

Association of *HLA-G* (rs1063320) gene polymorphism with recurrent pregnancy loss

N.S.Al-Ammar¹, M.A.Aldhahi¹, I.M.Al-Badran², A.H.Faraj³

¹University of Basrah, Basrah, Iraq;

²Al-Zahraa College of Medicine, Basrah, Iraq;

³Public Health Laboratory, Sulaymaniyah, Iraq

Recurrent abortion, or miscarriage, is defined as pregnancy loss before 20 weeks' gestation and is different from infertility. Commonly two or more pregnancies are lost spontaneously. The human leukocyte antigen (HLA) has been linked to many diseases. The *HLA-G* gene polymorphism may have an impact on pregnancy outcome.

Objective. To study the association between the *HLA-G* (rs1063320) gene polymorphism and recurrent pregnancy loss (RPL). **Patients and methods.** This study included 100 women with RPL aged 20 to 45 years (a study group) and 50 age-matched healthy women with at least two successful pregnancies and normal blood pressure (a control group). Women with normal blood pressure, endocrine disorders, infections, and anatomical defects were excluded from the study group. All samples and data related to the studied cases were obtained from private clinics of genealogists between 2019 and 2022. Peripheral blood samples were obtained from patients and healthy controls. DNA extraction was done using the Promega Extraction Kit. PCR was then performed using the Amplification Refractory Mutation System (ARMS) to amplify the gene region specific for the *HLA-G* (rs1063320) single nucleotide polymorphism (SNP).

Results. The frequency of CG, GG, and CC alleles was higher in women with RPL than in healthy controls. The frequency of CG allele in the study group was 18% compared to 8% in the control group, which was statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion. A high association was found between the *HLA-G* (rs1063320) gene polymorphism and RPL.

Key words: *HLA-G*, polymorphism, recurrent pregnancy loss, SNP, ARMS-PCR

For citation: Al-Ammar N.S., Aldhahi M.A., Al-Badran I.M., Faraj A.H. Association of *HLA-G* (rs1063320) gene polymorphism with recurrent pregnancy loss. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023; 22(5): 117–121. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2023-5-117-121

Ассоциация полиморфизма гена *HLA-G* (rs1063320) с привычным невынашиванием беременности

Н.С.Аль-Аммар¹, М.А.Альдхахи¹, И.М.Аль-Бадран², А.Х.Фарадж³

¹Университет Басры, Басра, Ирак;

²Медицинский колледж Аль-Захра, Басра, Ирак;

³Лаборатория службы общественного здравоохранения, Сулеймания, Ирак

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) определяется как потеря двух и более беременностей подряд на сроке до 20 нед. Установлено, что в патогенезе различных заболеваний значительную роль играет нарушение экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). Как показали исследования, полиморфизм гена *HLA-G* может оказывать влияние на исход беременности.

Цель. Изучение связи полиморфизма гена *HLA-G* (rs1063320) и ПНБ.

Пациенты и методы. В исследование были включены 100 женщин с ПНБ в возрасте от 20 до 45 лет (группа исследования) и 50 соответствующих им по возрасту условно здоровых женщин, имевших не менее двух успешных беременностей в анамнезе и нормальное артериальное давление (группа контроля). Из группы исследования исключались пациентки с нормальным артериальным давлением, эндокринными заболеваниями, инфекциями и анатомическими дефектами. Все образцы и данные, относящиеся к исследуемым случаям, были получены в частных генеалогических клиниках в период с 2019 по 2022 г. У пациенток обеих групп были взяты образцы периферической крови. Выделение ДНК проводили с помощью набора "Promega Extraction Kit". Затем проводили полимеразную цепную реакцию с использованием тест-системы "Amplification Refractory Mutation System (ARMS)" для определения однонуклеотидного полиморфизма (SNP) гена *HLA-G* (rs1063320).

Результаты. У женщин с ПНБ частота встречаемости аллелей CG, GG и CC была выше, чем у пациенток контрольной группы. Частота встречаемости аллеля CG в группе исследования составила 18% по сравнению с 8% в группе контроля ($p < 0,05$).

Заключение. Обнаружена высокая ассоциация между полиморфизмом гена *HLA-G* (rs1063320) и ПНБ.

