

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ

## 3 /2016

■ Зиганшина М.М., Шилова Н.В.,  
Хасбиуллина Н.Р.,  
Новаковский М.Е., Николаева М.А.,  
Кан Н.Е., Вавина О.В.,  
Николаева А.В., Тютюнник Н.В.,  
Сергунина О.А., Бот И.,  
Тютюнник В.Л., Бовин Н.В.,  
Сухих Г.Т. Аутоантитела  
к антигенам эндотелия  
при преэклампсии

■ Кира Е.Ф., Политова А.К.,  
Гудебская В.А., Кузьмичев В.С.  
Роль лапароскопической  
робот-ассистированной  
миомэктомии при восстановлении  
фертильности у больных  
с миомой матки  
в репродуктивном периоде

---

Scientifically-practical magazine **AND**  
**OBSTETRICS**  
**GYNECOLOGY**

■ Ziganshina M.M., Shilova N.V.,  
Khasbiullina N.R., Novakovsky M.E.,  
Nikolaeva M.A., Kan N.E., Vavina O.V.,  
Nikolaeva A.V., Tyutyunnik N.V.,  
Sergunina O.A., Bot I.,  
Tyutyunnik V.L., Bovin N.V.,  
Sukhikh G.T. Autoantibodies against  
endothelial antigens in preeclampsia

■ Kira E.F., Politova A.K.,  
Gudebskaya V.A., Kuzmichev V.S.  
Role of robot-assisted laparoscopic  
myomectomy in recovering fertility  
in reproductive-aged patients with  
uterine myoma



ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2016

О.В. ХОРОШКЕЕВА, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, О.В. БУРМЕНСКАЯ,  
А.А. АГАДЖАНОВА, Д.Ю. ТРОФИМОВ

## РОЛЬ АНТИГЕНОВ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ В РЕАЛИЗАЦИИ ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова  
Минздрава России, Москва

**Цель исследования.** Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о роли антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA) в реализации привычного выкидыша, преждевременных родов, задержки роста плода, преэклампсии.

**Материал и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, представленных в Pubmed по данной теме и опубликованных за последние 15 лет.

**Результаты.** В данной обзорной статье изложены современные представления о вкладе HLA системы супругов (иммуноглобулинподобных рецепторов киллерных клеток (KIR), антигенов HLA-C, HLA совместимости, анти-HLA антител) в реализацию привычного выкидыша и других акушерских осложнений (преждевременные роды, задержка роста плода, преэклампсия), ассоциированных с неполноценной плацентацией.

**Заключение.** Для понимания роли системы HLA при успешной беременности и ее осложнениях необходимы дальнейшие исследования, включая изучение ассоциаций между привычным выкидышем и специфическими материнскими аллелями, совпадений по аллелям HLA в супружеских парах, а также анализ генетических полиморфизмов и молекулярного взаимодействия между KIR-рецепторами и молекулами HLA-C.

**Ключевые слова:** привычный выкидыш, невынашивание беременности, преждевременные роды, преэклампсия, задержка роста плода, система HLA, KIR, ассоциация KIR/HLA-C.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Хорошкеева О.В., Тетруашвили Н.К., Бурменская О.В., Агаджанова А.А., Трофимов Д.Ю. Роль антигенов главного комплекса гистосовместимости в реализации привычного выкидыша. Акушерство и гинекология. 2016; 3: 5-10.

<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.5-10>

O.V. KHOROSHKKEVA, N.K. TETRUASHVILI, O.V. BURMENS KAYA,  
A.A. AGADZHANOVA, D.Yu. TROFIMOV

## ROLE OF MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX ANTIGENS IN RECURRENT MISCARRIAGE

Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia,  
Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

**Objective.** To carry out a systematic analysis of the data available in the modern literature on the role of major histocompatibility complex antigens in recurrent miscarriage, preterm delivery, fetal growth retardation, and preeclampsia.

**Subject and methods.** The review included the data of foreign and Russian articles given in Pubmed on this topic and published in the past 15 years.

