

Эпигенетические факторы и молекулярные маркеры риска ранних потерь беременности

Н.И. Фролова[✉], Т.Е. Белокриницкая

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

[✉]taasyaa@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Самопроизвольный выкидыш является распространенным осложнением беременности. По современным данным, 10–20% клинически диагностированных беременностей заканчиваются прерыванием в ранние сроки. Обзорная статья посвящена современным представлениям об этиологии и патогенезе ранних потерь беременности.

Цель. Оценить роль эпигенетических факторов и молекулярно-генетических детерминант в патогенезе и предикции выкидышей в ранние сроки гестации.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 10–15 лет. В обзор включены статьи из рецензируемой литературы и клинические протоколы профессиональных сообществ.

Результаты. Во многих исследованиях доказан вклад различных эпигенетических факторов в патогенез самопроизвольных выкидышей и обоснована молекулярно-генетическая детерминированность этого осложнения беременности.

Заключение. Выкидыш в ранние сроки гестации обусловлен суммарным воздействием эпигенетических и молекулярно-генетических факторов, наличием межгенных взаимодействий, в результате которых нарушаются физиологические функции и изменяется течение патологических реакций организма матери в пре-концепционном периоде и далее в течение беременности.

Ключевые слова: выкидыш, молекулярные маркеры, эпигенетика.

Для цитирования: Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е. Эпигенетические факторы и молекулярные маркеры риска ранних потерь беременности. Гинекология. 2019; 21 (3): 9–16. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190523

Review

Epigenetic factors and molecular markers of the risk of early pregnancy losses

Nataly I. Frolova[✉], Tatiana E. Belokrinitskaya

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

[✉]taasyaa@mail.ru

Abstract

Background. Miscarriage is a common complication in early pregnancy. Current studies have shown a higher prevalence of miscarriage, ranging from 10 to 20%. The review is devoted to modern concepts of etiology and pathogenesis of early pregnancy losses.

Aim. Assess the role of epigenetic factors and molecular-genetic markers in the pathogenesis and prediction of early pregnancy losses.

Materials and methods. In order to write this review domestic and foreign publications were searched in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) for the last 10–15 years. Relevant articles from the peer-reviewed literature and clinical practice guidelines were included.

Results. Many recent studies have proved the contribution of various epigenetic factors to the pathogenesis of spontaneous miscarriages, and the molecular-genetic determination such kinds of pregnancy complication has been confirmed.

Conclusion. The miscarriage in early gestation is driven by combined impact of epigenetic and molecular-genetic factors, as well as the presence of intergenic interactions. It may lead to deterioration of physiological functions, and maternal pathogenic pathways could be changed as during her periconceptual period as so during the pregnancy.

Key words: miscarriage, molecular markers, epigenetics.

For citation: Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E. Epigenetic factors and molecular markers of the risk of early pregnancy losses. Gynecology. 2019; 21 (3): 9–16. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190523

Введение

Актуальность проблемы самопроизвольных выкидышей обусловлена их стабильной высокой частотой распространенности без тенденции к снижению, несмотря на достижения современной медицины, а также связанными с ними репродуктивными перинатальными потерями, психоэмоциональным стрессом для женщины и семьи, ожидающих ребенка [1–4]. По данным официальной статистики, 10–20% клинически диагностированных беременностей заканчиваются выкидышем в сроки до 22 нед [3], частота повторных самопроизвольных выкидышей составляет 1–5% [1, 4].

Известно, что значимым фактором, связанным с ранним самопроизвольным выкидышем, является предыдущая потеря беременности: риск последующей потери беременности у женщин с одним самопроизвольным выкидышем в анамнезе составляет 18–20%, после 2 выкидышей он достигает 30%, после 3 – 43%. Для сравнения: риск выкидыша у женщин, предыдущая беременность у которых закончилась успешно, составляет 5% [3]. В связи с этим сразу после

первой потери беременности следует предпринять усилия по выявлению ее возможной причины.

В фокусе современных представлений невынашивание беременности рассматривается как универсальный, интегрированный ответ женского организма на любое неблагоприятное в состоянии здоровья беременной, плода, окружающей среды и многих других факторов [5–7]. С позиций этиопатогенеза это классическое мультифакториальное заболевание, которое развивается в результате суммарного действия функционально ослабленных вариантов (аллелей) множества генов на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов. Вклад и роль каждого генетического и средового фактора имеют существенные индивидуальные различия.

Общепризнанно, что наследственная предрасположенность к любым осложнениям беременности (невынашиванию, преэклампсии, плацентарной недостаточности, задержке роста плода и др.) не подразумевает под собой абсолютный риск возникновения данной патологии как таковой, однако в совокупности с оценкой других известных

факторов позволяет определить высокую вероятность ее развития [5, 8, 9].

Современные эпидемиологические исследования выявили, что риск невынашивания в ранние сроки беременности повышается с возрастом. Так, S. Bhattacharya и соавт. (2010 г.) на основании изучения большой когорты пациенток ($n=151\ 021$) сделали заключение, что вероятность спонтанного выкидыша резко возрастает после 30 лет независимо от предшествующего акушерского анамнеза женщины [10]. W. Lo и соавт. (2012 г.) установили, что у женщин в возрасте 35 лет и старше удваивается риск повторных ранних потерь беременности в сравнении с возрастной группой моложе 35 лет (относительный риск – ОР 1,99; 95% доверительный интервал – ДИ 1,45–2,73) [11]. В возрасте от 20 до 30 лет риск самопроизвольного выкидыша составляет 9–17%, в 35 лет – 20%, в 40 лет – 40%, в 45 лет – 80% [12].

Исследования хорошего качества с высоким уровнем доказательности свидетельствуют, что анестезиологические газы, как профессиональные вредности, являются фактором риска невынашивания беременности. С участием большой когорты обследованных показано, что риск выкидыша у медицинских работников, контактировавших с анестезиологическими газами в операционных и отделениях реанимации ($n=8032$), был практически в 2 раза выше, чем у медицинского персонала, не работающего в данных подразделениях ($n=2525$); ОР 1,98; 95% ДИ 1,53–2,56 [4].

Многочисленными работами подтверждена роль хронического эндометрита в возникновении повторных выкидышей и преждевременных родов [6, 7].