Ключевые слова: *HLA-G*, полиморфизм, привычное невынашивание беременности, SNP, ARMS-PCR

Для цитирования: Аль-Аммар Н.С., Альдхахи М.А., Аль-Бадран И.М., Фарадж А.Х. Ассоциация полиморфизма гена *HLA-G* (rs1063320) с привычным невынашиванием беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023; 22(5): 117–121. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-5-117-121

Для корреспонденции:

Нибрас Салем Аль-Аммар, кандидат наук в области иммунологии, доцент кафедры микробиологии Медицинского колледжа Университета Басры, Басра, Ирак

E-mail: medicalresearch10@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-1465-132

Статья поступила 27.09.2023, принята к печати 27.10.2023

© Издательство «Династия», 2023

Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

For correspondence:

Nibras Saleam Al-Ammar, PhD in Immunology, Assistant Professor, Department of Microbiology, College of Medicine, University of Basrah, Basrah, Iraq

E-mail: medicalresearch10@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-1465-132

The article was received 27.09.2023, accepted for publication 27.10.2023

Introduction

The human leukocyte antigen (HLA) is considered as an effective component of the immune system. The genes encoding HLA are located on chromosome 6. HLA-G is one of the immune checkpoints and is not involved in antigen presentation. The gene encoding HLA-G has a limited number of polymorphisms, mostly in introns [1]. It has been found to play a protective role in relation to the maternal immune system, as placental cells express HLA-G. Many studies have attempted to prove any association with diseases [2]. Recurrent pregnancy loss (RPL) is viewed as an important problem affecting pregnant women, and many factors play a role in this issue [3–5]. Numerous studies have been conducted on the role of the immune system in RPL. Various interactions of immune system cells may affect tolerance to embryonic antigens, resulting in pregnancy termination [6]. Abnormal expression of these genes is associated with many clinical problems during pregnancy, including RPL and pre-eclampsia [7, 8].

The aim of the study was to examine the association between the *HLA-G* (rs1063320) gene polymorphism and RPL.

Patients and methods

This study included 100 women with RPL aged 20 to 45 years (a study group) and 50 age-matched healthy women with at least two successful pregnancies and normal blood pressure (a control group). Women with normal blood pressure, endocrine disorders, infections, and anatomical defects were excluded from the study group. All samples and data related to the studied cases were obtained from private clinics of genealogists between 2019 and 2022. Peripheral blood samples (3 mL) were obtained from patients and healthy controls and collected in EDTA tubes. DNA extraction was done using the Promega Extraction Kit. The polymerase chain reaction (PCR) was then performed using the Amplification Refractory Mutation System (ARMS) to amplify the gene region specific for the *HLA-G* (rs1063320) single nucleotide polymorphism (SNP). The volume of PCR reaction mixture was 25 µl: 10 µl of master mix, 4 µl of forward primers, 4 µl of reverse primers, 2 µl of template DNA, and 5 µl of nuclease-free water. The PCR program (40 cycles/10 minutes) was as follows: two denaturation steps (95°C/5 minutes, followed by 95°C/1 minute), annealing (58°C/1 minute), primer extension (72°C/1 minute); post-PCR electrophoresis step (1.5 % agarose gel, 75V for 1 hour) and gel documentation.

Primers of *HLA-G* (rs1063320) SNP: IDT, USA

HLA-G (rs1063320) (IF): TTAATACAGAAGTAAGTTATAGCT CAGAGC

HLA-G (rs1063320) (IR): TCTCTGTCTCAAATTTGTGCTC

The expected C allele was 245 base pair (bp.) and the G allele was 178 bp.

Two outer primers:

HLA-G (rs1063320) (OF): ACTGTGGAAAGTTCTCATGTCTT

HLA-G (rs1063320) (OR): ATTTTCTGTAGTGTGAAACAGCTG

These two primers were 423 bp.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 20.0. A *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Введение

Система человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA, Human Leukocyte Antigen) – важная часть иммунной системы, которая контролируется генами и локализуется на 6-й хромосоме. HLA-G, неканонический человеческий лейкоцитарный антиген 1-го типа, является одной из контрольных точек иммунитета и не участвует в презентации антигена. Ген, кодирующий HLA-G, имеет ограниченное число полиморфизмов, в основном в интронах [1]. Предполагается, что HLA-G обеспечивает иммунную толерантность плода и матери, поскольку материнские клетки экспрессируют молекулы HLA-G. Во многих исследованиях предпринимались попытки доказать наличие какой-либо ассоциации полиморфизма гена *HLA-G* с различными заболеваниями [2]. Привычное невынашивание беременности (ПНБ) является важной проблемой, затрагивающей беременных женщин, в решении которой играют роль многие факторы [3–5]. Проведены многочисленные исследования роли иммунной системы в ПНБ. Различные взаимодействия клеток иммунной системы могут нарушать толерантность матери к антигенам плода, что приводит к прерыванию беременности [6]. Аномальная экспрессия гена *HLA-G* связана со многими клиническими патологиями во время беременности, включая ПНБ и преэклампсию [7, 8].