**Results.** This review sets forth the present-day idea on the contribution of the marital HLA system (killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs), HLA-C antigens, HLA compatibility, and anti-HLA antibodies) to recurrent miscarriage, and other obstetric complications (preterm delivery, fetal growth retardation, and preeclampsia) associated with inadequate placentation.

**Conclusion.** To understand the role of the HLA system during successful pregnancy and its complications, there is a need for further investigations, including a study of associations between recurrent miscarriage and specific maternal alleles, coincidences in HLA alleles in married couples, as well as for analysis of gene polymorphisms and a molecular interaction between KIRs and HLA-C molecules.

**Key words:** recurrent miscarriage, miscarriage, preterm delivery, preeclampsia, fetal growth retardation, HLA system, KIR, KIR/HLA-C association.

Author declares lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Khoroshkeeva O.V., Tetruashvili N.K., Burmenskaya O.V., Agadzhanova A.A., Trofimov D.Yu. Role of major histocompatibility complex antigens in recurrent miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2016; (3): 5-10. (in Russian)

<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.5-10>

Привычный выкидыш (ПВ) — самопроизвольное прерывание 2 и более беременностей в сроках до 22 недель, встречающееся у 3–5% супружеских пар [1–3]. Известно, что риск последующего прерывания беременности увеличивается пропорционально количеству предыдущих выкидышей [1–7]. Этиология невынашивания чрезвычайно разнообразна и зависит от многих факторов. Самопроизвольный выкидыш часто является следствием не одной, а нескольких причин, действующих одновременно или последовательно [7–9]. Причина самопроизвольного выкидыша может быть связана с генетическими, анатомическими факторами, нарушениями в эндокринной, иммунной системах и системе свертывания крови женщины [2, 3, 7, 10–12]. Широко распространено представление о том, что ПВ неясной этиологии имеет аллоиммунную природу, хотя доказательства этой гипотезы немногочисленны [4–6]. Во многих исследованиях изучали возможную роль главного комплекса гистосовместимости (HLA) в ПВ неясного генеза [1–6].

Система HLA — большой регион генома, играющий ключевую роль в реализации иммунного ответа [7, 8].

Система HLA была открыта более 60 лет назад. Работы, посвященные изучению роли антигенов HLA в процессе вынашивания беременности, проводились начиная с 70-х годов прошлого столетия, однако интерес к этому этиологическому фактору позднее снизился из-за полученных противоречивых данных. В настоящее время все чаще стали появляться новые исследования, посвященные возможной роли системы HLA в ПВ неясного генеза [1, 3, 5, 12–19].

Существует два основных класса молекул системы HLA — I класс и II класс. Молекулы HLA I класса содержатся на поверхности всех типов клеток, кроме эритроцитов и ворсинчатого трофобласта, и представлены тремя подклассами, так называемые классические антигены — HLA-A, HLA-B, HLA-C. Большое внимание в репродукции человека уделяется неклассическим молекулам I класса — HLA-E, HLA-F, HLA-G. Наиболее изученной на данный момент является неклассическая молекула HLA-G. Физиологическая функция данной молекулы заключается в развитии толерантности организма матери по отношению к плоду. Реализация данного механизма осуществляется путем блокировки естественных киллеров (NK-клеток) через KIR-рецепторы.

Молекулы HLA II класса представлены следующими основными подклассами: DR, DQ, DP. По

данным авторов многочисленных работ установлено, что имеется ассоциация HLA-антигенов со многими заболеваниями, особенно обусловленными иммунными взаимодействиями.

Известно, что NK-клетки играют важную роль в механизмах аллораспознавания при беременности [2, 14]. На ранних сроках беременности NK-клетки образуют плотный инфильтрат вокруг клеток трофобласта, но начиная с середины беременности прогрессивно исчезают и в конце беременности полностью отсутствуют [2, 6, 20, 21]. Пребывая в тесном контакте с клетками инвазивного трофобласта, NK-клетки накапливаются непосредственно в зоне имплантации [1, 2, 22, 23] и экспрессируют множество рецепторов. Одной из важных групп рецепторов NK-клеток являются иммуноглобулин-подобные рецепторы киллерных клеток (KIR) [2, 14].

