

Распространенность и межгенные взаимодействия полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями гемостаза и фолатного обмена, при повторных ранних самопроизвольных выкидышах

Н.И. Фролова[✉], Т.Е. Белокриницкая, Н.Н. Страмбовская, Е.П. Белозерцева
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия
[✉]taasyaa@mail.ru

Аннотация

Цель. Проанализировать частоту встречаемости полиморфизмов и комбинаций генов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-6755G>4G* и оценить их ассоциацию с повторными ранними самопроизвольными выкидышами.

Материалы и методы. В исследование были включены некурящие небеременные женщины раннего фертильного возраста (20–35 лет) без экстрагенитальной патологии и семейного анамнеза тромбозов. Основную группу составили 50 пациенток, имевших в анамнезе от 2 до 5 спонтанных выкидышей в ранние сроки гестации с исключенными известными причинами невынашивания беременности; контрольную группу – 50 женщин, имевших нормальные роды, завершившиеся рождением здорового ребенка, без анамнеза спонтанных выкидышей, преждевременных родов, потери плода, преэклампсии и других акушерских осложнений. Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции. Анализ результатов включал соответствие закону Харди–Вайнберга, χ^2 -тест, показатель V-Крамера, отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки распределения и межгенных взаимодействий выявленных полиморфизмов генов и их аллелей использовали общую (χ^2 -тест, df=2) и мультипликативную (χ^2 -тест, df=1) модели наследования.

Результаты. Выявлен риск повторных выкидышей у носителей гетерозиготных генотипов *PAI-1-5G4G* (72% vs 32%, $p=0,000$; ОШ 5,46, 95% ДИ 2,32–12,87). Гетерозиготный генотип *FII-20210GA* идентифицирован только у пациенток с невынашиванием беременности (4% vs 0%). Комбинации изучаемых полиморфизмов у женщин с невынашиванием регистрировались в 2,4 раза чаще (48% vs 20%; $\chi^2=29,20$, $p=0,000$; сильная связь V-Крамера), что существенно увеличивало риск развития заболевания (ОШ 3,69, 95% ДИ 1,52–8,97). Максимальный риск развития осложнения (ОШ 4,64, 95% ДИ 1,55–3,84) выявлен для сочетания 2 гетерозиготных вариантов минорных аллелей, которые встречались в 3,4 раза чаще у женщин основной группы (34% vs 10%; $\chi^2=8,73$, $p=0,004$; средняя связь V-Крамера). Важным с позиций патогенеза заболевания является факт, что комбинация генотипов *PAI-1-5G4G* и *FV-1691GA* идентифицирована только у пациенток с невынашиванием беременности (2% vs 0%). Нами не выявлено ассоциации сочетания 3 гетерозиготных вариантов минорных аллелей с повторными ранними потерями беременности (14% vs 10%; $\chi^2=0,09$, $p=0,758$; ОШ 1,47, 95% ДИ 0,43–4,97).

Заключение. Установлено синергическое взаимодействие между полиморфными локусами при повторных ранних выкидышах: комбинации 2 гетерозиготных вариантов минорных 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.

Ключевые слова: полиморфизм генов, межгенные взаимодействия, повторные ранние спонтанные выкидыши.

Для цитирования: Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Страмбовская Н.Н., Белозерцева Е.П. Распространенность и межгенные взаимодействия полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями гемостаза и фолатного обмена, при повторных ранних самопроизвольных выкидышах. Гинекология. 2019; 21 (2): 18–22. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190345

Original article

Gene-gene interactions and prevalence of gene polymorphism associated with disorders of hemostasis and folate metabolism in patients with recurrent miscarriage

Nataly I. Frolova[✉], Tatiana E. Belokrinitskaya, Nataliya N. Strambovskaya, Evgeniya P. Belozertseva
Chita State Medical Academy, Chita, Russia
[✉]taasyaa@mail.ru

Abstract

Aim. To assess the association between polymorphisms of *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-6755G>4G* and their combinations in patients with recurrent early pregnancy losses (RPL).

Materials and methods. This study included two groups of women (age range 20–35 years): 50 currently non-pregnant women with a history of 2–5 unexplained recurrent early spontaneous abortion and unknown causes of miscarriages (RPL group), and 50 currently non-pregnant women with a history of having given birth to at least one live baby and without a history of spontaneous abortion, preterm labor, stillbirth, preeclampsia and other pregnancy complications (control group). Gene polymorphisms were detected by the technique of polymerase chain reaction-real time. We have analyzed the frequencies, Hardy-Weinberg equilibrium, V-Kramer test, χ^2 test, odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI). General (χ^2 test, df=2) and multiplicative (χ^2 test, df=1) models of inheritance have been used to assess the presence of gene polymorphisms.

