантации (В. М. Сидельникова и др., (2004) [32]).

Вследствие того, что аллели и гаплотипы, частоты которых повышены у бесплодных мужчин, также могут встречаться, хотя и с меньшей частотой, у мужчин с нормальным сперматогенезом, представляется вероятным, что дополнительные факторы могут играть роль в нарушении сперматогенеза у мужчин-носителей аллелей, представляющих собой “фактор риска” [27].

Chlamydia trachomatis – один из наиболее частых возбудителей заболеваний, передающихся половым путём у женщин [21]. Это облигатный внутриклеточный микроорганизм, размножающийся на мембранно-связанных вакуолях (включениях) в цитоплазме клетки хозяина. Многие хламидийные инфекции бессимптомны, с частыми реинфекциями. При отсутствии лечения *Chlamydia* имеет высокую тенденцию персистировать в воспалённой ткани, например, верхних отделов половых органов пациенток с воспалительными заболеваниями таза [2]. Длительное воспаление может приводить к рубцеванию тканей, иногда – к окклюзии Фаллопиевых труб. Однако только у определённой части инфицированных женщин развивается трубное бесплодие, что говорит о том, что генетические факторы, модулирующие иммунный ответ и влияющие на патогенез хламидийной инфекции [11].

Хламидийный протеин теплового шока CHSP60 играет важную роль в иммунопатогенетических механизмах побочных последствий хламидийной инфекции [18, 29]. Кроме того, у человека была описана ассоциация между антителами к CHSP60 и аллелями HLA II класса [6]. Недавно было обнаружено, что интерлейкин IL-10 часто секретируется CHSP60-специфическими Т-клетками у женщин с трубным бесплодием [12]. Секрция IL-10,

индуцированная CHSP60, более выражена у женщин с трубным бесплодием, по сравнению с обследованными женщинами из контрольной группы [11].

Иммунные реакции на CHSP60 играют центральную роль в воспалительных реакциях в области малого таза, а также в бесплодии, вызываемом *C. trachomatis* [11, 18, 29]. У женщин с хламидийным трубным бесплодием обнаружен ответ на антиген CHSP60, ассоциированный с IL-10 – 1082A и аллелями HLA-DQA1*0102 и HLA-DQB1*0602 [11]. Хотя в процессы развития хламидийного бесплодия, возможно, вовлечены мультифакториальные механизмы, полученные результаты говорят о наличии ассоциации с аллелями HLA II класса – DQ, а также антителами к CHSP60 [6, 11], что говорит о том, что иммунный ответ на CHSP60 зависит от генетических факторов организма. Генный полиморфизм IL-10 –1082 играет роль в продукции *in vivo* IL-10 [11]. Turner et al. указывают, что генотип IL-10 –1082 AA ассоциирован с более низкой продукцией протеина IL-10 по сравнению с генотипом 1082 GG [26]. Однако было обнаружено, что реактивность на CHSP60 связана с усиленной секрецией IL-10 у пациентов с хламидийным трубным бесплодием [11, 12].

Были получены данные о том, что трубное бесплодие ассоциировано с аллелями DQB1*0602 и DQA1*0102, хотя частоты аллелей не имели статистически значимых различий. Возможно, что ассоциация связана с другими генами, например, HLA DRB1*1501, находящимися в неравновесии по сцеплению с аллелями DQB1*0602 и DQA1*0102 [11].

Кроме того, были получены данные о связи трубного бесплодия, вызванного *C. trachomatis* с HLA-DQA*0101 и -DQB*0501 [3, 11]. Таким образом, генетические процессы участвуют в реакциях на CHSP60, где они играют роль взаимодействия между генами HLA и IL-10. Дальнейшие исследования должны показать, могут ли аллели HLA и гены IL-10 быть использованы в качестве маркёров риска развития трубного бесплодия [11]. В настоящее время преждевременно говорить об их возможном клиническом значении.

Таблица 1

Роль гаплотипов HLA-DQA1 и HLA-DQB1 в репродуктивной медицине

Гаплотип HLA-DQA1	Предполагаемое значение
DQA*0101	Трубное бесплодие [3].
DQA1*0102	Трубное бесплодие [11].
DQA *0301	Предрасположение к бесплодию, связанному с хламидийной и гонококковой инфекцией [17].
DQA1*0501	Защитное влияние при бесплодии, связанном с хламидийной и гонококковой инфекцией [17].
Гаплотип HLA-DQB1	
DQB1*0501	Трубное бесплодие [8].
DQB1*0602	Иммунизирующие антиспермальные антитела [25]. Трубное бесплодие [11].
DQB1*0604	Необструктивная азооспермия [16, 24].
DQB1*0303	Иммунизирующие антиспермальные антитела [11].
DQB1*03	Антитела к фолликулостимулирующему гормону у пациенток с эндометриозом и поликистозом яичников [7].
DQB1*0402	Защитное влияние при бесплодии, связанном с хламидийной и гонококковой инфекцией [17].