Рецепторы KIR — это гликопротеиды, которые классифицируют на основании их структуры и функции. Каждая молекула KIR состоит из двух или трех внеклеточных иммуноглобулин-подобных доменов (молекул 2D и 3D соответственно), трансмембранного участка и короткого (S) или длинного (L) внутриклеточного хвоста. В зависимости от наличия определенных вариантов генов выделяют две группы гаплотипов: А и В. Гаплотип А содержит 6 локусов, кодирующих ингибирующие рецепторы 2DL1, 2DL3, 2DL4, 3DL1, 3DL2, 3DL3 и один активирующий рецептор 2DS4. Гаплотип В представлен более вариabельными подтипами, различающимися друг от друга, главным образом, комбинациями активирующих рецепторов. Семь из 16 известных генов KIR кодируют ингибирующие рецепторы KIR2DL1-3, KIR2DL5 и KIR3DL1-3; шесть генов кодируют активирующие рецепторы KIR2DS1-5 и KIR3DS1; один ген кодирует активирующий/ингибирующий рецептор KIR2DL4; два являются псевдогенами KIR2DP1 и KIR3DP1 и не кодируют функциональные рецепторы KIR [2, 4, 5, 8, 24–27]. Высказано предположение о том, что уменьшение количества ингибирующих рецепторов KIR или увеличение активирующих рецепторов может быть связано с ПВ и мертворождением [2, 28].

В фетальном трофобласте классические HLA-A и HLA-B антигены, а также антигены HLA II класса не экспрессируются, в отличие от молекул HLA-C, HLA-E, HLA-G. Лишь HLA-C является высоко полиморфной молекулой и взаимодействует с рецепторами KIR на поверхности NK-клеток [2, 4, 6, 27, 29]. На основании анализа эпитопов молекулы HLA-C, взаимодействующей

с KIR-рецепторами, все генотипы подразделяют на 2 группы – C1 и C2. Существенные генетические вариации набора рецепторов KIR и полиморфных антигенов HLA-C могут влиять на исход беременности [4–6].

До настоящего времени проведены лишь немногочисленные исследования материнских генотипов KIR, и по результатам этих исследований сделаны противоречивые заключения [2].

Так, в исследовании О. Ozturk и соавт. приняли участие 40 женщин с ПВ неясной этиологии и 90 женщин группы контроля. У женщин с ПВ частота генотипов Вх, включающих повышенное количество активирующих генов KIR, была значимо выше ( $p=0,014$ ), чем в контрольной группе. Кроме того, частота генотипа АА у пациенток с ПВ была значимо ниже, чем у женщин контрольной группы. Авторы делают выводы о том, что смещение равновесия среди генов KIR в сторону активирующего спектра в отношении NK-клеток может способствовать привычной потере беременности. В то же время данных за значимое различие между женщинами с ПВ и фертильными женщинами по частоте индивидуальных генов KIR не было получено [2].

I. Nowak и соавт. указывают на сходную частоту индивидуальных генов KIR у экспериментальной и контрольной групп. В исследование были включены 125 супружеских пар, перенесших не менее 2 самопроизвольных выкидышей, включая 85 пар с идиопатическим ПВ и 117 супружеских пар группы контроля (имеющих не менее 2 здоровых детей). Среди женщин с генотипом KIR AA, имеющих партнеров с генотипом HLA-C C2C2, гетерозиготы C1C2 по HLA-C присутствовали среди фертильных женщин, но отсутствовали среди женщин с ПВ ( $p=0,015$  и  $p=0,0048$ ). В то же время оба гомозиготных генотипа, C1C1 и C2C2, отсутствовали у женщин контрольной группы, но присутствовали у пациенток с ПВ. Таким образом, авторы делают вывод, что более высокая вероятность успешного вынашивания беременности отмечается среди женщин с генотипом KIR AA, имеющих партнеров с генотипом HLA-C C2C2, для женщин, гетерозиготных по HLA-C [1].