Значимыми факторами, связанными с ранней потерей беременности, являются: употребление алкоголя (умеренное), кофеина (дозозависимый эффект: 4–5 чашек кофе, или более 100 мг кофеина), кокаина, курение (более 10 сигарет в день), ожирение, ионизирующее излучение, пестициды, хронические заболевания матери: антифосфолипидный синдром, тромбофилии, синдром поликистозных яичников, заболевания щитовидной железы, некорригированный сахарный диабет, возможно, целиакия (энтеропатия, связанная с повреждением ворсинок тонкой кишки), инфекции у матери (листериоз, сифилис, токсоплазмоз, хламидии), ряд лекарственных средств: итраконазол (противогрибковое средство), метотрексат (цитостатик), нестероидные противовоспалительные препараты (нарушают процессы имплантации за счет угнетения синтеза простагландинов), ретиноиды (оказывают тератогенный эффект), пароксетин и венлафаксин (антидепрессанты с сильным противотревожным действием) [2, 3, 12].

В настоящее время имеется большое количество фундаментальных работ, посвященных привычным ранним потерям беременности, однако их патогенез остается до конца не изученным, и в 40–50% клинических случаев причина остается полностью не выясненной. В качестве этиологических факторов этого осложнения периода гестации рассматриваются анатомический, иммунный, инфекционный, эндокринный, экологический, генетический [4]. Общепризнана точка зрения, что повторные выкидыши в ранние сроки беременности являются мультифакториальным заболеванием, в основе развития которого лежат эпигенетические и генетические факторы [13, 14].

Гестагены являются ключевыми гормонами беременности. Прогестерон – это единственный гормон в организме, основная функция которого состоит в развитии и поддержании беременности, другие же его свойства дублируются другими гормонами [15]. Доказана ведущая роль прогестерона в пролонгировании беременности через модулирование иммунного ответа на ранних сроках беременности, активацию синтеза лимфоцитами прогестерониндуцированного блокирующего фактора. Блокирующий фактор предотвращает вторичные воспалительные и тромботические реакции на трофобласте путем индукции выработки асимметричных защитных «блокирующих антител», препятствия дегрануляции клеток из пула натуральных киллеров, запуска синтеза T-helper (Th2)-зависимых цитокинов,

обеспечивающего преобладание физиологического Th2-опосредованного цитопротективного иммунного ответа [6, 16, 17]. Достаточный уровень прогестерона определяет тонус спиральных артерий и интенсивность кровотока в них, что необходимо для физиологического течения процесса плацентации и гестации в целом [18].

Рецептор прогестерона опосредует физиологические эффекты гормона. Он существует в двух изоформах – PR-A и PR-B. PR-A препятствует клеточной пролиферации, индуцированной эстрогеном или прогестероном, тогда как PR-B потенцирует ее. Известно несколько основных мутаций гена рецептора прогестерона, расположенного на длинном плече хромосомы 11: полиморфизм 331G/A в промоторной части гена и полиморфизм 1031G/C – в 1-м экзоне, 1978 G/T – в 3-м экзоне, 2310 C/T – в 5-м экзоне, инсерция в интроне G, названная PROGINs, и т.д.

Показано значительное увеличение частоты 3 мутантных аллелей 1031C, 1978T, 2310T гена PGR в группе пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ). Обнаружено, что частоты аллелей и генотипов функционального SNP [PROGINs (rs1042838)] были достоверно выше у пациенток с идиопатическими рецидивирующими ранними потерями беременности ($p=0,006$), а гаплотип CC, состоящий из rs590688C>G и rs11224592T>C, напротив, ассоциирован со снижением риска данного заболевания ($p=0,004$) [19]. W. Bahia и соавт. (2018 г.) выявлена ассоциация специфических вариантов рецепторов прогестерона PGR rs590688, rs10895068, rs1942836, а также гаплотипов PGR ATGCCGTC и ATTCGGTC с повторными выкидышами [20]. Эти и другие авторы считают генетические варианты рецепторов прогестерона кандидатами на роль предикторов данного осложнения беременности [5, 6, 19, 20].

Изучение генов главного комплекса гистосовместимости человека (Human Leukocyte Antigen – HLA) позволило по-новому взглянуть на роль иммунных механизмов в генезе привычной потери плода. Согласно современным представлениям, совместимость супругов по системе HLA приводит к неэффективной «маскировке» плаценты, в результате чего она становится доступной иммунной атаке со стороны материнского организма [16].

Система HLA осуществляет контроль взаимодействия всех иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужеродных (в том числе измененных собственных) клеток, запуск и реализацию иммунного ответа и в целом обеспечивает выживание человека как биологического вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии. Несовместимость супругов по HLA-антигенам, а также несовместимость эмбриона и материнского организма по этой системе является важным условием, необходимым для сохранения и вынашивания беременности [21]. У супругов с идиопатическим ПНБ отмечена достоверно большая частота встречаемости одинаковых антигенов HLA класса II по сравнению с супружескими парами, где беременность развивается нормально [5].

Согласно некоторым данным, совместимость супругов по 2 и более антигенам системы HLA повышает риск потери беременности почти до 100% [5, 6]. Идентичные фетальные и материнские HLA-антигены встречаются чаще при невынашивании беременности в сравнении с парами, где беременность развивается нормально [22]. Так, установлено, что у 86,5% пациенток с антифосфолипидным синдромом определяется HLA DQ4, а при наличии аллеля DQA 0201 у мужчин из пар с невынашиванием в 50% случаев беременность заканчивалась анэмбрионией [5].

Многочисленными исследованиями в разных странах показано, что HLA-генотипы DRB1 03/–, DRB1 04/–, DQA1 0101/–, DQB1 0402/–, DQB1 0604/0605, DQB1 0501/0502 у матери являются значимыми факторами риска спонтанных потерь беременности [5, 6, 23, 24].

Особый интерес вызывает серия современных работ, посвященных изучению полиморфизма гена HLA-G у женщин с привычными потерями беременности [25–28]. Достоверная ассоциация с повторными выкидышами от-

мечена и для 14-bp инсерционно-делеционного полиморфизма гена HLA-G [25, 26].

В метаанализе W. Fan и соавт. (2014 г.), включившем 17 исследований (1786 пациенток и 1574 случая контроля), показано, что не все полиморфные гены и аллели 14-bp ассоциированы с риском невынашивания беременности. В целом для исследуемых полиморфизмов гена HLA-G не установлено статистически значимых ОР ранних потерь беременности: +14 bp vs -14 bp: ОР 1,13; 95% ДИ 0,96–1,32; +14 bp/+14 bp vs -14 bp/-14 bp: ОР 1,16; 95% ДИ 0,85–1,59; +14 bp/-14 bp vs -14 bp/-14 bp: ОР 1,21; 95% ДИ 0,92–1,58; доминантная модель: ОР 1,33; 95% ДИ 0,99–1,78; рецессивная модель: ОР 1,06; 95% ДИ 0,79–1,43. Однако более детальный подгрупповой анализ показал, что существует достоверная ассоциация между полиморфизмом HLA-G 14-bp и риском 3 и более выкидышей (+14 bp vs -14 bp: ОР 1,27; 95% ДИ 1,04–1,55; доминантная модель: ОР 1,52; 95% ДИ 1,16–1,99; модель +14 bp/-14 bp vs -14 bp/-14 bp: ОР 1,51; 95% ДИ 1,15–1,97) [25]. Будущие более масштабные и хорошо продуманные исследования могут в конечном итоге обеспечить лучшее, всестороннее понимание связи между полиморфизмом HLA-G 14-bp и рецидивирующими выкидышами.