Цель – изучение ассоциации между полиморфизмом гена *HLA-G* (rs1063320) и ПНБ.

Пациенты и методы

В исследование были включены 100 женщин с ПНБ в возрасте от 20 до 45 лет (группа исследования) и 50 соответствующих им по возрасту условно здоровых женщин, имевших не менее двух успешных беременностей в анамнезе и нормальное артериальное давление (группа контроля). Из группы исследования исключались пациентки с нормальным артериальным давлением, эндокринными заболеваниями, инфекциями и анатомическими дефектами. Все образцы и данные, относящиеся к исследуемым случаям, были получены в частных гинекологических клиниках в период с 2019 по 2022 г. Образцы периферической крови (3 мл) были получены от пациенток обеих групп и собраны в пробирки с ЭДТА. Выделение ДНК проводили с помощью набора “Promega Extraction Kit”. Затем проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с использованием тест-системы “Amplification Refractory Mutation System (ARMS)” для определения однонуклеотидного полиморфизма (SNP) гена *HLA-G* (rs1063320). Объем реакционной смеси для ПЦР составлял 25 мкл: 10 мкл мастер-микса, по 4 мкл каждого из прямых и обратных праймеров, 2 мкл шаблонной (исходной) ДНК и 5 мкл воды, свободной от нуклеаз. ПЦР (40 циклов / 10 мин) проводили по следующей программе: два этапа денатурации (95°C – 5 мин, затем 95°C – 1 мин), отжиг праймеров (58°C – 1 мин), элонгация (72°C – 1 мин). Электрофорез проводили в 1,5%-м агарозном геле в течение 1 ч при напряжении 75 В.

Table 1. Characteristics of RPL in the study and control groups
Таблица 1. Характеристика ПНБ в исследуемых группах

Parameters / Параметры	Study group / Группа исследования (n = 100)			Control group / Группа контроля (n = 50)		
Maternal age, years / Возраст пациенток, лет	20–29 No. (45)	30–39 No. (40)	40–49 No. (15)	20–29 No. (25)	30–39 No. (15)	40–49 No. (10)
Number of participants, Mean (SEM) / Количество пациенток, среднее (SEM)	24 (±0.6)	32 (±0.4)	41 (±0.7)	24 (±0.6)	30 (±0.7)	40 (±0.9)
Number of miscarriages, Mean (SEM) / Количество самопроизвольных абортов, среднее значение (SEM)	1.5 (±0.3)***	2.7 (±0.2)**	4.3 (±0.8)**	NF	NF	NF
Week of miscarriage, Mean (SEM) / Срок самопроизвольного аборта, среднее значение (SEM)	12 (±0.8)	13 (±0.5)	14 (±0.8)	NF	NF	NF

*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$.
 SEM – стандартная ошибка среднего. NF – данные отсутствуют.

Results

A pattern of RPL was found both in the study group (women with more than two miscarriages and gestational hypertension) and in the control group (women with at least two successful pregnancies and normal blood pressure). A strong significant association ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p < 0.01$) was revealed between the number of abortions in the study group within age groups 20–29, 30–39, 40–49, respectively, compared to healthy controls as shown in Table 1.

The frequency of CG, GG and CC alleles was higher in women with RPL than in healthy controls. The frequency of CG allele in the study group was 18% compared to 8% in the control group ($p < 0.05$) (Table 2).

In three samples, gel electrophoresis showed bands corresponding to 178 bp (base pair) for the G allele and 245 bp for the C allele, indicating a mutation (G>C). A 423-bp-long wild-type fragment was identified (Figure).