Results. Significant association between heterozygotes genotype *PAI-1-5G4G* (72% vs 32%, $p=0,000$; OR 5.46; 95% CI 2.32–12.87) and RPL was found. Heterozygous genotype *FII-20210GA* was detected only in RPL group (4% vs 0%). Combinations of genetic polymorphisms of *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-6755G>4G* increase the risk of RPL by 2.4 times (56% vs 20%; $\chi^2=29.20$, $p=0,000$; OR 3.69, 95% CI 1.52–8.97; strong V-Kramer association). The combination of two heterozygotes variants of minor alleles was found to be a risk factor for RPL (34% vs 10%; $\chi^2=8.73$, $p=0,004$; OR 4.64, 95% CI 1.55–3.84). Combined *PAI-1-5G4G* + *FVL-1691GA* genotypes was detected only in RPL group of women (2% vs 0%). No significant association between the combination of three heterozygotes variants of minor alleles and RPL.

Conclusion. Our data suggest significant gene-gene interaction of the heterozygotes variants of minor alleles of *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-6755G>4G* polymorphisms in patients with recurrent miscarriage. Combined genotypes *FVL-1691GA/PAI-1-5G4G* can be considered as a genetic molecular predictor of recurrent early pregnancy losses.

Key words: gene polymorphism, gene-gene interactions, recurrent early pregnancy losses.

For citation: Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Strambovskaya N.N., Belozertseva E.P. Gene-gene interactions and prevalence of gene polymorphism associated with disorders of hemostasis and folate metabolism in patients with recurrent miscarriage. Gynecology. 2019; 21 (2): 18–22. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190345

Повторные ранние самопроизвольные выкидыши являются распространенным осложнением беременности, частота которого в мире достигает 5% и не имеет тенденции к снижению, несмотря на совершенствование методов прегравидарной подготовки пациенток и профилактики невынашивания беременности (НВ) [1, 2].

В настоящее время опубликовано огромное количество фундаментальных работ, посвященных патогенезу рецидивирующих потерь в ранние сроки гестации, однако в 40–75% случаев их причина остается полностью не выясненной [1–3].

Доказанными факторами повторных ранних выкидышей считаются анатомический, генетический, иммунный, инфекционный, эндокринный, экологический [1–5]. В последние годы в качестве конфаундеров данного заболевания рассматриваются тромбофилия и нарушения фолатного обмена. По заключению ряда исследователей, полиморфизмы *FVL-1691G>A* (фактор V Лейдена) и *FII-20210G>A* (протромбина) ассоциируются с повышенным риском ранних потерь беременности [5–7]. Полиморфизмы *MTHFR-677C>T* и *MTHFR-1298A>C* связывают с повышенной частотой как ранних, так и поздних выкидышей [8–10].

Известно, что ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1) чрезвычайно важен для реализации репродуктивной функции. Существует мнение, что повышение уровня PAI-1 приводит к потере беременности опосредованно за счет развития тромбозов и воспаления [11]. В метаанализе Н. Chen и соавт. (2015 г.) и исследовании М. Salazar Garcia (2016 г.) показан повышенный риск ранних потерь беременности у носителей генотипа *PAI-1-4G4G*, что авторы объясняют изменениями гормонального, иммунного и метаболического статуса пациенток [12, 13]. На фоне достаточно большого количества публикаций по этому аспекту проблемы сведения современной научной литературы об ассоциации полиморфизма *PAI-1-675-4G>5G* с ранними выкидышами достаточно противоречивы [14–16].

При оценке взаимосвязи генетических полиморфизмов с риском развития заболеваний следует принимать во внимание явление межгенных взаимодействий [17] – возможность взаимодействия неаллельных генов, в результате которых при определенных сочетаниях генетических полиморфизмов могут меняться реализуемые ими эффекты [18]. Таким образом, мультилокусный анализ полиморфизмов генов, влияющих на состояние системы гемостаза и фолатный обмен, может выделить патогенетически значимые комбинации локусов, ассоциированные с повторными ранними потерями беременности.