Выявлена взаимосвязь гаплотипов UTR-5, UTR-7, UTR-8 с риском рецидивирующих потерь беременности [26], а гаплотип HLA-G UTR-1, напротив, снижал вероятность этого осложнения [27]. Обнаружен высокий риск ПНБ у носителей генотипа HLA-G UTR-3 +3010CC (ОР 2,05; 95% ДИ 1,05–4,00; $p=0,035$) и сниженный – при генотипе +3142CC (ОР 0,49; 95% ДИ 0,25–0,95; $p=0,035$), на основании чего было сделано заключение, что гаплотип HLA-G UTR-3 может претендовать на роль молекулярно-генетического предиктора данного осложнения беременности [27]. Однако многие механизмы участия аллелей генов системы HLA II класса в патогенезе невынашивания беременности остаются до конца не выясненными.

Согласно современным представлениям, такие процессы, как овуляция, имплантация и плацентация, развитие плода и успешное вынашивание беременности являются цитокинзависимыми и находятся под контролем иммунной системы [16]. Во всех этих процессах репродукции происходит активное межклеточное взаимодействие, реализуемое посредством нескольких семейств цитокинов, важнейшими из которых являются цитокины семейства интерлейкинов (ИЛ)-6, трансформирующего фактора роста β , ИЛ-1, а также хемокинов и ИЛ-15. Для физиологического течения имплантации эмбриона необходимо участие ряда молекул, в том числе LIF и ИЛ-11, относящихся к семейству ИЛ-6 [29].

Известно, что процесс децидуализации эндометрия контролируется ИЛ-11, который регулирует экспрессию генов-регуляторов клеточного цикла и компонентов экстрацеллюлярного матрикса [30].

Имплантация эмбриона в течение физиологической беременности ассоциирована со сдвигом цитокинового баланса в сторону преобладания факторов с иммуносупрессорной активностью. В течение беременности в зоне матки угнетается продукция цитокинов Th1 при одновременном усилении синтеза цитокинов Th2. Нарушение баланса Th1/Th2 является одной из причин развития патологии беременности [6, 7, 31]. При преобладании цитокинов Th1 наблюдается нарушение инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии матки. Трофобласт способен самостоятельно секретировать ИЛ-6, относящийся к провоспалительным цитокинам. Иммунный парадоксом беременности является то, что, с одной стороны, ИЛ-6 наряду с другими цитокинами необходим для успешной имплантации и плацентации, а с другой – он может затруднять реализацию эффекторных реакций иммунной системы матери по отношению к плоду и тем самым участвовать в патогенезе многих осложнений беременности [6, 7, 18, 31].

Среди пациенток с потерями плода в анамнезе значимо чаще встречаются гетерозиготы по полиморфным маркерам генов IL10 (мутация 1, G-1082A), IL4 (C-589-T), TNF α (G-

308A), IL17f His161Arg (7488A/G) [32]. Таким образом, преобладание провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α и ИЛ-17 α) на фоне высокого уровня противовоспалительных (ИЛ-10 и ИЛ-4) может свидетельствовать о нарушении процесса физиологической перестройки иммунной системы матери в иммуносупрессорном направлении.

Многочисленные современные исследования, посвященные изучению ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов (-31C-T IL1 β , -589C-T IL4, -174G-C IL6, -592C-A, -819C-T IL10, -308G-A TNF α) с невынашиванием беременности, получили противоречивые результаты.

Исследованиями Е.В. Машкиной и соавт. (2013 г.) выявлено увеличение доли гетерозигот -31CT гена IL1 β в группе женщин с неразвивающейся беременностью (58,1%) по сравнению с группой женщин со спонтанными выкидышами (36,7%). При этом гетерозиготы по полиморфизму -592CA гена IL10 преобладали в группе с выкидышами (56,7%) в сравнении со здоровыми женщинами контрольной группы (32,5%). У женщин с самопроизвольными абортми частота распространенности аллеля -819T гена IL10 была выше по сравнению с группой контроля (0,33 и 0,23 соответственно), а частота аллеля -308A гена TNF α , напротив, была наименьшей (0,09; 0,197 в контроле и 0,226 при неразвивающейся беременности). Сделано заключение, что риск спонтанного аборта увеличивается при наличии в генотипе женщины аллелей -592A и -819T IL10, а также -308G гена TNF α . По полиморфизму гена IL6 различий между исследуемыми группами не выявлено [33].

При оценке аддитивной модели наследования признака обнаружены ассоциации аллеля 2R гена IL 4 (VNTR интрон 3) с невынашиванием беременности (ОР 1,52, 95% ДИ 1,08–2,14; $p=0,05$) и аллеля G гена IL6 с тремя и более самопроизвольными выкидышами (ОР 2,10, 95% ДИ 1,24–3,56; $p=0,05$) [34].

За последнее десятилетие были сделаны значительные успехи в понимании механизмов молекулярных событий, лежащих в основе клеточных реакций на внеклеточные сигналы. Значительный интерес представляет сигнальный путь митогенактивируемых протеинкиназ (mitogen-activated protein kinases – MAPK), который играет важную роль во многих аспектах иммунных воспалительных реакций, лежащих в основе ряда осложнений беременности, в том числе невынашивания. MAPK – серин-треониновые протеинкиназы, участвующие во внутриклеточном каскаде реакций фосфорилирования, которые начинаются после митогенного или генотоксического (мутагенного) воздействия на клетку внешних сигналов, а также в ответ на действие цитокинов или процесса апоптоза. Каскады реакций фосфорилирования регуляторных белков, осуществляемые с помощью MAPK, обеспечивают постепенное декодирование первичных эффекторных сигналов путем их передачи от поверхности клеток к ядру или другим внутриклеточным компонентам, завершающееся специфической активацией или подавлением активности факторов транскрипции или других регуляторных белков, что сопровождается изменением уровня экспрессии соответствующих генов. Идентифицировано более 10 представителей семейства MAPK, оказывающих клеточные эффекты путем фосфорилирования последующих метаболических звеньев сигнального каскада, в частности, транскрипционных факторов.

