

РОЛЬ ОЛЬФАКТОРНОГО HLA-АССОЦИИРОВАННОГО МЕХАНИЗМА ФОРМИРОВАНИЯ СУПРУЖЕСКИХ ПАР В РАЗВИТИИ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

Чуянова А.А.¹,
Синицкая А.В.²,
Литвинова Н.А.³

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский
государственный университет»
(650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6,
Россия)

² ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6,
Россия)

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(650029, г. Кемерово,
ул. Ворошилова, 22а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Чуянова Анна Александровна,
e-mail: mog-anna@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Принимая во внимание значимость комплекса HLA в детерминировании воспалительных и иммунных реакций, можно предположить, что на этапе отбора определённых аллелей в супружеский генотип будет закладываться потенциальная возможность к ограничению или развитию патологии в последующем поколении.

Цель исследования. Изучить роль ассортативности по HLA в семейных парах, имеющих здоровых детей, и парах, имеющих детей с врождёнными пороками сердца (ВПС), через призму иммунногенетических механизмов взаимного ольфакторного выбора.

Материалы и методы. Исследовали особенности распределения HLA-DRB1 аллелей в супружеских парах, имеющих здоровых детей и имеющих детей с ВПС, а также группу юношей и девушек с целью выявления ассоциаций HLA-DRB1 аллелей с запаховыми предпочтениями. У всех участников было проведено типирование гена HLA-DRB1.

Результаты. Сочетание аллелей HLA-DRB1 в сложившихся парах, имеющих здоровых детей, было сопоставимо с сочетанием данных аллелей при ольфакторных взаимных симпатиях между незнакомыми молодыми мужчинами и женщинами. Сочетания аллелей у супругов из опытной группы отличались от группы случайного выбора. Частота совпадений по HLA-DRB1 аллелям в супружеских парах, имеющих детей с ВПС, значительно превышала таковую в контрольной группе.

Заключение. Первый этап селекции, связанный с ольфакторным отбором, направлен на популяцию в целом и статистически значимо проявляется в контрольной группе – семьях имеющих здоровых детей. В то же время в опытной группе родителей, имеющих детей с ВПС, имеют место отклонения от основного отбора. В целом наличие специфических сочетаний HLA-DRB1 аллелей во взаимных ольфакторных симпатиях указывает на участие молекул HLA в феромональной рецепции.

Ключевые слова: хекоменникация, ольфакторный отбор, ассортативность, HLA-DRB1, врождённый порок сердца

Статья поступила: 25.03.2022
Статья принята: 08.11.2022
Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Чуянова А.А., Синицкая А.В., Литвинова Н.А. Роль ольфакторного HLA-ассоциированного механизма формирования супружеских пар в развитии врождённых пороков сердца у детей. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 22-33. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.3

OLFATORY HLA-ASSOCIATED MECHANISM OF FORMATION OF MARRIED COUPLES IN THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL HEART DISEASES IN CHILDREN

Chuyanova A.A.¹,
Sinitskaya A.V.²,
Litvinova N.A.³

¹ Kemerovo State University
(Krasnaya str. 6, Kemerovo 650000,
Russian Federation)

² Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases
(Sosnoviy blvd 6, Kemerovo 650002,
Russian Federation)

³ Kemerovo State Medical University
(Voroshilova str. 22a, Kemerovo 650029,
Russian Federation)

Corresponding author:
Anna A. Chuyanova,
e-mail: mog-anna@yandex.ru

ABSTRACT

Taking into account the significance of the HLA complex in the inflammatory and immune responses, we can assume that the potential for limiting or developing pathology in the next generation will be determined at the stage of selection of certain alleles in the spousal genotype.

The aim. To study the role of HLA assortativity in couples with healthy children and couples with children with congenital heart diseases (CHD) through the prism of immunogenetic mechanisms of mutual olfactory choice.

Materials and methods. We studied the distribution of HLA-DRB1 alleles in married couples with healthy children and with children having CHD. To identify the associations of HLA-DRB1 alleles with odor preferences, we also studied the group included young males and females. HLA-DRB1 gene typing was carried out in all participants.

Results. The combination of HLA-DRB1 alleles in couples with healthy children was similar to the combination of these alleles in the mutual olfactory sympathy between unfamiliar young males and females. Allele combinations in the spouses from the experimental group differ from the group of random selection. The frequency of matches for HLA-DRB1 alleles in married couples with children having CHD without was significantly higher than in the control group.

Conclusion. The first stage of selection, associated with olfactory selection, is aimed to the whole population, and it is significantly manifested in the control group (married couples with healthy children). At the same time, in the experimental group (couples with children having CHD), some deviations from the main selection were discovered. Generally, specific HLA-DRB1 allele combinations obtained on the basis of olfactory assessments, indicate the involvement of HLA molecules in pheromone reception.

Key words: chemocommunication, olfactory selection, assortativity, HLA-DRB1, congenital heart disease

Received: 25.03.2022
Accepted: 08.11.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Chuyanova A.A., Sinitskaya A.V., Litvinova N.A. Olfactory HLA-associated mechanism of formation of married couples in the development of congenital heart diseases in children. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 22-33. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.3

ВВЕДЕНИЕ

Интерес современных исследователей к хемокоммуникации между людьми с каждым годом возрастает. Свидетельством тому могут являться статьи авторов из разных стран, посвящённые изучению данной проблемы [1–4]. Однако до сих пор остаётся много нераскрытых и спорных вопросов, которые необходимо решать. Состав летучих продуктов метаболизма, определяющий хемосигналы организма, зависит от деятельности различных систем. К таким системам относятся: центральная нервная система, иммунная система, генотип и характер обменных процессов.

Результаты исследований последних лет указывают на то, что именно «подходящий» запах партнёра, а не универсально неотразимый аромат может быть ключом к обаятельному влечению [1, 5].

Для млекопитающих доказана роль главного комплекса гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex) в детерминировании восприятия феромональных хемосигналов и регулировании за счёт этого выбора полового партнёра [6]. У человека хемокоммуникации, определяющие ассортативность супружеского выбора, ассоциированные с МНС (у человека – HLA (human leukocyte antigens)), также активно изучаются с достаточно убедительной доказательной аргументацией [7, 8]. Принимая во внимание значимость комплекса HLA в детерминировании воспалительных и иммунных реакций, можно предположить, что на этапе отбора определённых аллелей в супружеский генотип будет закладываться потенциальная возможность к ограничению или развитию патологии в последующем поколении [9].

Феномен неслучайного выбора сексуального партнёра с трудом поддаётся изучению у человека. Из-за высокого полиморфизма системы HLA в геноме человека она способна формировать миллионы вариантов генотипа. Особая роль молекул главного комплекса гистосовместимости заключается в реализации контроля над иммунокомпетентными клетками, что определяет качество иммунного ответа. В свою очередь эффективность иммунных ответов к различным экзогенным и эндогенным антигенам будет определять здоровье и болезни индивидуума [10]. Подходя к поиску таких ассоциаций, исследователи принимали в расчёт, что ранние сроки беременности являются иммунным феноменом, нарушения в котором могут быть трансформированы на эмбриобласт [11]. Также иммунное воспаление в период формирования сердечно-сосудистой системы может повреждать и проводящие структуры сердца [12–14].

