

Роль материнских локусов *HLA-DR* и *HLA-G* в детерминировании риска формирования спорадических врожденных пороков сердца в последующем поколении

Н.С. Деева, А.В. Цепочкина, С.А. Шмелевич, А.В. Шабалдин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

The role of maternal *HLA-DR* and *HLA-G* loci in determining the risk of sporadic congenital heart defects in the next generation

N.S. Deeva, A.V. Tsepokina, S.A. Shmulevich, A.V. Shabaldin

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

В работе рассматривается роль материнских локусов *HLA-DR* (Human Leukocyte Antigen-DR) и *HLA-G* (Human Leukocyte Antigen-G) в детерминировании риска формирования спорадических пороков сердца без хромосомных заболеваний в последующем поколении. Молекула *HLA-G*, экспрессированная на трофобласте, выполняет защитную функцию путем блокирования киллерных рецепторов на натуральных киллерах (NK-клетки). В то же время материнские аллели *HLA-DRB1* рестрикуют иммунный ответ на аллогенные антигены эмбриона отцовского происхождения, что может влиять на выраженность воспаления в системе мать—эмбрион и через этот механизм индуцировать формирование порока сердца.

Цель исследования: изучение распределения частоты сочетаний аллелей и генотипов *HLA-G* 3'UTR и *HLA-DRB1* у женщин, имеющих детей со спорадическими врожденными пороками сердца, не связанными с хромосомной патологией.

Характеристика детей и методы исследования. Сформированы основная (103 женщины, имеющие детей со спорадическими пороками сердца без хромосомных заболеваний) и контрольная (103 женщины, имеющие условно здоровых детей) группы. Геномная ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции. Типирование *HLA-G* 3'UTR 14-bp insertion/deletion (rs 1704) проводили с помощью амплификации полиморфных участков генов, методом полимеразной цепной реакции с дальнейшей электрофоретической детекцией в 6,0% полиакриламидном геле. Анализ частоты 14 аллелей гена *HLA-DRB1* проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. В ходе данной работы выявлены предикторный и протективный сочетанные генотипы. Заключение. *HLA-DRB1* и *HLA-G* 3'UTR 14-bp insertion/deletion (rs 1704) вносят весомый вклад в детерминирование риска формирования спорадических врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний в последующем поколении.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, трофобласт, эмбриональное развитие, *HLA-G*, *HLA-DRB1*.

Для цитирования: Деева Н.С., Цепочкина А.В., Шмелевич С.А., Шабалдин А.В. Роль материнских локусов *HLA-DR* и *HLA-G* в детерминировании риска формирования спорадических врожденных пороков сердца в последующем поколении. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 42–48. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-42-48

The paper considers the role of maternal *HLA-DR* (Human Leukocyte Antigens-DR) and *HLA-G* (Human Leukocyte Antigen-G) loci in determining the risk of the formation of sporadic congenital heart defects without chromosomal diseases in the next generation. The *HLA-G* molecule expressed on trophoblast performs a protective function by blocking killer receptors on natural killer cells (NK cells). At the same time, the maternal alleles of *HLA-DRB1* restrict the immune response to allogeneic antigens of the paternal embryo, which may affect the severity of inflammation in the mother-embryo system and through this mechanism induce the formation of heart disease.

Objective: to study the frequency distribution of the combinations of alleles and genotypes of *HLA-G* 3'UTR and *HLA-DRB1* in women with children with sporadic congenital heart defects without chromosomal diseases.

Children characteristics and research methods. There were formed 2 groups: Main Group (103 women with children with sporadic congenital heart defects without chromosomal diseases) and Control Group (103 women with conditionally healthy children). Genomic DNA was isolated by phenol-chloroform extraction. Typing of *HLA-G* 3'UTR 14-bp insertion/deletion was performed by amplification of polymorphic regions of genes by polymerase chain reaction with further electrophoretic detection in polyacrylamide gel 6.0. The frequency analysis of 14 alleles of the *HLA-DRB1* gene was performed by real-time polymerase chain reaction. In the course of this work the authors identified predictor and protective combined genotypes.

Conclusion. *HLA-DRB1* and *HLA-G* 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704) make a significant contribution to determining the risk of the formation of sporadic congenital heart defects without chromosomal diseases in the next generation.