Discussion

In the present study, the frequency of CG, GG, and CC alleles was higher in women with RPL than in healthy controls. The frequency of CG allele in the study group was 18% compared to 8% in the control group ($p < 0.05$). The ARMS-PCR method used in the present study is standard and is applicable for the detection of different types of mutations in various diseases. In gel electrophoresis, bands corresponding to 178 bp for the G allele and 245 bp for the C allele were detected, indicating a mutation (G>C). A 423-bp-long wild-type fragment was identified. These findings indicate an association between the *HLA-G* (rs1063320) gene polymorphism and RPL combined with gestational hypertension. Alterations in the *HLA-G* pathway can strongly influence the immunological balance during pregnancy, leading to miscarriage [9]. Gene expression during pregnancy can be controlled by many mechanisms. One of them is epigenetic, which is influenced by a combination of the maternal-fetal and environmental factors [10]. *HLA-G* play a role in inhibiting NK cells and cytotoxic T lymphocytes, and the number of T regulatory cells has also been found to increase at the maternal-fetal interface. In the tumor microenvironment, *HLA-G* may play the same role [7]. A study conducted in 2019 showed that the *HLA-G* gene expression was decreased in patients with RPL in comparison with healthy controls [11]. These results differ from other studies showing an increased expression of *HLA-G* gene [12]. In a study conducted in China in 2022, some *HLA-G* gene polymorphisms

Table 2. Frequencies of CG, GG and CC alleles in the study and control groups
Таблица 2. Частота встречаемости аллелей CG, GG и CC в исследуемых группах

<i>HLA-G</i> (rs1063320) alleles / Аллели гена <i>HLA-G</i> (rs1063320)	Study group / Группа исследования (n = 100)	Control group / Группа контроля (n = 50)	p-value / p-значение
CG	18%	8%	0.01
GG	9%	6%	0.07
CC	5%	4%	0.1



Figure. Patterns of *HLA-G* gene in three gel electrophoresis samples.
Рисунок. Паттерны экспрессии гена *HLA-G* в трех образцах гелеэлектрофореза.

Праймеры для SNP гена *HLA-G* (rs1063320): IDT, USA
***HLA-G* (rs1063320) (IF):** ТТААТАСАГААГТААГТТАТАГСТ
 САГАС

***HLA-G* (rs1063320) (IR):** ТСТСТГТСТСАААТТТГТГСТС
 Ожидаемая длина аллеля С составляла 245 пар оснований (п.о.), а аллеля G – 178 п.о.

Два внешних праймера:

***HLA-G* (rs1063320) (OF):** АСТГТГГАААГТТСТСАТГТСТТ
***HLA-G* (rs1063320) (OR):** АТТТТСТГТАГТГТГАААСАГСТГ
 Длина данных праймеров составляла 423 п.о.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 20.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

were found that may play a role in pregnancy outcome [13]. The *HLA-G* (rs1736933) gene polymorphism was associated with RPL in a study performed in Azerbaijan [14]. Levels of *HLA-G* in the serum of women with threatened abortion were lower than in healthy women [15]. Some *HLA-G* alleles may affect the likelihood of pregnancy problems, while polymorphisms in the 3'UTR may not [16].

Conclusion

A strong association was found between the *HLA-G* gene polymorphism (rs1063320) and recurrent pregnancy loss.

Acknowledgments

The authors are sincerely grateful to all gynecologists who helped in providing data for the current study.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from the patients.

References / Литература

- Castelli EC, de Almeida BS, Muniz YCN, Silva NSB, Passos MRS, Souza AS, et al. *HLA-G* genetic diversity and evolutive aspects in worldwide populations. *Sci Rep*. 2021 Nov 29;11(1):23070. DOI: 10.1038/s41598-021-02106-4
- Barakat G, Elsharkawy A, Nabel Y. Human leucocyte antigen-G polymorphism in laryngeal squamous cell carcinoma patients in Mansoura University Hospitals. *Egyptian Journal Of Basic and Applied Sciences*. 2021;8(1):214-221. DOI: 10.1080/02314808X.2021.1943804
- Podzolkova NM, Skvortsova MYu, Spiridonova NV, Guryeva VA, Kuleshov VM, Kravchenko EN, et al. Treatment and prevention of miscarriage in real clinical practice. A prospective multicenter study. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023;22(3):18-30. (In Russian). / Подзолкова НМ, Скворцова МЮ, Спиридонова НВ, Гурьева ВА, Кулешов ВМ, Кравченко ЕН, и др. Лечение и профилактика самопроизвольного выкидыша в условиях реальной клинической практики. Проспективное мультицентровое исследование. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(3):18-30. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-3-18-30
- Elsenity MA, Abdelrazeq MA, Fayed ST, Elsokkary MS, Ghaleb MM. Hydroxychloroquine therapy in women with autoimmune recurrent pregnancy loss, refractory to low dose aspirin and heparin: a randomized controlled trial. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(1):19-28. (In Russian). / Эльсенити МА, Абдельразек МА, Файед СТ, Эльсоккари МС, Галеб ММ. Терапия гидроксихлорохином у женщин с аутоиммунным привычным невынашиванием беременности, рефрактерным к низким дозам аспирина и гепарина: рандомизированное контролируемое исследование. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(1):19-28. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-1-19-28
- Astrakhantseva MM, Myasoutova AI, Breusenko LE, Shalina RI, Latyshkevich OA. Pregnancy loss. Treatment options. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(2):75-84. (In Russian). / Астраханцева ММ, Мясоутова АИ, Бреусенко ЛЕ, Шалина РИ, Латышкевич ОА. Невынашивание беременности. Возможности лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(2):75-84. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-75-84