Врождённые пороки сердца (ВПС) представлены огромным разнообразием фенотипов, которое проявляется на физиологическом, морфологическом и других уровнях [14]. В настоящее время принято считать, что ВПС является мультифакториальным заболеванием, включающим в себя комплекс взаимовлияющих факторов [15, 16]. К таким факторам относятся медицинские, генетические, социальные, а также факторы окружающей среды. Эти факторы суммарно и по отдельности влияют на иммуно-нейро-эндокринную перестрой-

ку во время беременности, что может в конечном итоге приводить к развитию патологий сердечно-сосудистой системы [17]. На сегодняшний день получены данные об ассоциации аллелей *HLA-DRB1* с предрасположенностью к развитию таких патологических состояний, как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, а также с репродуктивными потерями [18, 19]. Кроме того, проведённые нами ранее исследования продемонстрировали взаимосвязь аллелей гена *HLA-DRB1* с риском развития ВПС у детей [20].

В настоящей работе изучено влияние полиморфного гена *HLA-DRB1* на хемокоммуникации у людей с одной стороны и на его роль в детерминировании врождённых пороков сердца – с другой. Показана связь этих событий через отклонения от физиологической ассортативности по HLA, в том числе обусловленной ольфакторным отбором, в семьях, имеющих детей с ВПС.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить роль ассортативности по HLA в семейных парах, имеющих здоровых детей, и парах, имеющих детей с врождёнными пороками сердца, через призму иммуногенетических механизмов взаимного ольфакторного выбора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование состояло из трёх этапов и включало подбор нескольких групп.

Первая группа – «случайный выбор» – была сформирована из молодых людей (89 юношей и 51 девушка), не состоящих в близких отношениях. На данном этапе исследования было проведено ольфакторное тестирование образцов пота противоположного пола. Донорами и реципиентами запаха являлись юноши ($n = 24$) в возрасте 17–20 лет и девушки ($n = 34$) в возрасте 19–21 года.

Выбор продуктов желёз подмышечной впадины в качестве образца индивидуального запаха основывался на современных представлениях о формировании хемосигналов у человека [21, 22]. Участников исследования просили за 3 дня до взятия запаховых образцов воздержаться от употребления пищи, содержащей чеснок, острые и сильно пахнущие специи, а также не пользоваться средствами для тела, содержащими парфюмерные композиции. В день исследования испытуемые утром принимали душ и надевали чистое бельё. Сбор запаховых образцов из подмышечных впадин осуществляли на пришитые к хлопчатобумажной футболке фильтровальные диски. Собранные образцы помещали в стеклянные флаконы с плотно закрывающейся крышкой и хранили при температуре -20°C .

Во время ольфакторного тестирования испытуемые оценивали запах, отвечая на следующие вопросы:

- 1) ощущаете ли вы запах – да или нет;
- 2) оцените силу запаха по 5-балльной шкале – от слабого (1) до очень сильного (5);

3) оцените привлекательность запаха по 10-балльной шкале – от очень неприятного (–5) до очень приятного (5) [23].

Порядок предъявления запаховых образцов был случайным. При отрицательном ответе на первый вопрос оценку данного образца прекращали и предъявляли следующую пробу. У всех участников этого и всех последующих этапов было проведено типирование гена *HLA-DRB1*.

Затем проводили анализ ольфакторных предпочтений, сопоставляя отрицательный и положительный ольфакторные выборы с набором аллелей *HLA-DRB1* у донора и реципиента запаха, и сравнивали полученные результаты с равновероятным выбором. Расчёт вероятности встречи мужских и женских аллелей проводили с помощью умножения женского аллеля поочерёдно на все мужские аллели и наоборот. Расчёт выполнен для всех женских и мужских аллелей. При переводе долевых значений в абсолютные использовали общее число возможных комбинаций, равное 18156 ($51 \times 89 \times 4 = 18156$).

На следующем этапе оценивали особенности распределения аллелей *HLA-DRB1* у молодых супругов, имеющих здоровых детей – контрольная группа ($n = 132$). Средний возраст женщин и детей составил 27 лет (от 18 до 47 лет) и 5 лет (от 4 до 8 лет) соответственно. Средний возраст мужчин контрольной группы составил 25 лет (от 18 до 40 лет).

Следующая группа последнего этапа исследования – опытная – включала семьи, имеющие детей со спорадическими ВПС без хромосомных заболеваний: женщин ($n = 97$), их супругов ($n = 59$), а также их детей ($n = 97$) с установленным диагнозом ВПС. Средний возраст женщин составил 26 лет (от 18 до 48 лет), мужчин – 27 лет (от 19 до 53 лет), детей – 6,2 года (от 5 до 8 лет).

Письменное информированное согласие было получено от всех участников.

В качестве генетического материала использовали буккальный эпителий. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Генетическое типирование аллелей гена *HLA-DRB1* проводили коммерческими наборами тест-систем HLA-ДНК-ТЕХ (ДНК-технология, Россия) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с учётом результатов в режиме реального времени на приборе ДТ-96. Дополнительно проводили детекцию результатов в 3%-м агарозном геле. Затем с помощью повторного генотипирования проводили проверку качества результатов. Воспроизводимость результатов 10 % образцов, взятых из общей выборки, составила 100 %.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica for Windows v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Каждую субъективную оценку, выставленную участниками ольфакторного тестирования, рассматривали как отдельный случай. Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения.

Для определения соответствия наблюдаемых частот генотипов гена *HLA-DRB1* равновесному распределению

Харди – Вайнберга использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Проверку нулевой гипотезы об отсутствии межгрупповых различий медианных значений признаков осуществляли с помощью критерия Краскела – Уоллиса, при отклонении нулевой гипотезы в ходе анализа проводили попарное сравнение групп.

Для попарного сравнения долей частот сочетаний женских и мужских аллелей использовали формулу t-критерия Стьюдента для долей:

$$t = \frac{\sqrt{P_1 \times P_2} \times [n_1 - n_2]}{(P_1 + P_2) \times \sqrt{P \times q}}$$

$$p = \frac{(n_1 \times P_1) + (n_2 \times P_2)}{(P_1 + P_2)}$$

$$q = 1 - P,$$

где: P_1, P_2 – сравнительные доли выборки; n_1, n_2 – объём выборки.

Величину уровня статистической значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности распределения аллелей *HLA-DRB1* в исследуемых группах

Основные результаты распределения аллелей *HLA-DRB1* в различных группах репродуктивного возраста: не состоящих в супружеских отношениях («случайный выбор»); родителей, имеющих условно здоровых детей (контрольная группа); родителей, дети которых имеют спорадические ВПС без хромосомных заболеваний (опытная группа), – представлены в таблице 1. В целом все три группы не отличались по частоте встречаемости большинства аллелей *HLA-DRB1*, и всё же были обнаружены статистически значимые различия по трём аллелям.