Key words: congenital heart defects, trophoblast, embryonic development, *HLA-G*, *HLA-DRB1*.

For citation: Deeva N.S., Tsepokina A.V., Shmulevich S.A., Shabaldin A.V. The role of maternal *HLA-DR* and *HLA-G* loci in determining the risk of sporadic congenital heart defects in the next generation. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(5): 42–48 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-42-48

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Деева Надежда Сергеевна — лаборант-исследователь лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-6162-4808
e-mail: deevanadusha69@yandex.ru

Цепочкина Анна Викторовна — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-4467-8732

Шмелевич Светлана Александровна — к.м.н., науч. сотр. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-7316-2962

Шабалдин Андрей Владимирович — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний ORCID: 0000-0002-8785-7896
650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Врожденные пороки сердца — наиболее распространенная патология плода, из которых 40% — критические формы, вносящие весомый вклад в перинатальную и младенческую смертность [1, 2]. Среди генетически детерминированных пороков сердца выделяют семейные редкие (орфанные) моногенные пороки сердца (миссенс-мутации в генах *CRELD1*, *GATA4*, *GATA5* и *GATA6* и др.) и синдромальные пороки сердца при хромосомных заболеваниях. Однако в 80% случаев спорадические врожденные пороки сердца не связаны с хромосомными заболеваниями и не имеют четких представлений об этиологии и патогенезе [3–5]. В период эмбриогенеза сердечно-сосудистой системы со 2-й по 8-ю неделю из единого трубчатого сердца формируется сложноорганизованный орган с автономной сократительной системой [6]. Тератогенный эффект ксено- и эндобиотиков в период эмбриогенеза сердца имеет максимальную выраженность при нарушении иммунных взаимодействий в системе мать—эмбрион, что может стать причиной развития более 140 нозологических форм как комбинированных, так и изолированных врожденных пороков сердца [7]. Беременность рассматривается как иммунный феномен, при котором происходит ограничение отторжения полуаллогенного эмбриона посредством реализации гуморальных и клеточных реакций микроокружения матери. Выделяют наиболее изученные реакции: синтез В-лимфоцитами и плазматическими клетками матери антител к антигенам HLA отцовского происхождения, активацию Т-регуляторных лимфоцитов матки, вызывающих супрессорные цитотоксические и киллерные реакции на аллогенные антигены эмбриона отцовского происхождения, и экспрессию на клетках эмбриона неклассических молекул HLA I класса (HLA-G, HLA-E, HLA-P) и др. [8, 9]. Через эти реакции происходит ограничение выраженности иммунного воспаления в системе мать—эмбрион, а при нарушении этих взаимодействий между материнским микроокружением и эмбрионом защитный эффект ослабевает, что приводит к негативному влиянию ксено- и эндобиотиков на плод. В совокупности данные механизмы активируют иммунное воспаление, приводящее к увеличению тератогенного влияния и риска формирования порока сердца.

Доказано, что полиморфизм *HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)* (*ins* — инсерция, *del* — делеция) определяет уровень трансляции гена и устойчивость матричной РНК [10]. Показано, что при укорочении на 14 пар оснований длины области *3'UTR* скорость трансляции ДНК в матричную РНК увеличивается, но сама матричная РНК с короткой областью *3'UTR* становится менее устойчива к действию ферментов РНКаз. Напротив, при удлинении на 14 пар оснований длины области *3'UTR* скорость

трансляции ДНК в матричную РНК значительно уменьшается. Это может приводить к снижению экспрессии *HLA-G* на мембране эмбриональных клеток [11]. В связи с тем что основная функция мембранных и растворимых форм *HLA-G* состоит в ингибции NK-лимфоцитов матки путем блокирования киллер-индуцированных рецепторов (*KIR2DL4* и *ILT-2*) и дендритных клеток маточного микроокружения, дефицит экспрессии этих молекул эмбрионом будет приводить к декомпенсации иммунного воспаления в системе мать—эмбрион [12]. Ранее обнаружено, что гомозиготный генотип *HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)* ассоциирован у женщин с репродуктивными потерями, являющимися крайней формой декомпенсации воспаления в системе мать—эмбрион [13–16]. При данном гомозиготном генотипе удлинённый на 14 пар оснований аллель *3'UTR* всегда наследуется эмбрионом и будет влиять на формирование описанных выше иммунных взаимодействий.