Для более глубокого понимания механизмов рецидивирующего выкидыша Н. Pan и соавт. (2018 г.) выполнили сравнительный анализ протеомного профиля ворсинчатой ткани плаценты пациенток с рецидивирующими выкидышами и здоровых матерей, проведя идентификацию 2805 белков и 79 998 пептидов. Углубленный дифференцированный анализ экспрессии 318 белков показал, что p38 MAPK (MAPK14) наряду с протромбином и ангиотензиногеном являются ключевыми факторами раннего эмбрионального развития и могут быть использованы в качестве предикторов ранних потерь беременности [35]. Помимо экспрессии транскрипционных регуляторных белков p38 MAPK участвует и в регуляции экспрессии провоспалитель-

ных цитокинов, что указывает на ее роль в развитии воспаления и дисфункции эндотелия [36] и во многом объясняет патогенетические механизмы прерывания беременности.

В последние годы особенно активно изучаются на субклеточном, клеточном и органном уровнях разные стадии морфогенеза плаценты, нарушения которого лежат в основе ряда осложнений беременности, в том числе невынашивания [37, 38]. Большой интерес представляют собой исследования микроРНК (miRNAs) – небольших некодирующих молекул РНК, которые играют критическую роль в регуляции экспрессии генов после транскрипции.

J. Wang и соавт. (2016 г.) обнаружили, что в децидуальной ткани пациенток с повторными потерями беременности экспрессия hsa-miR-516a-5p, -517a-3p, -519a-3p и -519d была значительно выше в сравнении с таковой при нормальной беременности. В ворсинках хориона женщин с рецидивирующими выкидышами экспрессия hsa-miR-100 и -146a-5p, а также Bcl-2 и Pten (целевого гена-предиктора hsa-miR-1 или hsa-miR-372) была достоверно выше, а hsa-miR-1 и -372 – существенно ниже относительно здоровых беременных [39]. Эти данные позволяют предположить, что патогенез рецидивирующих выкидышей может быть связан с изменением профилей экспрессии микроРНК в децидуальной ткани и ворсинках хориона. Особый интерес представляет aberrантная плацентарная экспрессия hsa-miR-1 и -372, которая может быть непосредственно вовлечена в прогрессирование процесса прерывания беременности в ранние сроки и обуславливать безэффективность проводимых профилактических и лечебных мероприятий.

Ксенобиотики являются значимыми эпигенетическими факторами невынашивания беременности [2–4]. Известно, что во время II стадии детоксикации реактивные метаболиты ксенобиотиков преобразуются в гидрофильные продукты, легко выводимые из организма. Особая роль в этом процессе отводится ферментам, относящимся к классу трансфераз: глутатион-S-трансферазам (GST) и ариламиин-N-ацетилтрансферазам (NAT). Гены ферментов GST и NAT у женщин могут служить хорошими кандидатами на роль предикторов невынашивания беременности [8, 34]. В настоящее время особенно убедительно доказана ассоциация ПНБ с наличием функционально ослабленных аллелей трех генов II фазы детоксикации GSTM1, GSTT1 и GSTP1 [5, 8, 34].

Общепринятой является точка зрения, что гомоцистеин оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов, что приводит к стимуляции тромбообразования и развитию ряда осложнений беременности, в том числе к нарушению плацентации и расстройствам фетоплацентарного кровообращения, результатом чего могут быть невынашивание беременности и другие неблагоприятные исходы для матери и плода [40–42]. С этих позиций в настоящее время не теряют актуальности исследования генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного обмена, и обусловленных ими акушерских и перинатальных осложнений.

Исследования последних лет показали, что среди этиопатогенетических факторов риска невынашивания беременности большая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, как в организме матери, так и во всех структурных элементах фетоплацентарного комплекса [43, 44]. Эндотелий синтезирует вещества (эндотелины), участвующие в процессах свертывания крови и фибринолиза, регуляции тонуса сосудов и их проницаемости, ангиогенезе и т.д. При повреждении эндотелиальные клетки начинают продуцировать прокоагулянты, вазоконстрикторы и факторы роста.

Выявлена ассоциация полиморфизма генов, участвующих в развитии дисфункции эндотелия, и риска развития привычной потери плода. Известно, что ангиотензинконвертирующий фермент – ACE (ключевой фермент ренин-ангиотензиновой системы) является одним из важных звеньев поддержания равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации и, следовательно, регуляции

сосудистого тонуса. Данный фермент контролирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который, в свою очередь, является одним из вазоконстрикторов [8, 18]. Изменение уровня сосудистых метаболитов играет важную роль в функционировании фетоплацентарного комплекса и может приводить к нарушению регуляции кровообращения в плаценте [18].

Рядом исследователей продемонстрирована ассоциативная связь мутантного гомозиготного (DD) и гетерозиготного (ID) генотипов гена ACE с риском ПНБ. Так, J. López-Jiménez и соавт. (2016 г.) при оценке доминантной модели наследования гена ACE I>D в мексиканской популяции женщин установили, что гаплотипы D/D+I/D были ассоциированы с большим риском невынашивания беременности в сравнении с гаплотипом I/I (OR 2,89, 95% ДИ 1,22–6,89; $p=0,019$) [45]. E. Gumus (2018 г.) при обследовании большой когорты пациенток (1007 с идиопатическими повторными выкидышами, 169 здоровых) показал, что полиморфизм ACE I/D ассоциирован с невынашиванием и что у носителей генотипов DD или ID риск привычных потерь беременности повышен на 72% по сравнению с имеющими генотип II (OR 1,72; 95% ДИ 1,181–2,5) [46].

Оксид азота (NO), согласно современным представлениям, является своего рода внутриклеточным мессенджером и играет роль универсального регулятора множества физиологических процессов, включая нейромодулирующее действие, противоопухолевую защиту, функцию эндотелия, поддержание сердечно-сосудистого и гормонального гомеостаза, иммунного статуса, цитотоксической активности макрофагов и т.д. [47, 48]. Разнообразные эффекты NO обусловлены как образованием физиологически активных метаболитов NO и его взаимодействием с различными молекулярными мишенями, так и дозозависимым характером его действия.

NO способен синтезировать многие клетки организма, в том числе клетки эндотелия сосудов, тромбоциты, клетки мозгового слоя надпочечников, макрофаги, некоторые нейроны и, что очень важно, клетки трофобласта, плаценты и миометрия беременных женщин и т.д. [47]. Существует гипотеза, что нарушение сигнальной функции NO приводит к многогранным клеточным и органным нарушениям в организме беременной, в том числе плацентарной дисфункции, включающей синтез гормонов, цитокинов, факторов роста и других веществ, обеспечивающих развитие плода и прогрессирование гестации [49].