Так, *HLA-DRB1*09* имел высокую частоту в контрольной группе по сравнению с опытной ($p = 0,01$) и группой «случайный выбор» ($p = 0,009$). Различий по частоте встречаемости этого аллеля в группе «случайный выбор» и опытной группе не выявлено.

Частоты встречаемости аллеля *HLA-DRB1*10* в группе «случайный выбор» и у родителей, имеющих условно здоровых детей (контрольная группа), были сопоставимы. В то же время, в опытной группе частота встречаемости данного аллеля была выше, чем в контрольной ($p = 0,03$), но была сопоставима с таковой в группе «случайный выбор» ($p > 0,05$).

Частота встречаемости аллеля *HLA-DRB1*12* в группе «случайный выбор» и у родителей, имеющих условно здоровых детей (контрольная группа), не отличались. В опытной группе частота *HLA-DRB1*12* ниже соответствующих показателей в контрольной группе ($p = 0,01$) и в группе «случайный выбор» ($p = 0,01$).

Анализ всей выборки без разделения на группы показал, что распределение аллелей и генотипов *HLA-*

DRB1 соответствовало популяционному равновесию Харди – Вайнберга.

Анализ ольфакторных предпочтений по аллелям *HLA-DRB1*. Для анализа полученных данных на основании ольфакторного тестирования оценили взаимную привлекательность молодых мужчин и женщин. Случаи, в которых мужчины и женщины взаимно воспринимали запахи друг друга как привлекательные, были отнесены к группе взаимного ольфакторного выбора. Далее с целью выявления особенностей *HLA*-ассоциированного выбора оценили участие *DRB1* аллелей в формировании субъективного восприятия запахов проб противоположного пола. Для решения поставленной задачи провели сравнение субъективных оценок привлекательности, выставленных запахам противоположного пола, с расчётными данными равновероятного ольфакторного предпочтения этих же образцов. Наблюдаемые случаи положительных оценок, выставленных реципиентами-носителями определённого набора аллелей *HLA-DRB1* в генотипе запахам доноров с определённым аллелем *HLA-DRB1*, сравнивали с ожидаемыми случаями, имея в виду максимальное количество оценок, которое могут выставить реципиенты донорам запаха, учитывая их профиль *HLA-DRB1*. В ходе сравнительного анализа выявили некоторые статистически значимые различия.

При сравнении полученных комбинаций женских и мужских аллелей *HLA-DRB1* в условиях ольфакторного

тестирования с ожидаемыми оказалось, что девушкам с аллелем *HLA-DRB1*01* в генотипе и юношам с аллелями *HLA-DRB1*1*, *HLA-DRB1*3*, *HLA-DRB1*4* и *HLA-DRB1*11* чаще нравился запах друг друга по сравнению с расчётными данными. Сочетание женского аллеля *HLA-DRB1*04* и мужского аллеля *HLA-DRB1*04* при положительном выборе запахов друг друга встречалось значительно реже, чем при случайных комбинациях (табл. 2).

Отклонения от ассортативного отбора по *HLA-DRB1* в семейных парах

Для оценки отклонений от ассортативного отбора по *HLA-DRB1* провели сравнение частоты сочетания аллелей в контрольной группе, имеющих здоровых детей, с данными, полученными в группе семей, имеющих детей с ВПС (табл. 3).

Полученные данные указывают на дополнительную избирательность образования супружеских пар по сочетанию аллелей *HLA-DRB1* в опытной группе по отношению к контролю. В опытной группе показана отрицательная селекция для мужского аллеля *HLA-DRB1*15* и женских аллелей *HLA-DRB1*13* и *HLA-DRB1*15*. Положительная селекция показана для мужских аллелей *HLA-DRB1*04* и *HLA-DRB1*07* и женских аллелей *HLA-DRB1*03* и *HLA-DRB1*13* соответственно.

При сравнении частот сочетаний аллелей в супружеских парах опытной группы (имеющих детей с ВПС)

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЕЙ *HLA-DRB1*
В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ, В ДОЛЯХ

Аллели <i>HLA-DRB1</i>	Случайный выбор (n = 280)	Контрольная группа (n = 528)	Опытная группа (n = 192)	p
	1	2	3	
01	0,22	0,14	0,11	> 0,05
03	0,079	0,095	0,10	> 0,05
04	0,096	0,12	0,13	> 0,05
07	0,075	0,093	0,13	> 0,05
08	0,054	0,064	0,039	> 0,05
09	0,0071	0,042	0,01	$p_{1,2} = 0,009^*$ $p_{2,3} = 0,01^*$
10	0,0071	0,0018	0,014	$p_{2,3} = 0,03^*$ ОШ = 6,04
11	0,11	0,11	0,13	> 0,05
12	0,057	0,055	0,019	$p_{1,3} = 0,01^*$ $p_{2,3} = 0,01^*$
13	0,14	0,1	0,14	> 0,05
14	0,014	0,028	0,024	> 0,05
15	0,11	0,12	0,13	> 0,05
16	0,029	0,03	0,019	> 0,05

Примечание. n – суммарное количество аллелей в группе; * – различия статистически значимы; ОШ – отношение шансов.

TABLE 1
DISTRIBUTION OF *HLA-DRB1* ALLELES IN THE EXAMINED
GROUPS, IN PROPORTIONS

ТАБЛИЦА 2

СОЧЕТАНИЯ ЖЕНСКИХ И МУЖСКИХ *HLA-DRB1* АЛЛЕЛЕЙ ПРИ ВЗАИМНОМ ОЛЬФАКТОРНОМ ВЫБОРЕ, В ДОЛЯХ

TABLE 2

COMBINATIONS OF FEMALE AND MALE *HLA-DRB1* ALLELES IN MUTUAL OLFACTORY CHOICE, IN PROPORTIONS

Сочетание женского/мужского аллеля <i>HLA-DRB1</i>	Случайный выбор (n = 18156)	Взаимный ольфакторный выбор (n = 346)	p
01/01	0,017	0,064 (+)	0,0002
01/04	0,023	0,046 (+)	0,04
01/11	0,017	0,05 (+)	0,003
01/03	0,012	0,046(+)	0,0007
04/04	0,046	0,017 (–)	0,04

Примечание. p – количество сочетаний женских и мужских аллелей в группе; знаки (–) и (+) указывают на отрицательную и положительную селекцию соответственно.