В то же время материнские аллели гена *HLA-DRB1* локуса *HLA-DR* рестриктируют иммунный ответ на аллогенные (отцовские) антигены эмбриона Т-лимфоцитами хелперами 1, 2, 3-го и других подтипов и тем самым детерминируют выраженность воспаления в системе мать—эмбрион [17]. Ранее выявлены ассоциации между материнскими аллелями гена *HLA-DRB1* и спорадическими септальными пороками сердца без хромосомных заболеваний [18]. Эти данные указывают, что через детерминирование иммунного воспаления в системе мать—эмбрион женский сублокус *HLA-DR* может быть причастен к риску формирования врожденного порока сердца в последующем поколении.

Система HLA, расположенная на хромосоме 6, компактна, и для некоторых гаплотипов, захватывающих аллели HLA I класса (*HLA-G*) и HLA II класса (*HLA-DR*), показано стойкое наследование из поколения в поколение. Это неравновесное сцепление между аллелями *HLA-G 3'UTR* и *HLA-DRB1* может усиливать эффект декомпенсации воспаления с манифестацией эмбриопатии и развитием врожденного порока сердца [19].

Исходя из этого была поставлена цель исследования: изучение распределения частоты сочетаний аллелей и генотипов *HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)* и *HLA-DRB1* у женщин, имеющих детей со спорадическими врожденными пороками сердца, не связанными с хромосомной патологией.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все участники исследования подписывали информированное согласие на собственное участие и участие своих детей.

Проведен набор основной группы матерей ($n=103$), имеющих детей (49 мальчиков и 54 девочки) с различными спорадическими врожденными пороками сердца без хромосомных заболеваний (без семейной истории по рождению детей с врожденными пороками сердца). Возраст матерей находился в пределах от 18 до 37 лет (медиана 23 года). Возраст детей был от 6 мес до 13 лет (медиана 5 лет). Дети основной группы имели следующие пороки: стенотические/обструктивные пороки левого сердца ($n=16$), стенотические/обструктивные пороки правого сердца ($n=21$), шунтовые пороки с перегрузкой правого желудочка ($n=23$), шунтовые пороки с перегрузкой левого желудочка ($n=43$), из которых 42 ребенка имели изолированный дефект межжелудочковой перегородки.

В группу сравнения, сформированную в детских поликлиниках, включены 103 женщины, имеющие условно здоровых детей (45 мальчиков и 57 девочек) возрастом от 4 до 8 лет (медиана 5 лет). Возраст матерей был в пределах от 18 до 42 лет (медиана 28 лет).

Образцы периферической крови у женщин основной группы и группы сравнения брали в пробирки с 0,1% ЭДТА в объеме 5 мл. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции.

Типирование *HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs1704)* проводили при помощи амплификации полиморфных участков генов методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции, в соответствии с протоколом производителя («Applied Biosystems», США), с дальнейшей электрофоретической детекцией в 6,0%-м полиакриламидном геле (рис. 1).

Анализ *HLA-DRB1* проводили методом полимеразной цепной реакции с учетом результатов в режиме реального времени наборами компании «ДНК-технология» (Россия), при помощи детектирующего амплификатора DT-96 (ДНК-технология, Россия) в соответствии с протоколом производителя

(рис. 2). Контроль качества генотипирования проводили посредством повторного генотипирования 10% случайно отобранных образцов. Область интереса определена как анализ частоты 14 аллелей гена *HLA-DRB1* (*HLA-DRB1*01*; *HLA-DRB1*03*; *HLA-DRB1*04*; *HLA-DRB1*07*; *HLA-DRB1*08*; *HLA-DRB1*09*; *HLA-DRB1*10*; *HLA-DRB1*11*; *HLA-DRB1*12*; *HLA-DRB1*13*; *HLA-DRB1*14*; *HLA-DRB1*15*; *HLA-DRB1*16*; *HLA-DRB1*17*).