Быстро увеличивающийся спектр мультифакториальных заболеваний, детерминированный “генами предрасположенности”, открывает реальные перспективы для создания ДНК-банка для каждого человека (генетического паспорта), особенно важного при планировании беременности. Частью такого паспорта может быть типирование HLA-антигенов [31].

В представленной ниже таблице 1 коротко характеризуются гаплотипы HLA, связанные с осложнениями репродуктивного процесса, роль которых установлена научными исследованиями:

Из представленных данных с очевидностью следует, что антигены главного комплекса гистосовместимости человека HLA играют важную роль в нормальных репродуктивных процессах и в процессах иммунного бесплодия. Дальнейшие исследования роли системы HLA в бесплодии являются перспективным научным направлением, результатом реализации которого будет совершенствование методов коррекции репродуктивных нарушений и методов лечения бесплодных пар.

References

1. Beck S, Trowsdale J. Sequence organization of the class II region of the human HLA. *Immunol. Rev.* 1999;167:201-210.
2. Cohen CR, Brunham RC. Pathogenesis of *Chlamydia* induced pelvic inflammatory disease. *Sex. Transm. Infect.* 1999;75:21-24.
3. Cohen CR, Sinei SS, Bukusi EA, et al. Human leukocyte antigen class II DQ alleles associated with *Chlamydia trachomatis* tubal infertility. *Obstet. Gynecol.* 2000;95:72-77.
4. Donadi EA, Castelli EC, Arnaiz-Villena A, et al. Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(3):369-395.
5. Fiszer D, Ulbrecht M, Fernandez N, et al. Analysis of HLA class Ib gene expression in male gametogenic cells. *Eur. J. Immunol.* 1997;27:1691-1695.
6. Gaur LK, Peeling RW, Cheang M, et al. Association of *Chlamydia trachomatis* heat-shock protein 60 antibody and HLA class II DQ alleles. *J. Infect. Dis.* 1999;180:234-237.
7. Haller K, Salumets A, Grigorova M, et al. Putative predictors of antibodies against follicle-stimulating hormone in female infertility: a study based on in vitro fertilization patients. *Am J Reprod Immunol.* 2007;57(3):193-200.
8. Hataya I, Takakuwa K, Tanaka K. Human leukocyte antigen class II genotype in patients with recurrent fetal miscarriage who are positive for anticardiolipin antibody. *Fertil Steril.* 1998;70(5):919-23.
9. Jin K, Ho HN, Speed TP, et al. Reproductive failure and the major histocompatibility complex. *Am. J. Hum. Genet.* 1995;56:1456-1467.
10. Kalbe M, Eizaguirre C, Dankert I, et al. Lifetime reproductive success is maximized with optimal major histocompatibility complex diversity. *Proc Biol Sci.* 2009;276(1658):925-934. Published online 2008 November 25. doi: 10.1098/rspb.2008.1466.
11. Kinnunen AH, Surcel H-M, Lehtinen M, et al. HLA DQ alleles and interleukin-10 polymorphism associated with *Chlamydia trachomatis*-related tubal factor infertility: a case-control study. *Human Reproduction.* 2002;17(8):2073-2078.
12. Kinnunen A, Molander P, Morrison RP, et al. Chlamydial heat shock protein 60 specific T cells in inflamed salpingeal tissue. *Fertil. Steril.* 2002;77:162-166.
13. Lee JH, Romero R, Xu Y, et al. A Signature of Maternal Anti-Fetal Rejection in Spontaneous Preterm Birth: Chronic Chorioamnionitis, Anti-Human Leukocyte Antigen Antibodies, and C4d. *PLoS One.* 2011;6(2):e16806. Published online 2011 February 4. doi: 10.1371/journal.pone.0016806.
14. Martin-Villa JM, Longás J, Arnáiz-Villena A. Cyclic Expression of HLA Class I and II Molecules on the Surface of Purified Human Spermatozoa and Their Control by Serum Inhibin B Levels. *Biology of Reproduction.* 1999;61:1381-1386.
15. Martin-Villa JM, Luque I, Martinez-Quiles N, et al. Diploid expression of human leukocyte antigen class I and class II molecules on spermatozoa and their cyclic inverse correlation with inhibin concentration. *Biol. Reprod.* 1996;55:620-629.