ТАБЛИЦА 3

СОЧЕТАНИЕ ЖЕНСКИХ И МУЖСКИХ АЛЛЕЛЕЙ В КОНТРОЛЬНОЙ И ОПЫТНОЙ ГРУППАХ (ПРЕДСТАВЛЕНЫ ТОЛЬКО ЗНАЧЕНИЯ, ИМЕЮЩИЕ СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ РАЗЛИЧИЯ, В ДОЛЯХ)

TABLE 3

COMBINATION OF FEMALE AND MALE ALLELES IN THE CONTROL AND EXPERIMENTAL GROUPS (VALUES WITH STATISTICALLY SIGNIFICANT DIFFERENCES ONLY, IN PROPORTIONS)

Сочетание женского/мужского аллеля <i>HLA-DRB1</i>	Контрольная группа (n = 1056)	Опытная группа (n = 384)	p
03/04	0,002	0,019 (+)	0,03
13/07	0,003	0,029 (+)	0,01
13/15	0,05	0,01(–)	0,02
15/15	0,086	0,017 (–)	0,009

Примечание. p – количество сочетаний женских и мужских аллелей в группе; знаки (–) и (+) указывают на отрицательную и положительную селекцию соответственно.

и полученных сочетаний при случайном, а также при взаимном ольфакторном выборе был выявлен ряд статистически значимых различий (табл. 4). Сочетания аллелей у супругов из опытной группы отличались от таковых для группы «случайный выбор». Стоит отметить положительную селекцию для сочетаний женского аллеля *HLA-DRB1*04* с мужским *HLA-DRB1*04*. Также из таблицы видно, что сочетания аллелей супругов опытной группы отличались от сочетаний женских и мужских аллелей при взаимной ольфакторной симпатии. Примечательно, что в семейных парах, имеющих детей со спорадическими ВПС, чаще встречались сочетания женского аллеля *HLA-DRB1*11* с мужским *HLA-DRB1*11*, чем при ольфакторном тестировании молодых женщин и мужчин.

Полученные данные указывают, что в опытной группе имеет место отклонение от ассортативного отбора по HLA, связанного с ольфакторными хемотрасмиссиями в популяции. В частности, эти отклонения увеличивают частоту семей, имеющих общий *HLA-DRB1*11* аллель.

На основании ранее полученных данных о том, что взаимность в ольфакторном выборе росла при условии несовпадения пары по *HLA-DRB1* и гетерозиготности юноши [8]. При сравнении частот встречаемости совпадений по *HLA-DRB1* аллелям в супружеской

паре основной и контрольной групп выявили значительное превышение частоты совпадений по *HLA-DRB1* у супругов, имеющих детей с ВПС (41 %) относительно супружеских пар контрольной группы (менее 10 %) ($p < 0,05$; табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление сочетаний аллелей *HLA-DRB1* в генотипе юношей и девушек при взаимном положительном восприятии запахов друг друга со случайным сочетанием аллелей (при независимом выборе) выявило стойкую ассортативность. А именно, женщины с аллелем *HLA-DRB1*01* в генотипе и мужчины с аллелями *HLA-DRB1*1*, *HLA-DRB1*3*, *HLA-DRB1*4* и *HLA-DRB1*11* статистически значимо чаще выбирали запахи друг друга, чем при расчётах для равновероятного выбора; напротив, женщины и мужчины с аллелем *HLA-DRB1*04* статистически значимо реже давали друг другу положительные ольфакторные оценки. Это согласуется с рядом данных, указывающих на то, что *HLA-DRB1*04* ассоциирован с некоторыми патологиями иммунной системы, такими как ревматоидный артрит и сахарный диабет I типа [24–27], привычной невынашиваемой беременностью [11] и др. Так, например, есть работы, показывающие увеличение частоты

ТАБЛИЦА 4

СОЧЕТАНИЕ АЛЛЕЛЕЙ ПРИ СЛУЧАЙНОМ ВЫБОРЕ, ОЛЬФАКТОРНОМ ВЫБОРЕ И В СЕМЕЙНЫХ ПАРАХ ОПЫТНОЙ ГРУППЫ (ПРЕДСТАВЛЕНЫ ТОЛЬКО ЗНАЧЕНИЯ, ИМЕЮЩИЕ СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ РАЗЛИЧИЯ, В ДОЛЯХ)

TABLE 4

COMBINATION OF ALLELES IN RANDOM SELECTION, OLFACTORY SELECTION AND IN MARRIED COUPLES OF THE EXPERIMENTAL GROUP (VALUES WITH STATISTICALLY SIGNIFICANT DIFFERENCES ONLY, IN PROPORTIONS)

Сочетание женского/мужского аллеля <i>HLA-DRB1</i>	Случайный выбор (<i>n</i> = 18156)	Опытная группа (<i>n</i> = 384)	<i>p</i>
04/04	0,009	0,026 (+)	0,03
07/03	0,003	0,014 (+)	0,01
07/13	0,008	0,024 (+)	0,03
13/14	0,001	0,014 (+)	0,008
Сочетание женского/мужского аллеля <i>HLA-DRB1</i>	Ольфакторный выбор (<i>n</i> = 346)	Опытная группа (<i>n</i> = 384)	<i>p</i>
01/04	0,03	0,002 (–)	0,001
11/07	0,0005	0,03 (+)	0,001
11/11	0,0005	0,014 (+)	0,03
11/13	0,0005	0,014 (+)	0,03
11/15	0,0005	0,026 (+)	0,01

Примечание. *n* – количество сочетаний женских и мужских аллелей в группе; знаки (–) и (+) указывают на отрицательную и положительную селекцию соответственно.

ТАБЛИЦА 5

СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОБЩИХ АЛЛЕЛЕЙ *HLA-DRB1* В СУПРУЖЕСКИХ ПАРАХ ОПЫТНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП, В ДОЛЯХ

TABLE 5

COMPARISON OF *HLA-DRB1* COMMON ALLELES FREQUENCIES FOR SPOUSES IN THE EXPERIMENTAL AND CONTROL GROUPS, IN PROPORTIONS

Общие <i>HLA-DRB1</i> аллели в паре	Взаимный ольфакторный выбор (<i>n</i> = 173)	Контрольная группа (<i>n</i> = 132)	Опытная группа (<i>n</i> = 48)	<i>p</i>
	1	2	3	
Всего	0,12	0,09	0,41	$p_{1,3} < 0,001^*$ $p_{2,3} < 0,001^*$
01	0,06	0,03	0,06	$> 0,05$
03	0,00	0,015	0,00	$> 0,05$
04	0,017	0,00	0,04	$p_{2,3} = 0,03^*$
07	0,017	0,008	0,04	$> 0,05$
11	0,001	0,00	0,06	$p_{1,3} = 0,01^*$ $p_{2,3} = 0,007^*$
12	0,00	0,008	0,00	$> 0,05$
13	0,00	0,02	0,13	$p_{1,3} < 0,001^*$ $p_{2,3} = 0,009^*$
15	0,01	0,008	0,08	$> 0,05$

Примечание. *n* – количество пар мужчина-женщина; * – различия статистически значимы.

*DRB1*04* у женщин и уменьшение частоты *DRB1*01* мужчин в парах с привычным невынашиванием беременности [11]. Поэтому отрицательную ассортативность по *DRB1*04* в нашем исследовании можно объяснить с точ-

ки зрения иммуногенетических защитных механизмов, направленных на сохранение репродуктивного потенциала и предотвращение иммуногенетически обусловленных иммунопатологических заболеваний потомства.