Затем провели анализ межгенных взаимодействий при помощи программы MDR v.3.0.2. Данная программа обладает возможностью построения таблиц сопряженности, позволяющих оценивать предикторные и протективные генотипы и их комбинации на основе оценки вклада каждого конкретного генотипа (рис. 3).

Кроме того, реализуемый в исследовании метод MDR позволяет оценивать такие параметры моделей, как точность классификации (Acc. — отношение верно определенных групп «случай» и «контроль» к общему числу наблюдений), чувствительность модели (Se — доля истинно положительных случаев), специфичность модели (Sp — доля истинно отрицательных случаев), сбалансированная точность (Bal. Acc. = $[Sp + Se]/2$), точность модели (число верно классифицированных положительных и отрицательных случаев).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи следующих программ: для оценки количественных показателей использовали GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, США), для проверки соответствия наблюдаемых частот генотипов равновесному распределению Харди—Вайнберга и для поиска ассоциаций однонуклеотидных вариантов — SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>).

Анализ межгенных взаимодействий осуществляли при помощи метода сокращения многофакторной



Рис. 1. Детекция результатов типирования *HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)* на 6% полиакриламидном геле.

bp — пар оснований, 124 bp — ins, 110 bp — del, m.v. — молекулярная масса.

Fig. 1. Detection of typing results *HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)* on 6% polyacrylamide gel.

bp — base pairs, 124 bp — ins, 110 bp — del, m.v. — molecular weight.

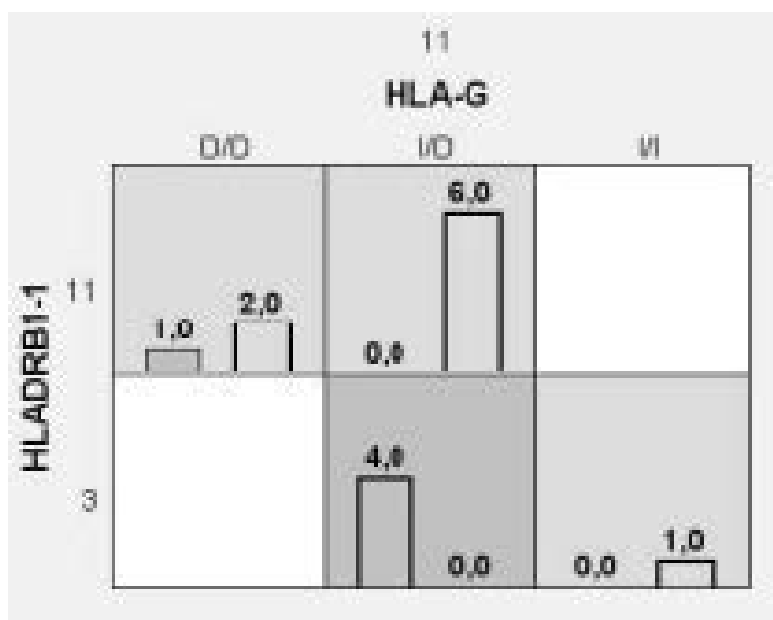


Рис. 3. Межгенные взаимодействия исследуемых полиморфных ДНК-локусов HLA-системы.

Темно-серые ячейки – генотипы высокого риска (предикторные); светло-серые ячейки – генотипы низкого риска (протективные).

Fig. 3. Intergenic interactions of the studied polymorphic DNA-loci of the HLA-system. Dark gray cells – high-risk genotypes (predictor); light gray cells – low risk genotypes (protective).