Цель – проанализировать частоту встречаемости полиморфизмов и комбинаций генов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-675-4G>5G* и оценить их ассоциацию с повторными ранними самопроизвольными выкидышами.

Материалы и методы

В исследование были включены небеременные женщины раннего фертильного возраста (20–35 лет), не имевшие вредных привычек (курение, прием алкоголя или наркотических средств), соматических заболеваний и семейного анамнеза тромбозов и тромбоэмболий, без аномалий развития репродуктивных органов и нарушений менструального цикла. В основную группу вошли 50 пациенток, имевших в анамнезе от 2 до 5 спонтанных выкидышей в ранние сроки гестации (группа НВ). Малая численность данной группы обусловлена строгими критериями отбора: у всех пациенток были исключены антифосфолипидный синдром, генитальные инфекции, общие инфекционные заболевания (в том числе обусловленные TORCH-агентами), аномалии развития и заболевания матки, эндокринные нарушения как причины рецидивирующих ранних потерь беременности [2]. Группу контроля составили 50 женщин, имевших в прошлом нормальные роды, завершившиеся рождением здорового ребенка, без анамнеза спонтанных выкидышей, преждевременных родов, потери

Таблица 1. Общая модель наследования (тест χ^2 , df=2) Table 1. General model of inheritance (test χ^2 , df=2)					
Генотипы	Беременные с невынашиванием* (n=50)	Здоровые беременные* (n=50)	χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
<i>FVL-1691G>A</i>					
GG	0,940	0,980	1,04	0,59	0,32 (0,03–3,18)
GA	0,060	0,020			3,13 (0,31–31,14)
AA	0,000	0,000			1,00 (0,02–51,39)
<i>FII-20210G>A</i>					
GG	0,960	1,000	2,04	0,36	0,19 (0,01–4,10)
GA	0,040	0,000			5,21 (0,24–111,24)
AA	0,000	0,000			1,00 (0,02–51,39)
<i>PAI-1-5G>4G</i>					
5G/5G	0,020	0,220	18,80**	8,0E-5	0,07 (0,01–0,58)
5G/4G	0,720	0,320			5,46** (2,32–12,87)
4G/4G	0,260	0,460			0,41 (0,18–0,96)
<i>MTHFR-677C>T</i>					
CC	0,340	0,440	3,11	0,21	0,66 (0,29–1,47)
CT	0,620	0,460			1,92 (0,86–4,25)
TT	0,040	0,100			0,38 (0,07–2,03)
<i>MTHFR-1298A>C</i>					
AA	0,020	0,220	0,39	0,82	0,79 (0,36–1,72)
AC	0,720	0,320			1,28 (0,58–2,82)
CC	0,260	0,460			1,00 (0,24–4,24)

Здесь и далее в табл. 2: *распределение соответствует закону Харди–Вайнберга; здесь и далее в табл. 3: **различия статистически значимы (p<0,05).
Hereinafter in the table. 2: *distribution corresponds to Hardy-Weinberg Equilibrium; hereinafter in the table. 3: **differences are statistically significant (p<0,05).

плода, преэклампсии/эклампсии и других акушерских осложнений.

Генотипирование для выявления интересующих нас полиморфизмов проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Проба-РАПИД-генетика», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). В качестве метода использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология») с применением комплектов реагентов «КардиоГенетика Тромбофилия», «Генетика метаболизма фолатов» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология»). Генетические исследования выполнены в НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА. Частоты генотипов обследованных пациенток проверяли на соответствие закону Харди–Вайнберга.

Качественные данные представлены в виде числа n и % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе) или десятичной доли единицы (p).

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10. Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t); между долями – по критерию χ^2 . Значения считали статистически достоверными при величине $\chi^2>3,84$, при $p<0,05$. Для оценки распределения заявленных полиморфизмов генов и их аллелей использовали общую (χ^2 -тест, df=2) и мультипликативную (χ^2 -тест, df=1) модели наследования. Силу ассоциативной связи между изучаемыми генетическими полиморфизмами и ранними выкидышами оценивали по величине показателя V-Крамера и отношения шансов (ОШ). Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности p=95%.

Данное исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол №64 от 23.06.2014).