Таким образом, выраженная положительная и отрицательная ассортативность по определённым *HLA-DRB1* аллелям свидетельствует о том, что *HLA*-ассоциированный ольфакторный выбор протекает по сложному механизму, тонко регулируемому половое поведение у людей.

Распределение аллелей *HLA-DRB1* в сложившихся парах, имеющих здоровых детей, было сопоставимо с таковыми в группе незнакомых молодых мужчин и женщин с ольфакторными взаимными симпатиями, что подтверждает роль хемосигналов в *HLA*-ассоциированном половом отборе.

Многочисленные исследования иммуногенетических механизмов патогенеза различных заболеваний доказали причастность к этим событиям молекул *HLA*. Вполне обосновано использовать молекулы комплекса *HLA* в качестве биомаркера заболеваний. Так, T. Meuleman и соавт. (2015) показали роль аллелей *HLA-DRB1* в формировании репродуктивных патологий. В своём метаанализе они выявили четыре аллеля, ассоциированные с выкидышами, а именно *HLA-DRB1*04*, *HLA-DRB1*13*, *HLA-DRB1*14* и *HLA-DRB1*15* [28]. Также данные исследований, посвящённых *HLA*-совместимости супругов, указывают на связь *HLA-DRB1* с репродуктивными неудачами [17, 29–31]. Кроме того, найдены ассоциации аллелей и генотипов *HLA-DRB1* с другими заболеваниями [32–37].

HLA-ассоциированный выбор у супругов активно обсуждается, в том числе и предпочтения в отношении разнообразия (*HLA*-гетерозиготность) и совместимость родительских генотипов [38]. Так, например, в ряде работ показано, что дисассортативное предпочтение предполагает, что индивидуумы предпочитают партнёра, отличающегося по аллелям *HLA*, для избежания инбридинга и получения преимущества гетерозиготного потомства, в частности в устойчивости к инфекционным заболеваниям [39].

Одной из ведущих патологий, приводящей к инвалидизации и смертности в детском возрасте, является патология сердечно-сосудистой системы, в частности ВПС. Генетические механизмы развития ВПС до сих пор не ясны, что объясняется их мультифакториальной природой [15, 16].

Известно, что у беременных женщин, страдающих аутоиммунными заболеваниями, повышается риск развития патологий и гибели плода [40]. Так, нарушения атриовентрикулярной проводимости могут возникать в период внутриутробного развития вследствие аутоиммунной агрессии на плод, в результате чего развивается воспаление сердечной мышцы, фиброз и кальцификация сосудов. В исследовании было выявлено, что аллель *HLA-DRB1*03* обладает протективным эффектом, а *HLA-DRB1*04* связан с риском развития атриовентрикулярной блокады у детей [41].

В данной работе показана тенденция к предпочтению как при слепом ольфакторном выборе, так и в сложившихся семейных парах (контрольная группа) аллелей, отличных от своих собственных. Предпочтение партнёра, имеющего отличия по генам МНС, носит адап-

тивный характер. Ввиду того, что в большинстве случаев гетерозиготность наследуема, это даёт возможность увеличить генетическое разнообразие потомства [9].

В настоящем исследовании для опытной группы получено статистически значимое увеличение частоты встречаемости в семейных парах общих аллелей по сравнению с контрольной группой и группой взаимного ольфакторного выбора. В частности, отклонения были обнаружены при совпадении супругов по *DRB1*04*, *DRB1*11*, *DRB1*13*. Кроме того, комбинации женских и мужских аллелей *HLA-DRB1* в опытной группе статистически значимо отличались от взаимного таковых в группе ольфакторного выбора и от контрольной группы.

Исходя из этого, можно утверждать, что формирование супружеских пар, у которых в последующем рождались дети с врождёнными пороками сердца, происходит под влиянием дополнительных факторов, отклоняющих его от биологической (отклонение от ольфакторного отбора) и социальной (отклонение от контрольной группы) ассортативности по *HLA*. В нашем исследовании остаётся открытым вопрос о том, какие факторы влияют на отклонение от ассортативности по *HLA* в парах, имеющих детей с ВПС. Учитывая ассоциации *HLA-DRB1* с развитием ряда иммунопатологий, стоит обратить внимание на тенденцию к формированию супружеских пар с общим *HLA-DRB1*04*. Частота *DRB1*04* в европеоидной популяции ограничена в связи с влиянием этого аллеля на развитие аутоиммунных патологий (инсулинзависимый сахарный диабет, ревматоидный артрит, системная красная волчанка), что обсуждалось нами ранее. Считается, что презентация антигенов молекулой *HLA-DR* происходит с выраженной активацией Т-хелперов, в том числе с частичной аутонаправленностью. Если рассматривать иммунный ответ матери к ауто- и аллоантигенам с этих позиций, можно предположить развитие порока сердца у эмбриона как следствие декомпенсаторных процессов воспаления. С этой точки зрения, вполне обосновано утверждение, что у людей существует отрицательная ассортативность по *HLA-DRB1*04*, которая влечёт за собой формирование ольфакторных блоков по данному аллелю.

То же можно сказать и про *HLA-DRB1*13*. Известно, что презентация аллоантигенов *HLA-DRB1*13* на кодируемый им антиген *HLA-DR6* снижена, в связи с чем указанный аллель всегда проявляет признаки иммунодефицита [42]. В свою очередь, антиген *HLA-DR6* при презентации аутоантигенов в фетальном тимусе проявляет слабые антигенные свойства, что сказывается на центральной толерантности к аутоантигенам и повышает риск развития постнатальной иммунопатологии. Гомозиготность по *DRB1*13* в таком случае может детерминировать аутоиммунную патологию. С этих позиций ольфакторный блок по *HLA-DRB1*13* при выборе партнёра также биологически оправдан.

Относительно гомозиготности по *HLA-DRB1*01* и общей гомозиготности можно сделать следующее заключение. В группе неродственных юношей и девушек случайное межполовое сочетание аллелей было рассчита-

но с высоким уровнем гомологичности по *HLA-DRB1*01* (4,53 %); это предрасполагает к высокой частоте гомозигот по *HLA-DRB1*01* в последующем поколении. Но уже в контрольной группе фактическое значение частоты гомологичных по *HLA-DRB1*01* семейных пар статистически значимо ниже (1,52 %) расчётных показателей. Тем самым, на контрольную группу распространялось ограничение в формировании гомозиготности по *HLA-DRB1*01* в последующих поколениях, а в группе с ВПС это проявилось уже в родительской популяции.