Выявлены ассоциации 4a/4b полиморфизма гена eNOS (эндотелиальной синтазы NO), аллеля 894T гена eNOS3 у женщин русской субпопуляции с ПНБ [5, 42]. В систематическом обзоре и метаанализе X. Shi и соавт. (2018 г.) на основе анализа 425 публикаций сделан вывод, что полиморфизм гена eNOS3 может претендовать на роль молекулярно-генетического предиктора идиопатических повторных потерь беременности [28].

Факторы роста в развитии беременности (а именно в развитии системы «мать–плацента–плод») представлены хорошо скоординированной системой клеточных реакций, регулируемых локальными медиаторами – цитокинами и стероидными гормонами [5]. Плацентация инициируется взаимодействием цитотрофобласта с децидуальной тканью эндометрия. С 3–4-й недели беременности происходит инвазия трофобласта в стенки капилляров, артериол и мелких спиральных артерий. К 8–10-й неделе инвазия трофобласта распространяется на эндометриальные сегменты спиральных артерий [50].

Характер паракринных взаимоотношений между трофобластом и эндометрием определяется локальной активностью гормонов и факторов роста. Отклонения в формировании полноценной сосудистой системы хориона являются одним из ключевых факторов патогенеза как невынашивания в ранние сроки беременности, так и больших акушерских синдромов в последующем [38].

В гене васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF) известны 4 полиморфных варианта: 2578 CA, 1154 GA, 634 GC, 936 CT. Полиморфизм в 1154 GA гена VEGF

представлен 2 аллелями: G – нормальный и A – мутантный. У гомозигот по аллелю A уровень VEGF в крови достоверно ниже, чем у индивидов с генотипом GG [5, 8].

Многочисленные современные публикации конкретизируют представления о роли экспрессии гена VEGF в патогенезе повторных ранних потерь беременности [42, 51, 52].

На основании метаанализа Y. Sun и соавт. (2017 г.), включившего 15 исследований по изучению распространенности 5 полиморфизмов гена VEGF (rs3025039, rs833061, rs15703060, rs2010963 и rs699947) у 2702 пациенток с невынашиванием беременности и 2667 женщин группы контроля восточно-азиатской популяции, сделано заключение, что только 2 генетических полиморфизма (rs1570360, rs3025039) были ассоциированы с повышенным риском привычных ранних потерь беременности. Статистически значимые показатели ОР ПНБ были обнаружены для полиморфизма VEGF rs1570360 при оценке доминантной модели наследования (ОР 1,70, 95% ДИ 1,02–2,82; $p=0,04$), а для полиморфизма VEGF rs3025039 – и доминантной, и рецессивной модели наследования (ОР 1,26, 95% ДИ 1,04–1,53; $p=0,02$, и ОР 2,94, 95% ДИ 1,80–4,83; $p=0,00$ соответственно). На основании метаанализа сделан вывод, что на роль молекулярных предикторов ПНБ могут быть заявлены полиморфизмы VEGF rs1570360 (особенно для кавказцев) и rs3025039 (особенно для восточноазиатов) [51].

Y. Jung и соавт. (2018 г.) при изучении полиморфизмов гена VEGF rs833061, rs3025020, rs25648 выявили, что изолированная презентация каждого из них не повышает риска ПНБ. В то же время исследованиями убедительно показано кратное увеличение вероятности невынашивания беременности у женщин-носителей комбинаций rs3025020/rs833061 TT/TC и TT/TC+CC (ОР 3,525, 95% ДИ 1,154–10,767; $p=0,027$, и ОР 3,815, 95% ДИ 1,256–11,588; $p=0,018$ соответственно). Авторами установлена взаимосвязь генотипа VEGF rs833061/rs3025020 как с риском ПНБ, так и с уровнем гематокрита у матери, и сделано предположение, что это может быть одним из патогенетических механизмов развития осложнения беременности [52].

Таким образом, снижение или дисбаланс факторов роста у женщин с невынашиванием беременности может быть генетически обусловленным. Некоторые аллельные полиморфизмы (-2578 CA, -1154 GA, -634 GC и +936 CT) связаны с нарушением экспрессии гена VEGF, что приводит к нарушению развития хориона и плаценты с ранних сроков гестации. Изучение полиморфизма и особенностей экспрессии генов факторов роста важно для понимания патогенеза данного осложнения беременности, разработки персонализированного прогнозирования его риска и, возможно, разработки новых методов патогенетической терапии данной патологии.

В соответствии с современными представлениями физиологически протекающая беременность представляет собой процесс, сопровождающийся формированием особых механизмов регуляции жизнедеятельности и меняющегося во времени баланса гемостатических реакций [53].

Имплантиция, инвазия трофобласта и дальнейшее успешное функционирование плаценты описаны в последние годы как результат эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией. В течение всей беременности отмечается прогрессирующее повышение тромбогенности, которое является биологически целесообразным эволюционно закрепленным процессом, направленным на предупреждение патологической кровопотери в родах. По мере прогрессирования гестации происходит динамичное увеличение концентрации свидетелей появления в кровотоке тромбина и активации фибринолиза – фибринопептида А, комплекса «тромбин–анти-тромбин», фрагмента протромбина 1+2 и D-димеров [18, 37, 53]. Увеличение уровня маркеров тромбинемии в динамике беременности представляет собой результат сложного взаимодействия и одновременно противодействия

различных звеньев системы гемостаза, обладающих прокоагуляционной, противосвертывающей и фибринолитической активностью.

В настоящее время патогенез ранних потерь беременности рассматривают в том числе с позиций нарушений в системе гемостаза и фибринолиза [42, 54, 55]. В ряде случаев активация свертывающих свойств крови может быть критична для состояния, развития и даже жизни плода вследствие нарушений микроциркуляции и маточного-плацентарно-плодового кровотока [54, 56].

В многочисленных публикациях показано, что и наследственные, и приобретенные гипергомоцистеинемия и тромбофилия являются значимыми факторами риска невынашивания беременности. При концентрации гомоцистеина более 11 мкмоль/мл возникает эндотелиальная дисфункция и активация системы свертывания, приводящая к нарушениям микроциркуляции и сосудистым тромбозам. Гистологические исследования выявили, что у пациенток с гипергомоцистеинемией имеют место нарушения васкуляризации ворсин хориона, меньше площадь, периметр и диаметр сосудистых единиц хориона [56]. В систематическом обзоре A. Gaiday и соавт. (2018 г.), включившем работы 1990–2017 гг., показано, что гипергомоцистеинемия повышает риск отслойки плаценты в 5,3 раза [41].