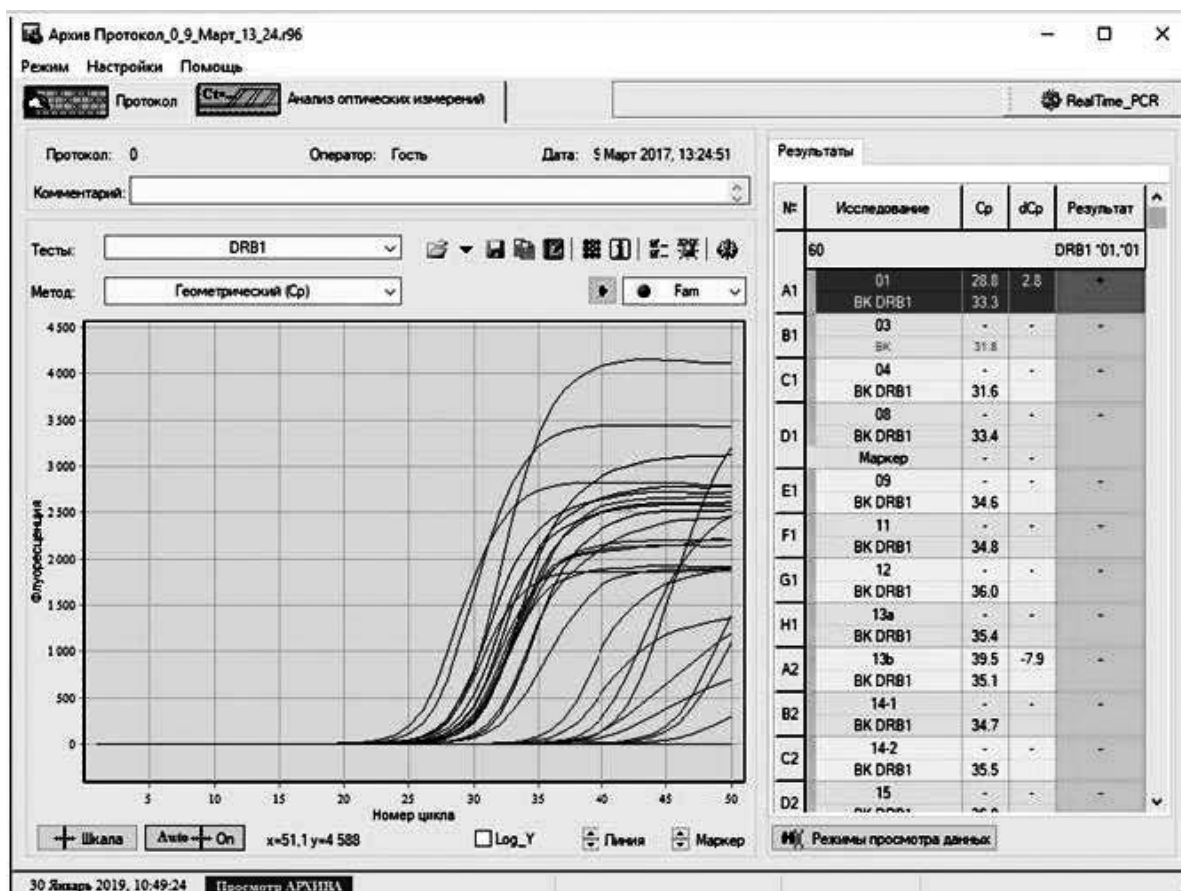


Рис. 2. Результаты полимеразной цепной реакции анализа гена *HLA-DRB1*.

Fig. 2. The results of polymerase chain reaction analysis of the *HLA-DRB1* gene.

размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR). Количественные показатели представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей. Ассоциацию генетических вариантов с наличием врожденных пороков сердца оценивали путем вычисления отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Достоверность полученных данных оценивали посредством повторного генотипирования 10% образцов из общей выборки. Воспроизводимость результатов составила 100%.

Результаты

Распределение частот аллелей и генотипов *HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)* и *HLA-DRB1* соответствовало теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга как в основной, так и в группе сравнения.

Анализ полученных с помощью программы MDR v.3.0.2 сочетанных предикторных и протективных генотипов выявил два генотипа, частоты которых статистически значимо различались в сравниваемых группах. Так, частота женского сочетанного генотипа *HLA-DRB1*03,11; HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 704)* составила 3,88% в основной группе и менее 0,05% в группе сравнения ($p=0,037$; ОШ 9,36; 95% ДИ 3,505–24,995). Этот сочетанный женский генотип потенцирует риск формирования спорадических врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний в последующем поколении. Сочетанный женский генотип *HLA-DRB1*11,11; HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)*, напротив, не встречался в основной группе и был выявлен у 6 (5,82%) матерей в группе сравнения. По частоте этого генотипа между группами выявлено статистически значимое различие ($p=0,018$; ОШ 0,07; 95% ДИ 0,027–0,194). Этот сочетанный материнский генотип защищает от формирования спорадических врожденных пороков сердца, не связанных с хромосомной патологией.