Таблица 2. Мультипликативная модель наследования (χ^2 , df=1)
Table 2. Multiplicative model of inheritance (χ^2 , df=1)

Генотипы/ми- норные ал- лели	Беременные с невынашива- нием* (n=50)	Здоровые бе- ременные* (n=50)	χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
<i>FVL-1691G>A</i>					
G	0,970	0,980	1,02	0,31	0,33 (0,03–3,19)
A	0,030	0,020			3,06 (0,31–29,95)
<i>FII-20210G>A</i>					
G	0,980	1,000	2,02	0,16	0,20 (0,03–3,19)
A	0,020	0,000			5,10 (0,31–29,95)
<i>PAI-1-5G>4G</i>					
5G	0,380	0,380	0,00	1	0,33 (0,56–1,77)
4G	0,620	0,620			3,06 (0,56–1,77)
<i>MTHFR-677C>T</i>					
C	0,650	0,670	0,09	0,77	0,91 (0,51–1,64)
T	0,350	0,330			1,09 (0,61–1,96)
<i>MTHFR-1298A>C</i>					
A	0,690	0,620	0,22	0,64	0,87 (0,47–1,59)
C	0,310	0,280			1,16 (0,63–2,12)

Результаты и обсуждение

Пациентки сравниваемых групп были репрезентативны по возрасту: средний возраст обследованных составил 31,0±3,3 года в группе контроля и 31,3±2,9 года у пациенток с НБ ($p>0,05$).

Распространенность заявленных генетических полиморфизмов мы изучали на основании общей и мультипликативной модели наследования. Распределение частот генотипов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-675-5G>4G* и их аллелей соответствовало закону Харди–Вайнберга (табл. 1, 2).

У женщин обеих исследуемых групп не идентифицированы носители мутантных генотипов *FVL-1691AA* или *FII-20210AA* (см. табл. 1). Гетерозиготный генотип *FVL-1691GA* зарегистрирован в 3 раза чаще у пациенток с НБ (6% vs 2%; $\chi^2=1,04$; $p=0,59$), при этом нами не выявлено статистически значимой ассоциативной связи между этим генотипом и повторными ранними потерями беременности (ОШ=3,13; 95% ДИ 0,31–31,14).

Гетерозиготный генотип *FII-20210GA* обнаружен только в основной группе (4% vs 0%; $\chi^2=2,04$; $p=0,36$), но не продемонстрировал взаимосвязи с НБ (ОШ=5,21; 95% ДИ 0,24–111,24). Все женщины группы контроля (100%) являлись носителями нормального гомозиготного генотипа *FII-20210GG*, в то время как у пациенток с повторными ранними выкидышами в анамнезе 96% имели гомозиготный генотип *FII-20210GG* и 4% – гетерозиготный *FII-20210GA* ($\chi^2=2,04$; $p=0,36$).

Гетерозиготный генотип *PAI-1-5G4G* более часто идентифицировался в группе пациенток с повторными выкидышами по сравнению с группой контроля (72% vs 32%; $\chi^2=18,80$; $p=8,0E-5$); см. табл. 1. Выявлена статистически значимая ассоциация гетерозиготного генотипа *PAI-1-5G4G* и риска повторных ранних выкидышей (ОШ 5,46; 95% ДИ 2,32–12,87). При этом нами не установлено повышенного риска НБ у носительниц мутантного генотипа *PAI-1-4G4G* (ОШ 0,41, 95% ДИ 0,18–0,96).

Нами не обнаружено статистически значимых различий между группами в частоте встречаемости гетерозиготного генотипа *MTHFR-677CT* (62% vs 46%, $p>0,05$ соответственно группы НБ и контроля) и мутантного гомозиготного генотипа *MTHFR-677TT* (4% vs 10%, $p>0,05$). Аналогичные закономерности установлены при анализе распространенности полиморфизма гена *MTHFR-1298A>C*: в сравниваемых группах с одинаковой частотой идентифицированы гетерозиготный генотип *MTHFR-1298AC* (46% vs 40%, $p>0,05$) и мутантный генотип *MTHFR-1298CC* (8% vs 8%, $p>0,05$). Ассоциативной связи генетических полиморфизмов *MTHFR* и риска повторных выкидышей не выявлено (см. табл. 1).

При анализе мультипликативной модели наследования нами не установлено ассоциации минорных аллелей полиморфизмов генов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-675-5G>4G* с риском рецидивирующих ранних потерь беременности.