Результаты

Закономерность ПНБ была выявлена как в исследуемой группе (женщины с более чем двумя самопроизвольными абортными и гестационной гипертензией), так и в контрольной группе (женщины с не менее чем двумя успешными беременностями и нормальным артериальным давлением). Установлена статистически значимая корреляция ($p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p < 0,01$) между количеством самопроизвольных абортов у пациенток в возрастных группах 20–29, 30–39, 40–49 лет соответственно, по сравнению со здоровыми женщинами (табл. 1).

Частота встречаемости аллелей CG, GG и CC была выше у женщин с ПНБ, чем у пациенток контрольной группы. Частота встречаемости аллеля CG в группе исследования составила 18% по сравнению с 8% в группе контроля ($p < 0,05$) (табл. 2).

В трех образцах гель-электрофорез показал полосы, соответствующие 178 п.н. (пара нуклеотидов) для аллеля G и 245 п.н. для аллеля C, что указывает на мутацию (G>C). Выявлен фрагмент «дикого» типа длиной 423 п.н. (рисунок).

Обсуждение

В настоящем исследовании частота встречаемости аллелей CG, GG и CC у женщин с ПНБ была выше, чем у пациенток контрольной группы. Частота встречаемости аллеля CG в группе исследования составила 18% по сравнению с 8% в группе контроля ($p < 0,05$). Метод ARMS-PCR, использованный в исследовании, является стандартным и применим для выявления различных типов мутаций при различных заболеваниях. При проведении электрофореза были обнаружены полосы, соответствующие 178 п.н. для аллеля G и 245 п.н. для аллеля C, что указывает на наличие мутации (G>C). При этом был выявлен фрагмент «дикого» типа длиной 423 п.н. Полученные данные свидетельствуют об ассоциации между полиморфизмом гена *HLA-G* (rs1063320) и ПНБ в сочетании с гестационной гипертензией. Изменения в экспрессии гена *HLA-G* могут оказывать сильное воздействие на иммунологический баланс во время беременности, приводя к самопроизвольному абарту [9]. Экспрессия генов во время беременности может контролироваться многими механизмами. Один из них – эпигенетический, на который влияет сочетание материнско-фетальных взаимодействий и экологических факторов [10]. Ген *HLA-G* вовлечен в процессы ингибирования NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. Также было установлено, что количество регуляторных Т-клеток увеличивается в системе «мать–плод». В микроокружении опухоли ген *HLA-G* может выполнять ту же функцию [7]. Исследование, проведенное в 2019 г., показало, что у пациенток с ПНБ экспрессия гена *HLA-G* была снижена по сравнению с группой контроля [11]. Эти результаты отличаются от данных других исследований, в которых экспрессия гена *HLA-G* была повышена [12]. В исследовании, проведенном в Китае в 2022 г., были обнаружены некоторые полиморфизмы гена *HLA-G*, которые могут влиять на исход беременности [13]. Ассоциация полимор-