Для того, чтобы беременность протекала нормально, должны срабатывать механизмы толерантности к аллотрансплантату с целью блокирования иммунного ответа матери на эмбрион [43]. Учитывая этот факт, можно сделать вывод о их нарушениях в опытной группе из-за высокой частоты совпадений по *HLA-DRB1* у супругов. Кроме того, у супругов этой группы все общие аллели *HLA-DRB1*, частота которых отличалась от других групп, относились к «иммунопатологическим». Эти аллели ассоциированы с риском формирования иммуновоспалительных заболеваний, так как их антигены могут усиливать воспалительный потенциал в системе «мать – эмбрион (плод)».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что первый этап селекции, связанный с ольфакторным отбором, направлен на популяцию в целом и статистически значимо проявляется в контрольной группе – семьях, имеющих здоровых детей. В то же время в опытной группе – семьях, имеющих детей со спорадическими ВПС без хромосомных заболеваний, – имеют место отклонения от основного отбора. В целом наличие специфических сочетаний *HLA-DRB1* аллелей во взаимных ольфакторных симпатиях указывает на участие молекул HLA в коммуникации у людей.

Пока остаётся открытым вопрос о механизмах ольфакторной ассортативности по HLA. Однако уже ясно, что запаховые предпочтения – это начальная ступень, предадаптивный этап онтогенеза, где молекулы главного комплекса гистосовместимости комбинируются для наиболее эффективной программы воспроизведения. Это нам удалось показать на примере семей, имеющих детей с врождённым пороком сердца без хромосомных заболеваний. Особенности распределения аллелей *HLA-DRB1*, а также высокая частота совпадения по отдельным аллелям у супругов, что значительно отличается от данных, полученных у семей из контрольной группы и группы незнакомых друг с другом юношей и девушек, выбирающих потенциального партнёра по запаху, указывают на отклонения от эффективной программы воспроизведения ещё на этапе выбора супруга.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moshkin M, Litvinova N, Litvinova EA, Bedareva A, Lutsyuk A, Gerlinskaya L. Scent recognition of infected status in humans. *J Sex Med.* 2012; 9(12): 3211–3218. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02562.x
2. Wyatt TD. Introduction to chemical signaling in vertebrates and invertebrates. In: Mucignat-Caretta C (ed.). *Neurobiology of chemical communication*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014.
3. Mazzatenta A, De Luca C, Di Tano A, Cacchio M, Di Giulio C, Pokorski M. Swelling of erectile nasal tissue induced by human sexual pheromone. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 885: 25–30. doi: 10.1007/5584_2015_190
4. De Groot JHB, Semin GR, Smeets MAM. On the communicative function of body odors. *Perspect Psychol Sci.* 2017; 12(2): 306–324. doi: 10.1177/1745691616676599
5. Milinski M, Croy I, Hummel T, Boehm T. Major histocompatibility complex peptide ligands as olfactory cues in human body odour assessment. *Proc Biol Sci.* 2013; 280(1755): 20122889. doi: 10.1098/rspb.2012.2889
6. Chaix R, Cao C, Donnelly P. Is mate choice in humans MHC-dependent? *PLoS Genet.* 2008; 4(9): e1000184. doi: 10.1371/journal.pgen.1000184
7. Wedekind C, Penn D. MHC genes, body odours, and odour preferences. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(9): 1269–1271. doi: 10.1093/ndt/15.9.1269
8. Чуюнова А.А., Цепочкина А.В., Шабалдин А.В., Литвинова Н.А., Зубрикова К.Ю., Болдырева М.Н. Особенности ольфакторного отбора по *HLA-DRB1* среди неродственных доноров разного пола. *Иммунология.* 2015; 36(2): 90–95.
9. 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.
10. Алексеев Л.П., Яздовский В.В., Хаитов Р.М. Межэтнические различия в генетическом контроле иммунного статуса человека. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2000; 86(3): 280–284.
11. Болдырева М.Н., Хаитов Р.М., Барцева О.Б., Гузов И.И., Барков И.Ю., Померанцева Е.И., и др. Исследование роли *HLA-DRB1*-генов при невынашивании беременности неясного генеза. *Иммунология.* 2004; 25(1): 4–8.
12. Alecsandru D, García-Velasco JA. Immunology and human reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27(3): 231–234. doi: 10.1097/GCO.0000000000000174
13. Meisgen S, Östberg T, Salomonsson S, Ding B, Eliasson H, Mälarstig A, et al. The HLA locus contains novel foetal susceptibility alleles for congenital heart block with significant paternal influence. *J Intern Med.* 2014; 275(6): 640–651. doi: 10.1111/joim.12179
14. Hoang TT, Goldmuntz E, Roberts AE, Chung WK, Kline JK, Deanfield JE, et al. The congenital heart disease genetic network study: Cohort description. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0191319. doi: 10.1371/journal.pone.0191319
15. Liu Z, Yu Y, Li X, Wu A, Mu M, Li N, et al. Maternal lead exposure and risk of congenital heart defects occurrence in offspring. *Reprod Toxicol.* 2015; 51: 1–6. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.11.002
16. Feng Y, Wang S, Chen R, Tong X, Wu Z, Mo X. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects

in offspring: A meta-analysis of epidemiological observational studies. *Sci Rep*. 2015; 5: 8506. doi: 10.1038/srep08506

17. Singh A, Khatuja R, Verma M. Background, epidemiology and definition of recurrent pregnancy loss. In: *Recurrent Pregnancy Loss*. 2018; 3-12. doi: 10.1007/978-981-10-7338-0_1

18. Bodis G. Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheum Ther*. 2018; 5(1): 5-20. doi: 10.1007/s40744-018-0100-z

19. Aimagambetova G, Hajje A, Malalla ZH, Finan RR, Sarray S, Almawi WY. Maternal HLA-DR, HLA-DQ, and HLA-DP loci are linked with altered risk of recurrent pregnancy loss in Lebanese women: A case-control study. *Am J Reprod Immunol*. 2019; 82(4): e13173. doi: 10.1111/aji.13173

20. Цепочкина А.В., Шабалдин А.В., Шмулевич С.А., Деева Н.С., Понасенко А.В., Шабалдина Е.В. Особенности наследования аллелей HLA-DRB1 в семьях, имеющих детей с врожденными пороками сердца. *Журнал медико-биологических исследований*. 2020; 8(2): 166-173.

21. Wysocki CJ, Yamazaki K, Curran M, Wysocki LM, Beauchamp GK. Mice (*Mus musculus*) lacking a vomeronasal organ can discriminate MHC-determined odortypes. *Horm Behav*. 2004; 46(3): 241-246. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.02.010

22. Preti G, Wysocki CJ, Barnhart KT, Sondheimer SJ, Leyden JJ. Male axillary extracts contain pheromones that affect pulsatile secretion of luteinizing hormone and mood in women recipients. *Biol Reprod*. 2003; 68(6): 2107-2113. doi: 10.1095/biol-reprod.102.008268

23. Мошкин М.П., Герлинская Л.А., Колосова И.Е., Литвинова Н.А., Саваль Л.А., Березина М.Г. Изменение запаха у студентов мужского пола в стрессирующей ситуации. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2006; 92(10): 1250-1259.