При помощи метода MDR были оценены параметры модели и их характеристики, представленные в таблице; данная модель обладала воспроизводимостью, высокой чувствительностью и специфичностью.

Таким образом, в ходе анализа определена двухлокусная (*HLA-DRB1; HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)*) модель межгенного взаимодействия, ассоциированная с риском формирования спорадических врожденного порока сердца в последующем поколении.

Обсуждение

Полученные результаты показали, что предикторный и протективный генотипы в отношении риска формирования спорадических пороков сердца без хромосомных заболеваний различались только по аллелю *HLA-DRB1*03*. Возможно, что именно этот аллель определял повышенную реактивность материнского микроокружения со срывом иммунной толерантности по отношению полуаллогенному эмбриону. Это вполне укладывается в представление о том, что аллель *HLA-DRB1*03* относят к группе аллелей гена *HLA-DRB1*, детерминирующих аутоиммунные и иммунореактивные реакции [20–22]. В частности, показано, что *HLA-DRB1*03* достоверно ассоциирован с инсулинзависимым сахарным диабетом, с некоторыми формами системной красной волчанки и рядом других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. Детерминирование этим аллелем активации иммунного воспаления в системе мать–эмбрион и срыв толерантности к аллоантигенам эмбриона связаны с активной презентацией Т1-хелперным лимфоцитам репродуктивного тракта антигенов отцовского происхождения, за счет которой возрастает сенсибилизация Т-цитотоксических лимфоцитов к аллоантигенам эмбриона [23]. Высокий цитотоксический материнский иммунный ответ в отношении полуаллогенного зародыша является дополнительным звеном патогенеза формирования спорадических врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний. Ранее проведенное исследование иммунного ответа женских лимфоцитов на лимфоциты супруга в смешанной культуре лимфоцитов супругов и блокирование этих реакций факторами женской аутосыворотки показали их высокую степень реагирования в отсутствие ограничения гуморальными женскими факторами в семьях, имеющих детей со спорадическими врожденными пороками сердца, не связанными с хромосомной патологией [24]. Представленное исследование также показало, что изолированные материнские генотипы

Таблица. Модель межлокусного взаимодействия полиморфных вариантов генов HLA

Table. Model of interlocus interaction of polymorphic variants of genes of HLA

Модель	Tr. Bal.Acc.	Test. Bal. Acc.	Sign. Test (P)	Se	Sp	Cons.	Pre.
<i>HLA-DRB1*</i> <i>HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs1704)</i>	0,81	0,51	0,043	0,89	0,73	10/10	0,77

Примечание. Tr.Bal.Acc. — тренировочная сбалансированная точность; Test.Bal.Acc. — тестируемая сбалансированная точность; Sign. Test (P) — тест на значимость; Se — чувствительность; Sp — специфичность; Cons. — повторяемость результата; Pre. — точность модели. Note. Tr.Bal.Acc. — training balanced accuracy; Test.Bal.Acc. — tested balanced accuracy; Sign. Test (P) — test for significance; Se — sensitivity; Sp — specificity; Cons. — repeatability of the result; Pre. — model accuracy.

и аллели *HLA-G 3'UTR14-bp ins/del (rs 1704)* не имеют существенного значения для детерминирования риска формирования спорадических врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний у их детей.

Заключение

Женские локусы *HLA* совместно через *HLA-DRB1** и *HLA-G 3'UTR14-bp ins/del (rs 1704)* детерминируют риск формирования спорадических врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний в последующем поколении. Через описанные в статье механизмы происходит активация иммунного вос-