6. Li D, Zheng L, Zhao D, Xu Y, Wang Y. The Role of Immune Cells in Recurrent Spontaneous Abortion. *Reprod Sci.* 2021 Dec;28(12):3303-3315. DOI: 10.1007/s43032-021-00599-y
7. Xu X, Zhou Y, Wei H. Roles of HLA-G in the Maternal-Fetal Immune Microenvironment. *Front Immunol.* 2020 Oct 22;11:592010. DOI: 10.3389/fimmu.2020.592010
8. Musatova EV, Kapustina MV, Minzhenkova ME, Markova ZhG, Tarlycheva AA, Shilova NV. Use of endocervical trophoblasts in noninvasive prenatal testing for common aneuploidies. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2020;19(4):75-80. (In Russian). / Мусатова ЕВ, Капустина МВ, Миньженкова МЕ, Маркова ЖГ, Тарлычева АА, Шилова НВ. Использование трофобластов цервикального канала для неинвазивной пренатальной детекции частых анеуплоидий. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(4):75-80. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-75-80
9. Barbaro G, Inversetti A, Cristodoro M, Ticconi C, Scambia G, Di Simone N. HLA-G and Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 29;24(3):2557. DOI: 10.3390/ijms24032557
10. Zuccarello D, Sorrentino U, Brasson V, Marin L, Piccolo C, Capalbo A, et al. Epigenetics of pregnancy: looking beyond the DNA code. *J Assist Reprod Genet.* 2022 Apr;39(4):801-816. DOI: 10.1007/s10815-022-02451-x
11. Mosaferi E, Alizadeh Gharamaleki N, Farzadi L, Majidi J, Babaloo Z, Kazemi T, et al. The Study of HLA-G Gene and Protein Expression in Patients with Recurrent Miscarriage. *Adv Pharm Bull.* 2019 Feb;9(1):70-75. DOI: 10.15171/apb.2019.009
12. Craenmehr MHC, Nederlof I, Cao M, Drabbels JJM, Spruyt-Gerritse MJ, Anholts JDH, et al. Increased HLA-G Expression in Term Placenta of Women with a History of Recurrent Miscarriage Despite Their Genetic Predisposition to Decreased HLA-G Levels. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 1;20(3):625. DOI: 10.3390/ijms20030625
13. Bai W, Lin Z, Ye J, Zhou L, Xi J, Cai W. Frequency of HLA G UTR 1/UTR 3/UTR 7 in women with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Exp Ther Med.* 2022 Oct 24;24(6):729. DOI: 10.3892/etm.2022.11665
14. Najafi Z, Khalaj M, Feizi MA, Abbasaliizadeh Sh. Association Analysis of the HLA-G Upstream Polymorphism Rs1736933 with the Recurrent Spontaneous Abortion. *J Babol Univ. Med Sci.* 2020;22:175-180.
15. Merdas AH, Iqbal MN, Aliyasiri NS. The Effects of HLA-G Gene Polymorphism and HLA-G Levels in Women with Threatened Abortion. *Journal of Techniques.* 2022;4(2):69-74. DOI: 10.51173/jt.v4i2.505
16. Sipak O, Rył A, Grzywacz A, Laszczyńska M, Szymański S, Karakiewicz B, et al. Molecular Analysis of HLA-G in Women with High-Risk Pregnancy and Their Partners with Regard to Possible Complications. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Mar 19;16(6):982. DOI: 10.3390/ijerph16060982

Information about co-authors:

Mohammed A. Aldhahi, MB ChB, Assistant Lecturer, Department of Surgery, College of Medicine, University of Basrah, Basrah, Iraq
E-mail: mshtway99@gmail.com

Ihsan Mardan Al-Badran, PhD in Hematology, Lecturer, Department of Pathology, Al-Zahraa College of Medicine, Basrah, Iraq
E-mail: ihsanmardan@uobasrah.edu.iq
ORCID: 0000-0001-7187-7107

Azad H. Faraj, MCh in Microbiology, Physician, Public Health Laboratory, Sulaymaniyah, Iraq
E-mail: azadhfaraj@yahoo.com

физма гена *HLA-G* (rs1736933) с ПНБ была установлена в исследовании, проведенном в Азербайджане [14]. Концентрация гена *HLA-G* в сыворотке крови пациенток с угрозой прерывания беременности была ниже, чем в контрольной группе [15]. Некоторые аллели гена *HLA-G* могут повышать вероятность осложненного течения беременности, в то время как полиморфизмы в 3'-нетранслируемой области (3'UTR) – не могут [16].

Заключение

Обнаружена выраженная корреляция между полиморфизмом гена *HLA-G* (rs1063320) и привычным невынашиванием беременности.

Благодарности

Авторы выражают благодарность всем гинекологам, оказавшим помощь в предоставлении данных для настоящего исследования.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Информация о соавторах:

Мохаммед А. Альдхахи, бакалавр медицины и бакалавр хирургии, ассистент кафедры хирургии Медицинского колледжа Университета Басры, Басра, Ирак
E-mail: mshtway99@gmail.com

Ихсан Мардан Аль-Бадран, кандидат наук в области гематологии, преподаватель кафедры патологической анатомии Медицинского колледжа Аль-Захра, Басра, Ирак
E-mail: ihsanmardan@uobasrah.edu.iq
ORCID: 0000-0001-7187-7107

Азад Х. Фарадж, магистр наук в области микробиологии, врач Лаборатории службы общественного здравоохранения, Сулеймания, Ирак
E-mail: azadhfaraj@yahoo.com