24. Zanelli E, Breedveld FC, de Vries RR. HLA class II association with rheumatoid arthritis: Facts and interpretations. *Hum Immunol*. 2000; 61(12): 1254-1261. doi: 10.1016/s0198-8859(00)00185-3

25. Gregersen PK. Genetics of rheumatoid arthritis: confronting complexity. *Arthritis Res*. 1999; 1: 37-44. doi: 10.1186/ar9

26. Schipper RF, Koeleman BP, Bruining GJ, Schreuder GM, Verduijn W, De Vries RR, et al. HLA class II associations with type 1 diabetes mellitus: A multivariate approach. *Tissue Antigens*. 2001; 57(2): 144-150. doi: 10.1034/j.1399-0039.2001.057002144.x

27. Santos JL, Pérez-Bravo F, Carrasco E, Calvillán M, Albala C. Association between HLA-DQB1 alleles and type 1 diabetes in a case-parents study conducted in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol*. 2001; 153(8): 794-798. doi: 10.1093/aje/153.8.794

28. Meuleman T, Lashley LE, Dekkers OM, van Lith JM, Claas FH, Bloemenkamp KW. 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

29. Grimstad F, Krieg S. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet*. 2016; 33(7): 833-847. doi: 10.1007/s10815-016-0720-6

30. Craenmehr MC, van Egmond A, Haasnoot GW. Reciprocal HLA-DR allogenicity between mother and child affects pregnancy outcome parameters. *J Reprod Immunol*. 2019; 133: 15-17. doi: 10.1016/j.jri.2019.04.002

31. Kutteh WH, Stovall DW, Schust DJ. Immunology and reproduction. In: *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*. 2019; 301-321.e3. doi: 10.1016/B978-0-323-47912-7.00013-5

32. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(2): 174-180. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016

33. Bove R, Chua AS, Xia Z. Complex relation of HLA-DRB1*1501, age at menarche, and age at multiple sclerosis onset. *Neurology Genetics*. 2016; 2(4): 88. doi: 10.1212/NXG.0000000000000088

34. Michalik J, Čierny D, Kantorová E, Kantárová D, Juraj J, Párnická 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

35. Urrutia I, Martínez R, López-Euba T, Velayos T, Martínez de LaPiscina I, Bilbao JR, et al. Lower frequency of HLA-DRB1 type 1 diabetes risk alleles in pediatric patients with MODY. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0169389. doi: 10.1371/journal.pone.0169389

36. Ramgopal S, Rathika C, Padma MR, Murali V, Arun K, Kamaludeen MN, et al. Interaction of HLA-DRB1 alleles and CTLA4 (+49 AG) gene polymorphism in autoimmune thyroid disease. *Gene*. 2018; 642: 430-438. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.057

37. Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheum Ther*. 2018; 5(1): 5-20. doi: 10.1007/s40744-018-0100-z

38. Lie HC, Simmons LW, Rhodes G. Genetic dissimilarity, genetic diversity, and mate preferences in humans. *Evol Hum Behav*. 2010; 31(1): 48-58. doi: 10.1016/j.anbehav.2009.12.040

39. Ziegler A, Kentenich H, Uchanska-Ziegler B. Female choice and the MHC. *Trends Immunol*. 2005; 26(9): 496-502. doi: 10.1016/j.it.2005.07.003

40. Sultana S, Shamima MN, Jesmin S, Zahan N, Zahid MA, Hossain MA, et al. Thyroid autoimmunity is a risk factor for recurrent pregnancy loss. *TAJ: Journal of Teachers Association*. 2017; 30(1): 49-55. doi: 10.3329/TAJ.V30I1.39123

41. Salomonsson S, Sonesson SE, Ottosson L, Muhallab S, Olsson T, Sunnerhagen M, et al. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med*. 2005; 201(1): 11-17. doi: 10.1084/jem.20041859

42. Зарецкая Ю.М. *Клиническая иммуногенетика*. М.: Медицина; 1983.

43. Mallia JV, Das DK, Maitra A. Role of HLA in human pregnancy. *Int J Hum Genet*. 2012; 12(1): 33-36. doi: 10.1080/09723757.2012.11886159

REFERENCES

1. Moshkin M, Litvinova N, Litvinova EA, Bedareva A, Lutsyuk A, Gerlinskaya L. Scent recognition of infected status in humans. *J Sex Med*. 2012; 9(12): 3211-3218. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02562.x

2. Wyatt TD. Introduction to chemical signaling in vertebrates and invertebrates. In: Mucignat-Caretta C (ed.). *Neurobiology of chemical communication*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014.

3. Mazzatenta A, De Luca C, Di Tano A, Cacchio M, Di Giulio C, Pokorski M. Swelling of erectile nasal tissue induced by human sexual pheromone. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 885: 25-30. doi: 10.1007/5584_2015_190