Исследованиями последних лет убедительно показаны роль и патогенетические механизмы влияния тромбофилии и нарушений фолатного обмена в возникновении идиопатических и повторных выкидышей. По данным литературы, высокая частота ранних потерь беременности ассоциирована с полиморфизмами FVL-1691G>A (фактор V Лейдена) и FII-20210G>A (протромбина) [13, 40, 57] и MTHFR-677C>T и MTHFR-1298 A>C [58].

Согласно современным представлениям ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) очень важен для реализации репродуктивной функции [59]. Y. Jeon и соавт. (2013 г.) сделали вывод, что повышение уровня PAI-1 может способствовать развитию тромбозов и воспаления, которые непосредственно и приводят к потере беременности [60].

По данным метаанализов и работ последних лет, у женщин с мутантным гомозиготным генотипом PAI-1-4G4G повышен риск потерь беременности в ранние сроки, что, вероятно, обусловлено не только изменениями активности системы фибринолиза, но и гормонального, иммунного и метаболического статуса [61]. J. López-Jiménez (2016 г.) и соавт. показали, что основным фактором риска гипоплацентарии у пациенток с идиопатическими повторными потерями беременности является гетерозиготное носительство гена ACE ID (62%), несколько меньший риск обнаружен у мутантных гомозигот PAI-1-4G4G (18%) [45].

Необходимо отметить, что результаты исследований, посвященных изучению ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов нарушений гемостаза и фолатного обмена с невынашиванием беременности, зачастую противоречивы, что может быть обусловлено этническими особенностями наследственной предрасположенности, и/или этнической неоднородностью, и/или клинической гетерогенностью обследуемых групп больных, малочисленностью выборок, некорректным подбором контрольной группы и рядом других факторов.

Так, например, J. López-Jiménez (2016 г.) и соавт. обнаружили ассоциации полиморфизма фактора V Leiden H1299R с риском ранних потерь беременности, в то время как максимальный риск был отмечен для генотипа MTHFR-677TT (23%), несколько меньший – для сочетанного гетерозиготного носительства генов MTHFR C677T-A1298C (16%) и гетерозиготного варианта гена F2-20210GA (3,6%) [45].

В исследовании M. Varut и соавт. (2018), напротив, сделано заключение, что гетерозиготные носители фактора V Leiden H1299R, F2-20210GA и PAI-1- 4G5G, а также мутантные гомозиготы с генотипом PAI-1-4G4G имеют повышенный риск повторных выкидышей. Взаимосвязи данного осложнения беременности с полиморфизмами генов MTHFR-677C>T и MTHFR-1298 A>C не установлено [62].

В метаанализе Н. Gao, F. Tao (2015 г.) убедительно продемонстрирована ассоциативная связь мутации гена протромбина G20210A и рецидивирующих выкидышей (ОР 1,81, 95% ДИ 1,26–2,60). При этом авторами сделано заключение, что риск ПНБ выше у женщин европейской популяции (ОР 1,80, 95% ДИ 1,35–2,41), а у азиаток он статистически незначим (ОР 2,39, 95% ДИ 0,96–5,92). Вероятность потери беременности существенно выше у матерей старше 29 лет (ОР 1,91, 95% ДИ 1,61–6,11) [63].

Данные противоречия могут быть объяснимы не только этническими особенностями пациенток, но и тем, что неаллельные гены обладают способностью взаимодействия между собой и при определенных сочетаниях генетических полиморфизмов могут меняться реализуемые ими эффекты [8, 9]. Н.И. Фроловой и соавт. (2018 г.) при исследовании межгенных взаимоотношений аллельных и неаллельных вариантов известных генов-кандидатов риска невынашивания беременности у женщин с 2–5 идиопатическими повторными ранними выкидышами максимальный показатель риска отмечен для сочетания генотипов PAI-1-5G4G и MTHFR-677CT (отношение шансов 5,2, ДИ 1,1–25,7), а комбинация генотипов PAI-1-5G4G и FV-1691GA была идентифицирована только у пациенток с рецидивирующими ранними потерями [40]. Авторами сделано заключение, что существует синергическое взаимодействие между полиморфными локусами генов FVL-1691G>A, FII-20210G>A, MTHFR-677C>T, MTHFR-1298A>C, PAI-1-675-5G>4G при повторных ранних выкидышах: комбинации 2 гетерозиготных вариантов minorных аллелей повышают риск развития осложнения беременности. Сочетание генотипов FV-1691GA и PAI-1-5G4G может претендовать на роль молекулярно-генетического предиктора рецидивирующих ранних потерь беременности [40].

Заключение

Проблема снижения риска и числа самопроизвольных выкидышей имеет большую медико-социальную и демографическую значимость, однако в настоящее время далека от решения. В современной литературе имеется огромное количество публикаций, посвященных изучению этиологии и патогенетических механизмов ранних потерь беременности, а также выявлению наиболее информативных молекулярно-генетических предикторов данного осложнения. Несмотря на накопленные знания, многое остается невыясненным. Это объясняется мультифакториальной природой заболевания: влиянием эпигенетических и этнических факторов, наличием межгенных взаимодействий, в результате суммарного воздействия которых меняются как многие физиологические функции организма беременной, так и течение патологических реакций. Сохраняющаяся стабильно высокая частота ранних потерь беременности в мире, включая рецидивирующие выкидыши, несмотря на внедрение клинических протоколов и современных алгоритмов ведения пациенток, указывает на актуальность проблемы предикции данного осложнения гестации и его патогенетически обоснованной профилактики и лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J* 2015; 91 (1073): 51–62.
- The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. RCOG Green-top Guideline No. 17. 2011.
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. Выкидыши в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол), утв. МЗ РФ 7 июня 2016 №15-4/10/2-2482. М., 2016.

[Adamian L.V., Artyumuk N.V., Belokrinitskaia T.E. i dr. Vykidysh v rannie sroki beremennosti: diagnostika i taktika vedeniia. Klinicheskie rekomendatsii (protokol), utv. MZ RF 7 iunია 2016 №15-4/10/2-2482. Moscow, 2016 (in Russian).]