паления, которое оказывает тератогенное действие на развивающийся плод и увеличивает риск развития врожденного порока сердца. Сочетанные генотипы, оказывающие предикторное (*HLA-DRB1*03,11;HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)*) и протекторное (*HLA-DRB1*11,11;HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)*) действие в отношении риска формирования врожденного порока сердца, указывают на возможность разработки персонализированной прегравидарной иммунной профилактики спорадических врожденных пороков сердца, не связанных с хромосомной патологией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Чепурных Е.Е., Григорьев Е.Г. Врожденные пороки сердца. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014; 126(3):121–127. [Chepurnyh E.E., Grigor'ev E.G. Congenital heart disease. Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk) 2014; 126(3):121–127. (in Russ.)]
2. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии 2017; 16(2): 126–133. [Saperova E.V., Vahlova I.V. Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality. Voprosy sovremennoi pediatrii 2017; 16(2): 126–133. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1713
3. Fahed A.C., Gelb B.D., Seidman J.G., Seidman C.E. Genetics of Congenital Heart Disease: The Glass Half Empty. Circulation research. 2013; 112(4): 707–720. DOI: 10.1161/circresaha.112.300853
4. El Bouchikhi I., Bouguenouch L., Moufid F.Z., Belhassan K., Samri I., Chaouti A. et al. Absence of GATA4 Mutations in Moroccan Patients with Atrial Septal Defect (ASD) Provides Further Evidence of Limited Involvement of GATA4 in Major Congenital Heart Defects. Eurasian J Med 2020; 52(3): 283–287. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2020.19237
5. Richards A.A., Garg V. Genetics of Congenital Heart Disease. Current Cardiology Reviews. 2010; 6(2): 91–97. DOI: 10.2174/157340310791162703
6. Sedmera D. Function and form in the developing cardiovascular system. Cardiovasc Res 2011; 91: 252–259. DOI: 10.1093/cvr/cvr062
7. Шабалдин А.В., Шмелевич С.А., Глебова Л.А., Цепоккина А.В., Счастливцев Е.Л., Потанов В.П. Эпидемиологические и медико-социальные аспекты врожденных пороков сердца у детей крупного промышленного центра. Педиатрия 2016; 95(1): 158–159. [Shabaldin A.V., Shmulevich S.A., Glebova L.A., Tsepokina A.V., Schastlivtsev E.L., Potanov V.P. Epidemiological and medical-social aspects of congenital heart diseases in children of a large industrial center. Pediatriya 2016; 95(1): 158–159. (in Russ.)]
8. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. Annu Rev Immunol 2013; 31: 387–411. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100003
9. Robertson S.A., Prins J.R., Sharkey D.J., Moldenhauer L.M. Seminal fluid and the generation of regulatory T cells for embryo implantation. Am J Reprod Immunol 2013; 69(4): 315–330. DOI: 10.1111/aji.12107
10. Christiansen O B., Dahl M., Djuricic S., Klitkou L., Hvid Th.F., Piosik Z.M. et al. Correlation between maternal soluble *HLA-G* at midterm and term with umbilical cord soluble *HLA-G* and their association to maternal and fetal *HLA-G* genotypes. J Reprod Immunol 2016; 115: 58. DOI: 10.1016/j.jri.2016.04.180
11. Rousseau Ph., Le Disorde M., Mouillot G., Marcou C., Carosella E. D., Moreau Ph. The 14 bp Deletion-Insertion polymorphism in the 3'UT region of the *HLA-G* gene influences *HLA-G* mRNA stability. Hum Immunol 2003; 64(11): 1005–1010. DOI: 10.1016/j.humimm.2003.08.347
12. Albayati Z., Alyami A., Alomar S., Middleton D., Bonnett L., Aleem S. et al. The Influence of Cytomegalovirus on Expression of *HLA-G* and its Ligand KIR2DL4 by Human Peripheral Blood Leucocyte Subsets. Human Immunol 2017; 86: 396–407. DOI: 10.1111/sji.12594
13. Shankarkumar U., Shankarkumar A., Chedda Z., Ghosh K. Role of 14-bp deletion/insertion polymorphism in exon 8 of the *HLA-G* gene in recurrent spontaneous abortion patients. J Hum Reprod Sci 2011; 4: 143. DOI: 10.4103/0974-1208.92289
14. Wang X., Jiang W., Zhang D. Association of 14-bp insertion/deletion polymorphism of *HLA-G* gene with unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. Tissue Antigens 2013; 81(2): 108. DOI: 10.1111/tan.12056
15. Fan W., Li S., Huang Z., Chen Q. Relationship between *HLA-G* polymorphism and susceptibility to recurrent miscarriage: a meta-analysis of non-family based studies. J Assist Reprod Genet 2014; 31: 173. DOI: 10.1007/s10815-013-0155-2
16. Zhu Y., Huo Z., Lai J., Li S., Jiao H., Dang J. et al. Case-control study of a *HLA-G* 14-bp insertion-deletion polymorphism in women with recurrent miscarriages. Scand J Immunol 2010; 71: 52–54. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02348.x
17. Meuleman T., Lashley L.E., Dekkers O.M., 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): 362–373. DOI: 10.1016/j.humimm.2015.02.004
18. Шабалдин А.В., Цепоккина А.В., Шмелевич С.А., Понасенко А.В., Игишева Л.Н., Шабалдина Е.В. Особенности распределения материнских аллелей и генотипов *HLA-G 3'UTR* и *HLA-DR*B1* при различных формах врожденных пороков сердца у детей. Российский иммунологический журнал 2018; 12(1): 46–54. [Shabaldin A.V., Tsepokina A.V., Shmulevich S.A., Ponasenko A.V., Igisheva L.N., Shabaldina E.V. Features of the distribution of maternal alleles and genotypes *HLA-G 3'UTR* and *HLA-DR* B1* in various forms of congenital heart defects in children. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal 2018; 12(1): 46–54. (in Russ.)]
19. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н. Новые представления о функции главного комплекса генов иммунного ответа человека (HLA и естественный отбор). Физиологический журнал им. Сеченова 2006; 92(4): 393–401. [Haitov R.M., Alekseev L.P., Boldyreva M.N. New ideas about the function of the main complex of human immune