4. De Groot JHB, Semin GR, Smeets MAM. On the communicative function of body odors. *Perspect Psychol Sci.* 2017; 12(2): 306-324. doi: 10.1177/1745691616676599
5. Milinski M, Croy I, Hummel T, Boehm T. Major histocompatibility complex peptide ligands as olfactory cues in human body odour assessment. *Proc Biol Sci.* 2013; 280(1755): 20122889. doi: 10.1098/rspb.2012.2889
6. Chaix R, Cao C, Donnelly P. Is mate choice in humans MHC-dependent? *PLoS Genet.* 2008; 4(9): e1000184. doi: 10.1371/journal.pgen.1000184
7. Wedekind C, Penn D. MHC genes, body odours, and odour preferences. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(9): 1269-1271. doi: 10.1093/ndt/15.9.1269
8. Chuyanova AA, Tsepokina AV, Shabaldin AV, Litvinova NA, Zubrikova KYu, Boldyreva MN. Features olfactory screening for HLA-DRB1 among unrelated donors of different sex. *Immunologiya.* 2015; 36(2): 90-95. (In Russ.).
9. Khaitov RM, Alexeev LP, Kofiadi IA. Role of immunogenetics in addressing fundamental and applied tasks of personalized medicine. *Medicine of Extreme Situations.* 2016; 3(57): 9-24. (In Russ.).
10. Alekseev LP, Iazdovskii VV, Khaitov RM. Interethnic differences in the genetic control of the human immune status. *Russian Journal of Physiology.* 2000; 86(3): 280-284. (In Russ.).
11. Boldyreva MN, Haitov RM, Bartseva OB, Guzun II, Barkov IYu, Pomerantseva EI, et al. A study of the HLA-DRB1-genes action in miscarriage of uncertain genesis. *Immunologiya.* 2004; 25(1): 4-8. (In Russ.).
12. Alecsandru D, García-Velasco JA. Immunology and human reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27(3): 231-234. doi: 10.1097/GCO.0000000000000174
13. Meisgen S, Östberg T, Salomonsson S, Ding B, Eliasson H, Mälarstig A, et al. The HLA locus contains novel foetal susceptibility alleles for congenital heart block with significant paternal influence. *J Intern Med.* 2014; 275(6): 640-651. doi: 10.1111/joim.12179
14. Hoang TT, Goldmuntz E, Roberts AE, Chung WK, Kline JK, Deanfield JE, et al. The congenital heart disease genetic network study: Cohort description. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0191319. doi: 10.1371/journal.pone.0191319
15. Liu Z, Yu Y, Li X, Wu A, Mu M, Li N, et al. Maternal lead exposure and risk of congenital heart defects occurrence in offspring. *Reprod Toxicol.* 2015; 51: 1-6. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.11.002
16. Feng Y, Wang S, Chen R, Tong X, Wu Z, Mo X. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: A meta-analysis of epidemiological observational studies. *Sci Rep.* 2015; 5: 8506. doi: 10.1038/srep08506
17. Singh A, Khatuja R, Verma M. Background, epidemiology and definition of recurrent pregnancy loss. In: *Recurrent Pregnancy Loss.* 2018: 3-12. doi: 10.1007/978-981-10-7338-0_1
18. Bodis G. Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheum Ther.* 2018; 5(1): 5-20. doi: 10.1007/s40744-018-0100-z
19. Aimagambetova G, Hajjej A, Malalla ZH, Finan RR, Sarray S, Almawi WY. Maternal HLA-DR, HLA-DQ, and HLA-DP loci are linked with altered risk of recurrent pregnancy loss in Lebanese women: A case-control study. *Am J Reprod Immunol.* 2019; 82(4): e13173. doi: 10.1111/aji.13173
20. Tsepokina AV, Shabaldin AV, Shmulevich SA, Deeva NS, Ponasenkov AV, Shabaldina EV. Features of the inheritance of HLA-DRB1 alleles in families having children with congenital heart defects. *Journal of Medical and Biological Research.* 2020; 8(2): 166-173. (In Russ.).
21. Wysocki CJ, Yamazaki K, Curran M, Wysocki LM, Beauchamp GK. Mice (*Mus musculus*) lacking a vomeronasal organ can discriminate MHC-determined odortypes. *Horm Behav.* 2004; 46(3): 241-246. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.02.010
22. Preti G, Wysocki CJ, Barnhart KT, Sondheimer SJ, Leyden JJ. Male axillary extracts contain pheromones that affect pulsatile secretion of luteinizing hormone and mood in women recipients. *Biol Reprod.* 2003; 68(6): 2107-2113. doi: 10.1095/biol-reprod.102.008268
23. Moshkin MP, Gerlinskaya LA, Kolosova IE, Litvinova NA, Saval LA, Berezina MG. Scent attractiveness and endocrine status in male students before and during a stress situation. *Russian Journal of Physiology.* 2006; 92(10): 1250-1259. (In Russ.).
24. Zanelli E, Breedveld FC, de Vries RR. HLA class II association with rheumatoid arthritis: Facts and interpretations. *Hum Immunol.* 2000; 61(12): 1254-1261. doi: 10.1016/s0198-8859(00)00185-3
25. Gregersen PK. Genetics of rheumatoid arthritis: confronting complexity. *Arthritis Res.* 1999; 1: 37-44. doi: 10.1186/ar9
26. Schipper RF, Koeleman BP, Bruining GJ, Schreuder GM, Verduijn W, De Vries RR, et al. HLA class II associations with type 1 diabetes mellitus: A multivariate approach. *Tissue Antigens.* 2001; 57(2): 144-150. doi: 10.1034/j.1399-0039.2001.057002144.x
27. Santos JL, Pérez-Bravo F, Carrasco E, Calvillán M, Albala C. Association between HLA-DQB1 alleles and type 1 diabetes in a case-parents study conducted in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol.* 2001; 153(8): 794-798. doi: 10.1093/aje/153.8.794
28. Meuleman T, Lashley LE, Dekkers OM, van Lith JM, Claas FH, Bloemenkamp KW. 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
29. Grimstad F, Krieg S. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33(7): 833-847. doi: 10.1007/s10815-016-0720-6
30. Craenmehr MC, van Egmond A, Haasnoot GW. Reciprocal HLA-DR allogenicity between mother and child affects pregnancy outcome parameters. *J Reprod Immunol.* 2019; 133: 15-17. doi: 10.1016/j.jri.2019.04.002
31. Kuttah WH, Stovall DW, Schust DJ. Immunology and reproduction. In: *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology.* 2019: 301-321.e3. doi: 10.1016/B978-0-323-47912-7.00013-5
32. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(2): 174-180. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016
33. Bove R, Chua AS, Xia Z. Complex relation of HLA-DRB1*1501, age at menarche, and age at multiple sclerosis onset. *Neurology Genetics.* 2016; 2(4): 88. doi: 10.1212/NXG.0000000000000088
34. Michalik J, Čierny D, Kantorová E, Kantárová D, Juraj J, Párnická 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
35. Urrutia I, Martínez R, López-Euba T, Velayas T, Martínez de LaPiscina I, Bilbao JR, et al. Lower frequency of HLA-DRB1 type 1 diabetes risk alleles in pediatric patients with MODY. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169389. doi: 10.1371/journal.pone.0169389

36. Ramgopal S, Rathika C, Padma MR, Murali V, Arun K, Kamaludeen MN, et al. Interaction of HLA-DRB1 alleles and CTLA4 (+49 AG) gene polymorphism in autoimmune thyroid disease. *Gene*. 2018; 642: 430-438. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.057
37. Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheum Ther*. 2018; 5(1): 5-20. doi: 10.1007/s40744-018-0100-z
38. Lie HC, Simmons LW, Rhodes G. Genetic dissimilarity, genetic diversity, and mate preferences in humans. *Evol Hum Behav*. 2010; 31(1): 48-58. doi: 10.1016/j.janbehav.2009.12.040
39. Ziegler A, Kentenich H, Uchanska-Ziegler B. Female choice and the MHC. *Trends Immunol*. 2005; 26(9): 496-502. doi: 10.1016/j.it.2005.07.003
40. Sultana S, Shamima MN, Jesmin S, Zahan N, Zahid MA, Hossain MA, et al. Thyroid autoimmunity is a risk factor for recurrent pregnancy loss. *TAJ: Journal of Teachers Association*. 2017; 30(1): 49-55. doi: 10.3329/TAJ.V30I1.39123
41. Salomonsson S, Sonesson SE, Ottosson L, Muhallab S, Olsson T, Sunnerhagen M, et al. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med*. 2005; 201(1): 11-17. doi: 10.1084/jem.20041859
42. Zaretskaya YuM. *Clinical immunogenetics*. Moscow: Meditsina; 1983. (In Russ.).
43. Mallia JV, Das DK, Maitra A. Role of HLA in human pregnancy. *Int J Hum Genet*. 2012; 12(1): 33-36. doi: 10.1080/09723757.2012.11886159

Сведения об авторах

Чуянова Анна Александровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», e-mail: mog-anna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3010-1895>

Синицкая Анна Викторовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: annapokina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>

Литвинова Надежда Алексеевна – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: nadyakemsu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2719-344>

Information about the authors

Anna A. Chuyanova – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, e-mail: mog-anna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3010-1895>

Anna V. Sinitskaya – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: annapokina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>

Nadezhda A. Litvinova – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Professor at the Department of Normal Physiology, Kemerovo State Medical University, e-mail: nadyakemsu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2719-344>