16. Matsuzaka Y, Makino S, Okamoto K, et al. Susceptibility locus for non-obstructive azoospermia is localized within the HLA-DR/DQ subregion: primary role of DQB1*0604. *Tissue Antigens.* 2002;60(1):53-63.
17. Ness RB, Brunham RC, Shen C, et al. PID Evaluation Clinical Health (PEACH) Study Investigators. Associations among human leukocyte antigen (HLA) class II DQ variants, bacterial sexually transmitted diseases, endometritis and fertility among women with clinical pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis.* 2004;31(5):301-4.
18. Neuer A, Spandorfer SD, Giraldo P, et al. The role of heat shock proteins in reproduction. *Hum. Reprod. Update.* 2000;6:149-159.
19. Ober C, van der Ven K. Immunogenetics of reproduction, an overview. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1997;222:1-23.
20. Ober C, Hyslop T, Elias S, et al. Human leukocyte antigen matching and fetal loss, results of a 10 year prospective study. *Hum. Reprod.* 1998;13:33-38.
21. Paavonen J, Lehtinen M. Chlamydial pelvic inflammatory disease. *Hum. Reprod. Update.* 1996;2:519-529.
22. Practical Recommendations Issued by Hearstone Communications Ltd., 875 Eglinton Avenue West, Suite 212, Toronto, Ontario, M6C 3Z9 (<http://sharedjourney.com/imm.html>).
23. Rull K, Nagirnaja L, Laan M. Genetics of Recurrent Miscarriage: Challenges, Current Knowledge, Future Directions. *Front Genet.* 2012;3:34. Published online 2012 March 19. Prepublished online 2012 February 16. doi: 10.3389/fgene.2012.00034.
24. Takao T, Tsujimura A, Sada M, Goto et al. Susceptibility gene for non-obstructive azoospermia in the HLA class II region: correlations with Y chromosome microdeletion and spermatogenesis. *Int J Androl.* 2004;27(1):37-41.
25. Tsuji Y, Mitsuo M, Yasunami R, et al. HLA-DR and HLA-DQ gene typing of infertile women possessing sperm-immobilizing antibody. *Reprod Immunol.* 2000;46(1):31-8.
26. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, et al. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur. J. Immunogenet.* 1997;24:1-8.
27. van der Ven K, Fimmers R, Engels G, et al. Evidence for major histocompatibility complex-mediated effects on spermatogenesis in humans. *Human Reproduction.* 2000;15(1):189-196.
28. Vassiliadis S, Pafllis M, Athanassakis I. Serum-soluble human leukocyte antigen class I and class II concentrations as an alternative diagnostic test for determining immune indices required for normal pregnancies. *Reproduction, Fertility and Development.* 1994;13(6):427-433.
29. Witkin SS, Linhares I, Giraldo P, et al. Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;183:252-256.
30. Ziegler A, Santos PSC, Kellermann T, et al. Self/nonself perception, reproduction and the extended MHC. *Self Nonself.* 2010;1(3):176-191. Published online 2010 June 21. doi: 10.4161/self.1.3.12736.
31. Aylamazyan EK, Baranov VS. Molekulyarnaya meditsina – novoe napravlenie v akusherstve i ginekologii [Molecular medicine – the new direction in obstetrics and gynecology]. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and gynecology]* 2002;4:9-14.
32. Vartanyan EV, Markin AV, Razgulyaeva EA. Opyt primeneniya immunokorreksii preparatami immunoglobulinov u zhenshchin, imeyushchikh HLA-sovmestimost' s partnyorom. XIV Mezhdunarodnaya konferentsiya RARCh “Reproduktivnye tekhnologii segodnia i zavtra”, Moskva, 26 – 28 sentyabrya. [Experience of application of immunocorrection by preparations of immunoglobulins in the women having HLA compatibility with the partner. XIV RARCh International conference “Reproductive technologies today and tomorrow”, Moscow, September 26-28]. Moscow, 2004;90-92.
33. Drannik GN. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya. M.: OOO “Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo” [Clinical immunology and allergology]. M.: Open company “Medical news agency”, 2003.