R.M. Faridi и соавт. провели исследование по определению индивидуальных генотипов KIR у женщин с ПВ и здоровых женщин. В ходе работы получены данные о более высокой распространенности активирующих генов KIR у пациенток с ПВ, чем у женщин без невынашивания. Среди женщин с ПВ распространенность генотипов ВВ была выше, чем среди женщин группы контроля ( $p<0,0001$ , ОШ=4,4, 95% ДИ=2,89–6,69). Эти результаты показывают, что сдвиг равновесия между опосредованными рецепторами ингибирующими и активирующими сигналами NK-клеток, в направлении к активирующему состоянию может способствовать гибели плода во время беременности [6].

Через год та же группа ученых публикует данные о вкладе отцовских антигенов в определение исхода беременности. Группа с ПВ включала статистически значимо большее число пар, в которых

у обоих партнеров экспрессировалась молекула HLA-C1 и 2DS2, тогда как частота пар, в которых у обоих партнеров экспрессировалась молекула HLA-C2 в присутствии рецептора 2DL1, была выше в контрольной группе. Авторы полагают, что это наблюдение можно рассматривать как доказательство иммунологической теории ПВ [5].

S.E. Hiby и соавт. провели генотипирование супружеских пар с ПВ. У мужчин ( $n=67$ ) и женщин ( $n=95$ ), принадлежащих к супружеским парам с тремя или более самопроизвольными выкидышами в анамнезе, выполняли генотипирование групп HLA-C и 11 генов KIR. По сравнению с контрольной популяцией, включавшей рожавших женщин, у обоих партнеров с ПВ была повышена частота HLA-C2 (различие достигало значимости только у партнеров-мужчин,  $p=0,018$ ). Частота гена KIR у партнеров-мужчин была сходной с контрольными значениями, тогда как у женщин с ПВ наблюдалась повышенная частота гаплотипов KIR AA, в которых отсутствуют активирующие гены KIR. В частности, у этих женщин была значимо снижена частота активирующего гена KIR, соответствующего группам HLA-C2 (KIR2DS1) ( $p=0,00035$ , отношение шансов 2,63, доверительный интервал: 1,54–4,49). В данной работе впервые идентифицирован мужской фактор, являющийся источником риска ПВ. Обсуждается теория, что ПВ и преэклампсия характеризуются общим патогенозом, связанным с неполноценной плацентацией. Существенный генетический вклад партнера-мужчины в развитие преэклампсии и задержки роста плода был известен и ранее, но его роль в патогенезе ПВ описана впервые. Эти данные подтверждают представление о том, что успешная плацентация зависит от правильного соотношения ингибирования и активации NK-клеток в ответ на взаимодействие с трофобластом [4].

Другой аспект вклада HLA комплекса в реализацию репродуктивной функции связан с полиморфизмом молекулы HLA-G. По данным С. Ober полиморфизм гена HLA-G -725C/G у женщин с ПВ встречается чаще, чем у фертильных пациенток [30].

Совместная работа ученых Норвегии и Германии провела исследование о связи полиморфизма HLA-G и ПВ. Авторы показали, что аллельные варианты HLA-G\*010103, HLA-G\*0105N [21, 31] и HLA-G\*0104, HLA-G\*0105N [5, 32] связаны с высоким риском прерывания беременности. По данным ученых из Германии 15,0% женщин с ПВ имели аллель HLA-G\*0106 по сравнению с 2,0% в контрольной группе [13, 33, 34].

Мета-анализ, проведенный Т. Meuleman и соавт., обобщил результаты 243 публикаций и подтвердил вышеизложенные данные. Кроме того, подтверждена ассоциация между ПВ и совместимостью супругов по аллелям HLA-B [3, 15]. Авторы также ссылаются на высокую вероятность нормального течения беременности и своевременных родов при несовместимости супругов по DR-локусу.

Большинство проведенных исследований сосредоточены на сходстве HLA-аллелей супругов, и

лишь в немногих работах была сделана попытка проверить преобладание гомозиготных плодов при самопроизвольных выкидышах, однако таких публикаций крайне мало ввиду технической сложности типирования абортивного материала.

В настоящее время имеются данные о роли HLA-совместимости в патогенезе не только ПВ, но и преэклампсии, синдрома задержки роста плода, преждевременных родов. В основе всех этих состояний лежит нарушение процессов инвазии трофобласта и плацентации.