- Recurrent Pregnancy loss. ESHRE Guideline. 2017.
- Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности. Журн. акушерства и женских болезней. 2007; LVI (1): 81–95. [Bespalova O.N. Genetika nevyynashivaniia beremennosti. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2007; LVI (1): 81–95 (in Russian).]
- Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. [Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. Miscarriage. Guide for practitioners. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2010 (in Russian).]
- Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Под ред. В.Е.Радзинского, А.А.Оразмурадова. 3-е изд. М.: Медиабюро Статус Презенс, 2018. [Pregnancy early. From pregravid preparation to a healthy gestation. Ed. V.E.Radzinsky, A.A.Orazmuradov. 3rd ed. Moscow: Media Bureau Status Presence, 2018. (in Russian).]
- Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. В.С.Баранова. СПб.: Н-Л, 2009. [A genetic passport is the basis of individual and predicative medicine. Ed. V.S.Baranov. Saint Petersburg: N-L, 2009 (in Russian).]
- Баранов В.С. Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия. Медицинская генетика. 2017; 16 (5): 4–9. [Baranov V.S. Evoliutsiia prediktivnoi meditsiny. Starye idei, novye poniatia. Meditsinskaia genetika. 2017; 16 (5): 4–9 (in Russian).]
- Bhattacharya S, Townend J, Bhattacharya S. Recurrent miscarriage: Are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150: 24–7.
- Lo W, Rai R, Hameed A et al. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *J Family Community Med* 2012; 19: 167–71.
- Prine LW, Paiva P, Menkhorst E et al. Office Management of Early Pregnancy Loss. *American Family Physician* 2011; 84 (1): 75–82.
- Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59 (3): 487–97.
- Arias-Sosa LA, Acosta ID, Lucena-Quevedo E et al. Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35 (3): 355–66.
- Воскресенский С.Л., Тришина В.Л. Содержание прогестерона в крови беременных в I и во II триместрах гестации при неблагоприятном завершении беременности. Журн. акушерства и женских болезней. 2017; 66 (4): 32–9. [Voskresenskii S.L., Trishina V.L. Soderzhanie progesterona v krovi beremennykh v I i vo II trimestrakh gestatsii pri neblagopriiatnom zavershenii beremennosti. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2017; 66 (4): 32–9 (in Russian).]
- Alecsandru D, Garcia-Velasco JA. Immunology and human reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27 (3): 231–4.
- Lash G. Reproductive immunology: Time to look forward. *J Reprod Immunol* 2017; 119: 61.
- Белокриницкая Т.Е., Чарторижская Н.Н., Казанцева Е.В., Фролова Н.И. Фетоплацентарная недостаточность. Чита: Областная типография, 2009. [Belokrinitskaya T.E., Chartorizhskaya N.N., Kazantseva E.V., Frolova N.I. Fetoplacental insufficiency. Chita: Oblastnaia tipografiia, 2009 (in Russian).]
- Su MT, Lee IW, Chen YC, Kuo PL. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28 (3): 239–43.
- Bahia W, Finan RR, Al-Mutawa M et al. Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a case-control study. *BJOG* 2018; 125 (6): 729–35.
- Shakhawat A, Shaikly V, Elzatma E et al. Interaction between HLA-G and monocyte/macrophages in human pregnancy. *J Reprod Immunol* 2010; 85 (1): 40–6.
- Colucci F. The role of KIR and HLA interactions in pregnancy complications. *Immunogenetics* 2017; 69 (8–9): 557–65.
- Meuleman T, Lashley LE, Dekkers OM et al. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Hum Immunol* 2015; 76 (5): 362–73.