- response genes (HLA and natural selection). Fiziologicheskii zhurnal im. Sechenova 2006; 92(4): 393–401. (in Russ.)]
20. Jin B., Luo X.P., Ni H.C., Shen W., Shi H.M., Li Y. A meta-analysis of *HLA-DR* polymorphism and genetic susceptibility to idiopathic dilated cardiomyopathy. Molecular biology reports 2012; 39(1): 221–226. DOI: 10.1007/s11033-011-0729-y
 21. Michalik J., Čierny D., Kantorová E., Kantárová D., Juraj J., Parnicka Z. et al. The association of *HLA-DRB1* and *HLA-DQB1* alleles with genetic susceptibility to multiple sclerosis in the Slovak population. Neurol Res 2015; 37(12): 1060–1067. DOI: 10.1080/01616412.2015.1115212
 22. Singh S., Bhattad S., Danda D. Genetics of juvenile idiopathic arthritis. Int J Rheum Dis 2014; 17(3): 233–236. DOI: 10.1111/1756-185X.12345
 23. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Кофиади И.А. Роль иммуногенетики в решении фундаментальных и прикладных задач персонализированной медицины. Медицина экстремальных ситуаций 2016; 3(57): 9–24. [Haitov R.M., Alekseev L.P., Kofiadi I.A. The role of immunogenetics in solving the fundamental and applied problems of personalized medicine. Meditsina ekstremal'nykh situatsii. 2016; 3(57): 9–24. (in Russ.)]
 24. Шабалдин А.В., Шмелевич С.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Лукьянычева Е.Б., Горшкова С.В., Шабалдина Е.В. Особенности аллогенных взаимодействий в краткосрочной культуре лимфоцитов супругов, имеющих детей с врожденными пороками сердца или ранние репродуктивные потери. Медицинская иммунология 2019; 21(2): 279–292. [Shabaldin A.V., Shmulevich S.A., Chistjakova G.N., Remizova I.I., Lukojanycheva E.B., Gorshkova S.V., Shabaldina E.V. Features of allogeneic interactions in a short-term culture of lymphocytes of spouses with children with congenital heart defects or early reproductive losses. Meditsinskaya immunologiya. 2019; 21(2): 279–292. (in Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-279-292]

Поступила: 02.12.20

Received on: 2020.12.02

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

The work was supported by a comprehensive program of basic scientific research of the SB RAS within the framework of the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases №0546-2019-0002 «Pathogenetic substantiation of the development of implants for cardiovascular surgery based on biocompatible materials with the implementation of a patient-oriented approach using mathematical modeling, tissue engineering and genomic predictors».

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of other conflict of interest, which should be reported.