Интерес представляют данные D.K. Li, касающиеся не только изучения гистосовместимости родителей, но и механизмов наследования HLA-фенотипа, в частности HLA-типирования матери и плода. Была изучена роль HLA-совместимости как у детей, рожденных в результате неосложненной беременности, так и глубоко недоношенных детей при преждевременных родах. В исследовании участвовали 78 семей (мать-отец-новорожденный), дети которых были глубоко недоношенными, и 20 семей с рождением здорового доношенного ребенка. Было установлено, что при наличии только общих аллелей по локусу DRB1 у матери и плода риск очень ранних преждевременных родов в 5 раз выше, чем у пар мать-ребенок, где отсутствует такая совместимость [33].

D. Alecsandru и соавт. выдвинули гипотезу о повышенном риске преждевременных родов при передаче потомству общего антигена HLA от гистосовместимых родителей. В исследовании приняли участие 234 человека из 78 семей с преждевременными родами в анамнезе (сроки гестации менее 35 недель) и 60 участников из 20 семей с родоразрешением в доношенном сроке беременности. Исследовались HLA-B и DRB1 у недоношенных детей и их родителей, а также у семей из контрольной группы. Авторы показали пятикратное увеличение риска преждевременных родов при передаче плоду общих аллелей HLA-B и DRB1 от обоих гетерозиготных родителей. При этом отмечена более важная роль передачи аллелей от гетерозиготных матерей, чем от гетерозиготных отцов в этиологии преждевременных родов [27].

Особый интерес представляет работа, выполненная R. Romero и соавт., указывающая на то, что хронические воспалительные поражения плаценты могут не только быть результатом инфекций (вирусных, бактериальных, паразитарных), но и иметь иммунное происхождение (поражение анти-HLA антителами) и, как следствие, быть причиной ПВ и преждевременных родов. Хронические воспалительные поражения плаценты могут быть связаны с процессом развития новой формы системного воспалительного ответа плода. Этот процесс характеризуется увеличением в плазме плода цитокинов, продуцируемых Т-клетками. Авторы приводят убедительные доказательства того, что воспалительные реакции в плаценте при преждевременных родах обусловлены в том числе воздействием анти-HLA антител [19].

J. Lee и соавт. провели исследование, в котором показали, что наличие антител к HLA во втором

триместре беременности повышает риск самопроизвольных преждевременных родов в связи с отторжением, опосредованным данными антителами [18].

S.E. Hiby и соавт. в своем исследовании подтвердили гипотезу о влиянии взаимосвязи гаплотипов KIR и эпитопов HLA-C на вес при рождении. В группу исследования вошли 747 беременных с установленной преэклампсией (АД >140/90 мм рт.ст. после 20 недель гестации, протеинурия >300 мг/сутки), 118 беременных с синдромом задержки роста плода (вес при рождении ≤5-я процентиль) и 404 пациентки с нормальной беременностью и родами в доношенном сроке. Выявлены комбинации материнских и фетальных генов с весом при рождении ≤5-й процентили в частности материнский ингибирующий KIR AA и HLA-C2 плода отцовского происхождения. Наличие материнского активирующего гена KIR2DS1 было связано с большей массой тела при рождении (вес новорожденного >5 процентиль) ( $p=0,005$ ,  $n=1316$ ), ингибирующего — при задержке роста плода. Влияние KIR2DS1 было наиболее значимым у беременных при наследовании HLA-C2 от отца, а не от матери ( $p=0,005$ , отношение шансов =2,65). Авторы заключают, что именно 2 полиморфные генетические системы — KIR и HLA-C участвуют в реализации успешного вынашивания беременности, при этом исключительно важным является вклад отцовских HLA антигенов [17].

## Заключение

Несмотря на многочисленные исследования этиологии и патогенеза ПВ, а также использование разнообразных комплексных методов лечения, частота этого осложнения остается довольно высокой. В этой связи дальнейшие исследования, включая изучение ассоциаций между ПВ и специфическими материнскими аллелями, совпадений по HLA-аллелям в супружеских парах, а также анализ генетических полиморфизмов и молекулярного взаимодействия между KIR-рецепторами и молекулами HLA-C, необходимы для понимания роли HLA-системы при успешной беременности и ее осложнениях.