24. Krog MC, Kolte AM, Husby K et al. Recurrent pregnancy loss. *Ugeskr Laeger* 2017; 179 (17). pii: V11160834. [Article in Danish]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28473031>
25. 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 (2): 173–84.
26. Amodio G, Canti V, Maggio L et al. Association of genetic variants in the 3'UTR of HLA-G with Recurrent Pregnancy Loss. *Hum Immunol* 2016; 77 (10): 886–91.
27. Michita RT, Zambra FMB, Fraga LR et al. A tug-of-war between tolerance and rejection – New evidence for 3'UTR HLA-G haplotypes influence in recurrent pregnancy loss. *Hum Immunol* 2016; 77 (10): 892–7.
28. Shi X, Xie X, Jia Y, Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet* 2017; 91 (2): 265–84.
29. Paiva P. Leukemia inhibitory factor and interleukin-11: critical regulators in the establishment of pregnancy. *Cytok Growth Factor Rev* 2009; 20: 319–28.
30. Li F, Devi Y, Bao L et al. Involvement of cyclin D3, CDKN1A 9h210, and BIRC5 (Survivin) in interleukin 11 stimulation of decidualization in mice. *Biol Reprod* 2008; 78: 127–33.
31. Jin L, Fan D, Zhang T et al. The costimulatory signal upregulation is associated with Th1 bias at the maternal-fetal interface in human miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66: 270–8.
32. Питиримова Л.Н., Загороднева Е.А., Гумилевский Б.Ю. Особенности аллельного полиморфизма генов интерлейкинов и цитокиновый баланс женщин с невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014; 3: 33–8. [Pitirimova L.N., Zagorodneva E.A., Gumilevskii B.Yu. Osobennosti allelnogo polimorfizma genov interleukinov i tsitokinovyi balans zhenshchin s nevyunashivaniem beremennosti. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 3: 33–8 (in Russian).]
33. Машкина Е.В., Коваленко К.А., Фомина Н.В., Покудина И.О. Полиморфизм генов цитокинов в тканях плаценты при невынашивании беременности. *Фундаментальные исследования*. 2013; 1–3: 580–4. [Mashkina E.V., Kovalenko K.A., Fomina N.V., Pokudina I.O. Polimorfizm genov tsitokinov v tkaniakh platsenty pri nevyunashivanii beremennosti. *Fundamental'nye issledovaniia*. 2013; 1–3: 580–4 (in Russian).]
34. Гордеева Л.А., Попова О.С., Воронина Е.Н. и др. Ассоциации полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с невынашиванием беременности в ранние сроки. *Молекулярная медицина*. 2017; 15 (3): 37–44. [Gordeeva L.A., Popova O.S., Voronina E.N. i dr. Assotsiatsii polimorfizma genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov s nevyunashivaniem beremennosti v rannie sroki. *Molekuliarnaia meditsina*. 2017; 15 (3): 37–44 (in Russian).]
35. Pan HT, Ding HG, Fang M et al. Proteomics and bioinformatics analysis of altered protein expression in the placental villous tissue from early recurrent miscarriage patients. *Placenta* 2018; 61: 1–10.
36. Onda K, Tong S, Beard S et al. J. Proton Pump Inhibitors Decrease Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Soluble Endoglin Secretion, Decrease Hypertension, and Rescue Endothelial Dysfunction. *Hypertension* 2017; 69 (3): 457–68.
37. Chinni E, Colaizzo D, Tiscia GL et al. Markers of haemostasis and angiogenesis in placenta from gestational vascular complications: impairment of mechanisms involved in maintaining intervillous blood flow. *Thromb Res* 2010; 125 (3): 267–71.
38. Liu FL, Zhou J, Zhang W, Wang H. Epigenetic regulation and related diseases during placental development. *Yi Chuan* 2017; 39 (4): 263–75.
39. Wang JM, Gu Y, Zhang Y et al. Deep-sequencing identification of differentially expressed miRNAs in decidua and villus of recurrent miscarriage patients. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293 (5): 1125–35.
40. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Страмбовская Н.Н., Белозерцева Е.П. Полиморфизм генов, ассоциированных с нарушениями гемостаза и фолатного обмена, у пациенток с рецидивирующими потерями беременности в ранние сроки. *Электронное научное издание. Забайкальский мед. вестн.* 2018; 1: 37–44. [Frolova N.I., Belokrinitskaia T.E., Strambovskaia N.N., Belozertseva E.P. Polimorfizm genov, assotsiirovannykh s narusheniiami gemostaza i folatnogo obmena, u patsientok s retsidiviruiushchimi poteriami beremennosti v rannie sroki. *Elektronnoe nauchnoe izdanie. Zabai-kal'skii med. vestn.* 2018; 1: 37–44 (in Russian).]
41. Gaiday AN, Tussupkaliyev AB, Bermagambetova SK et al. Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review. *Chem Biol Interact* 2018; 293: 70–6.
42. Trifonova EA, Swarovskaya MG, Ganzha OA et al. The interaction effect of angiogenesis and endothelial dysfunction-related gene variants increases the susceptibility of recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet* 2019. DOI: 10.1007/s10815-019-01403-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30680517>
43. Чуманова О.В., Пасман Н.М., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Оценка роли полиморфизма генов системы гемостаза и генов, отвечающих за формирование дисфункции эндотелия, в развитии гестационных осложнений. *Мед. генетика*. 2017; 16 (5): 48–51. [Chumanova O.V., Pasma N.M., Voronina E.N., Filipenko M.L. Ot-senka roli polimorfizma genov sistemy gemostaza i genov, otvechayushchikh za formirovanie disfunktsii endoteliia, v razviii gestatsionnykh oslozhenii. *Med. genetika*. 2017; 16 (5): 48–51 (in Russian).]
44. McLaughlin K, Audette MC, Parker JD, Kingdom JC. Mechanisms and Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in High-Risk Pregnancies. *Can J Cardiol* 2018; 34 (4): 371–80.
45. López-Jiménez JJ, Porras-Dorantes A, Juárez-Vázquez CI et al. Molecular thrombophilic profile in Mexican patients with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Genet Mol Res* 2016; 15 (4). DOI: 10.4238/gmr.15048728
46. Gumus E. The powerful association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and idiopathic recurrent pregnancy loss. *Ginekol Pol* 2018; 89 (10): 573–6.
47. Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 4: 462. [Kuznetsova V.L., Solov'eva A.G. Oksid azota: svoystva, biologicheskaya rol', mekhanizmy deystviya. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4: 462 (in Russian).]
48. García-Ortiz A, Serrador JM. Nitric Oxide Signaling in T Cell-Mediated Immunity. *Trends Mol Med* 2018; 24 (4): 412–27.
49. Osol G, Ko NL, Mandalà M. Altered Endothelial Nitric Oxide Signaling as a Paradigm for Maternal Vascular Maladaptation in Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19 (10): 82.
50. Guttmacher AE, Maddox YT, Spong CY. The Human Placenta Project: placental structure, development, and function in real time. *Placenta* 2014; 35 (5): 303–4.
51. Sun Y, Chen M, Mao B et al. Association between vascular endothelial growth factor polymorphism and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 211: 169–76.
52. Jung YW, Ahn EH, Kim JO et al. Association of genetic polymorphisms in VEGF-460, -7 and -583 and hematocrit level with the development of idiopathic recurrent pregnancy loss and a meta-analysis. *J Gene Med* 2018; 20 (9): e3048.
53. Момот А.П., Трухина Д.А., Тараненко И.А., Романов В.В. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на разных сроках физиологической беременности. *Мед. алфавит. Современная лаборатория*. 2014; 1: 46–50. [Motot A.P., Trukhina D.A., Taranenko I.A., Romanov V.V. Osobennosti sosudisto-trombotsitarnogo gemostaza na raznykh srokakh fiziologicheskoy beremennosti. *Med. alfavit. Sovremennaya laboratoriya*. 2014; 1: 46–50 (in Russian).]
54. Галайко М.В., Рыбина О.В., Литвиненко М.С. и др. Тромбофилия и беременность. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2017; 10 (3): 409–22. [Galaiko M.V., Rybina O.V., Litvinenko M.S. et al. Trombofilii i beremennost'. *Klinicheskaiia onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniia i klinicheskaiia praktika*. 2017; 10 (3): 409–22 (in Russian).]
55. Klainbart S, Slon A, Kelmer E et al. Global hemostasis in healthy bitches during pregnancy and at different estrous cycle stages: Evaluation of routine hemostatic tests and thromboelastometry. *Theriolgenology* 2017; 97: 57–66.
56. Баймурадова С.М., Слуханчук Е.В. Невынашивание беременности и «критерияльная» тромбофилия. *Современный взгляд на проблему. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2018; 2: 94–102. [Baymuradova S.M., Slukhanchuk E.V. Nevyunashivanie beremennosti i "kriterial'naya" trombofiliiya. *Sovremennyy vzglyad na problemu. Sovremennye problemy zdavookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. 2018; 2: 94–102 (in Russian).]

57. Kamali M, Hantoushzadeh S, Borna S et al. Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Biomed J* 2018; 22 (2): 78–89.
58. Yang Y, Luo Y, Yuan J et al. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a comprehensive evaluation. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293 (6): 1197–211.
59. Ye Y, Vattai A, Zhang X et al. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): 1651.
60. Jeon YJ, Kim YR, Lee BE et al. Genetic association of five plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss in Korean women. *Thromb Haemost* 2013; 110 (4): 742–50.
61. Salazar Garcia MD, Sung N, Mullenix TM et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism is Associated with Reproductive Failure: Metabolic, Hormonal, and Immune Profiles. *Am J Reprod Immunol* 2016; 76 (1): 70–81.
62. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M et al. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. *Med Sci Monit* 2018; 24: 4288–94.
63. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res* 2015; 135 (2): 339–46.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Фролова Наталья Ивановна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА.
E-mail: taasyaa@mail.ru

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА.
E-mail: tanbell24@mail.ru

Nataly I. Frolova – Cand. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy.
E-mail: taasyaa@mail.ru

Tatiana E. Belokrinitskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Chita State Medical Academy.
E-mail: tanbell24@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2019