## Литература/References

1. Nowak I., Malinowski A., Tchorzewski H., Barcz E., Wilczyński J.R., Banasik M. et al. HLA-C C1C2 heterozygosity may protect women bearing the killer immunoglobulin-like receptor AA genotype from spontaneous abortion. *J. Reprod. Immunol.* 2011; 88(1): 32-7.
2. Ozturk O.G., Sahin G., Damla E., Karacor Z., Kucukgoz U. Evaluation of KIR genes in recurrent miscarriage. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012; 29(9): 933-8.
3. Meuleman T., Lashley L.E., Dekkers O.M., van Lith J.M., Claas F.H., Bloemenkamp K.W. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Immunol.* 2015; 76(5): 362-73.
4. Hiby S.E., Regan L., Lo W., Farrell L., Carrington M., Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and

- parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum. Reprod.* 2008; 23(4): 972-6.
5. *Faridi R.M., Agrawal S.* Killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) and HLA-C allorecognition patterns implicative of dominant activation of natural killer cells contribute to recurrent miscarriages. *Hum. Reprod.* 2011; 26(2): 491-7.
6. *Faridi R.M., Das V., Tripathi G., Talwar S., Parveen F., Agrawal S.* Influence of activating and inhibitory killer immunoglobulin-like receptors on predisposition to recurrent miscarriages. *Hum. Reprod.* 2009; 24(7): 1758-64.
7. *Сидельникова В.М., Сухих Г.Т.* Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М.: МИА; 2011. 516с. [Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. Miscarriage. Guidance for practitioners. Moscow: MIA; 2011. 516p. (in Russian)]
8. *Ярилин А.А.* Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 153-5. [Yarilin A.A. Immunology. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 153-5. (in Russian)]
9. *Доброхотова Ю.Э., Луценко Н.Н., Зимица О.А.* Невынашивание беременности. Роль генов репарации ДНК. Акушерство и гинекология. 2015; 9: 5-13. [Dobrokhotova Yu.E., Lutsenko N.N., Zimina O.A. Miscarriage: Role of DNA repair genes. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2015; (9): 5-13. (in Russian)]
10. *Баранов В.С., Айламазян Э.К., ред.* Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям во время беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья. Методические рекомендации. 2009. [Baranov V.S., Ailamazyan E.K., ed. Determining genetic predisposition to certain diseases common during pregnancy. The genetic map of reproductive health. Guidelines. 2009. (in Russian)]
11. *Хачатрян Н.А., Кречетова Л.В., Тетруашвили Н.К.* Лимфоцитомунотерапия в коррекции аллоиммунных нарушений при привычном выкидыше. Акушерство и гинекология. 2014; 1: 9-14. [Khachatryan A.M., Krechetova L.V., Tetruashvili N.K. Lymphocyte immunotherapy in the correction of alloimmune disorders in recurrent miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2014; (1): 9-14. (in Russian)]
12. *Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М.* Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. Obstetrics. National guideline. Moscow: GEOTAR Media; 2013. (in Russian)]
13. *Dambaeva S.V., Lee D.H., Sung N., Chen C.-Y., Bao S., Gilman-Sachs A. et al.* Recurrent pregnancy loss in women with killer cell immunoglobulin-like receptor KIR2DS1 is associated with an increased HLA-C2 allelic frequency. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75(2): 94-103.
14. *Male V., Trundley A., Gardner L., Northfield J., Chang C., Apps R., Moffett A.* Natural killer cells in human pregnancy. *Methods Mol. Biol.* 2010; 612: 447-63.
15. *Ober C., Hyslop T., Elias S., Weitkamp L.R., Hauck W.W.* Human leukocyte antigen matching and fetal loss: results of a 10 year prospective study. *Hum. Reprod.* 1998; 13(1): 33-8.
16. *Mallia J.V., Das D.K., Maitra A.* Role of HLA in human pregnancy. *Int. J. Hum. Genet.* 2012; 12(1): 33-6.
17. *Hiby S.E., Apps R., Chazara O., Farrell L.E., Magnus P., Trostad L. et al.* Maternal KIR in combination with paternal HLA-C2 regulate human birth weight. *J. Immunol.* 2014; 192(11): 5069-73.
18. *Lee J., Romero R., Xu Y., Miranda J., Yoo W., Chaemsaitong P. et al.* Detection of anti-HLA antibodies in maternal blood in the second trimester to identify patients at risk of antibody-mediated maternal anti-fetal rejection and spontaneous preterm delivery. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 70(2): 162-75.
19. *Kim C.J., Romero R., Chaemsaitong P., Kim J.S.* Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(4, Suppl.): S53-69.
20. *King A., Burrows T., Verma S., Hiby S., Loke Y.W.* Human uterine lymphocytes. *Hum. Reprod. Update.* 1998; 4(5): 480-5.
21. *Hiby S.E., Walker J.J., O'shaughnessy K.M., Redman C.W., Carrington M., Trowsdale J., Moffett A.* Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J. Exp. Med.* 2004; 200(8): 957-65.
22. *Vargas R.G., Bompeixe E.P., Franca P.P., de Moraes M.M., Bicalho M.G.* Activating killer cell immunoglobulin-like receptor genes association with recurrent miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009; 62(1): 34-43.
23. *Varla-Leftherioti M.* Role of a KIR/HLA-C allorecognition system in pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2004; 62(1): 19-27.
24. *Middleton D., Williams F., Halfpenny I.A.* KIR genes. *Transpl. Immunol.* 2005; 14(3-4): 135-42.
25. *Соколова Ю.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С.* Строение и функции иммуноглобулинподобных рецепторов киллерных клеток в норме и патологии. Биомедицинский журнал. Medline.ru. 2010; т.11, декабрь: 635-657. [Sokolova Yu.V., Bubnova L.N., Bessmeltsev S.S. Structure and function of immunoglobulins killer cells like receptors in health and disease. *Biomeditsinskiy zhurnal. Medline.ru.* 2010; t.11, december: 635-657. (in Russian)]
26. *Болдырева М.Н., Хаитов Р.М., Барцева О.Б., Гузов И.И., Барков И.Ю., Померанцева Е.И., Богатова О.В., Гуськова И.А., Янкевич 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: 4-8. [Boldyreva M.N., Haitov R.M., Bartseva O.B., Guзов I.I., Barkov I.Yu., Pomerantseva E.I., Bogatova O.V., Guskova I.A., Yankevich T.E., Hromova N.A., Sergeev I.V., Fillipova E.V., Alekseev L.P. Study the role of HLA-DRB1-genes for miscarriage of unknown origin. *Immunologiya.* 2004; 1: 4-8. (in Russian)]
27. *Alecsandru D., Garcia-Velasco J.A.* Immunology and human reproduction. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2015; 27(3): 231-4.
28. *Merviel P., Carbillon L., Challier J.C., Rabreau M., Beaufile M., Uzan S.* Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 115(2): 134-47.
29. *Moffett A., Loke C.* Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6(8): 584-94.
30. *Ober C., Aldrich C.L., Chervoneva I., Billstrand C., Rahimov F., Gray H.L., Hyslop T.* Variation in the HLA-G promoter region influences miscarriage rates. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72(6): 1425-35.
31. *Pfeiffer K.A., Fimmers R., Engels G., van der Ven H., van der Ven K.* The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Mol. Hum. Reprod.* 2001; 7(4): 373-8.
32. *Hviid T.V., Hylenius S., Hoegh A.M., Kruse C., Christiansen O.B.* HLA-G polymorphisms in couples with recurrent spontaneous abortions. *Tissue Antigens.* 2002; 60(2): 122-32.
33. *Li D.K., Odouli R., Liu L., Vinson M., Trachtenberg E.* Transmission of parentally shared human leukocyte antigen alleles and the risk of preterm delivery. *Obstet. Gynecol.* 2004; 104(3): 594-600.
34. *Vilches C., Parham P.* KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20: 217-51.

Поступила 22.01.2016

Принята в печать 27.01.2016

Received 22.01.2016

Accepted 27.01.2016