Исходя из представления, что сочетание нескольких генетических полиморфизмов, являющихся потенциальными предикторами заболевания, увеличивают риск его развития [17–19], на II этапе исследования нами проведен анализ межгенных взаимодействий (табл. 3). Комбинации изучаемых полиморфизмов у женщин с невынашиванием регистрировались в 2,4 раза чаще (48% vs 20%; $\chi^2=29,20$, $p=0,000$; сильная связь V-Крамера), что существенно увеличивало риск развития заболевания (ОШ 3,69, 95% ДИ 1,52–8,97). Максимальный риск развития осложнения (ОШ 4,64, 95% ДИ 1,55–3,84) выявлен для сочетания 2 гетерозиготных вариантов минорных аллелей полиморфизма *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT* или *MTHFR-1298AC* или *FV-1691GA*, которые встречались в 3,4 раза чаще у женщин основной группы (34% vs 10%; $\chi^2=8,73$, $p=0,004$; средняя связь V-Крамера). Наибольшая величина показателя относительного риска обнаружена при сочетании генотипов *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT* (ОШ 5,27; 95% ДИ 1,1–25,7). Важной находкой явилось то, что комбинация генотипов *PAI-1-5G4G* и *FV-1691GA* имела место только у пациенток с рецидивирующими ранними потерями беременности (2% vs 0%).

Дискуссия

Наши результаты в целом подтвердили сведения современной литературы об участии полиморфизмов генов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-675-5G>4G* в патогенезе повторных ранних выкидышей.

Таблица 3. Комбинации генетических полиморфизмов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *PAI-1-5G4G*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C* у пациенток сравниваемых групп
Table 3. Combinations of genetic polymorphisms *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *PAI-1-5G4G*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C* in female patients of the compared groups

Частота и виды комбинации полиморфизмов	Беременные с невынашиванием (n=50)	Здоровые беременные (n=50)	χ^2 , p	Критерий V-Крамера, сила связи	ОШ, 95% ДИ	Стандартная ошибка, ОШ (S)
	abc (%)	abc (%)				
Всего комбинаций	24 (48)	10 (20)	29,20**, 0,000	0,560, сильная связь	3,69**, 1,52–8,97	0,453
Два гетерозиготных варианта минорных аллелей	17 (34)	5 (10)	8,73**, 0,004	0,296, средняя	4,64, 1,55–3,84	0,558
<i>PAI-1-5G4G</i> + <i>MTHFR-677CT</i>	9 (18)	2 (4)	3,68, 0,055	0,224, средняя	5,27**, 1,1–25,7	0,810
<i>PAI-1-5G4G</i> + <i>MTHFR-1298AC</i>	7 (14)	3 (6)	3,07, 0,081	0,200, средняя	2,55, 0,62–10,49	0,722
<i>PAI-1-5G4G</i> + <i>FV-1691GA</i>	1 (2)	0	1,01, 0,315	0,101, слабая		
Три гетерозиготных варианта минорных аллелей	7 (14)	5 (10)	0,09, 0,758	0,062, незначительная	1,47, 0,43–4,97	0,623
<i>PAI-1-5G4G</i> + <i>MTHFR-677CT</i> + <i>MTHFR-1298AC</i>	7 (14)	5 (10)	0,09, 0,758	0,062, незначительная	1,47, 0,43–4,97	0,623

В исследуемой когорте женщин не обнаружено ассоциации мутантных вариантов генотипов *FV-1691G>A* и *FII-20210G>A* с НБ. Более того, полиморфизмы *FV-1691AA* и *FII-20210AA* не идентифицированы ни у представительниц основной группы, ни в группе контроля. Данный факт можно объяснить, во-первых, небольшим объемом нашей выборки, обусловленной строгими критериями включения в исследование; во-вторых, тем, что носительницы генотипов *FV-1691AA* и *FII-20210AA* часто страдают первичным бесплодием [20]. Полученные нами данные совпадают с данными R. Gonçalves и соавт. (2016 г.), которые также не выявили взаимосвязи полиморфизмов генов *FV-1691G>A* и *FII-20210G>A* с рецидивирующими ранними потерями беременности в небольших группах пациенток (137 женщин с двумя и более выкидышами до 12 нед гестации и 100 здоровых) [21].

Установлена статистически значимая ассоциативная связь между гетерозиготным генотипом *PAI-1-5G4G* (ОШ 5,46, 95% ДИ 2,32–12,87) и повышенным риском повторных выкидышей в ранние сроки беременности. Аналогичные закономерности обнаружили другие авторы при исследованиях более многочисленных групп женщин [7, 16].

При оценке частоты встречаемости генотипов *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C* и минорных аллелей заявленных полиморфизмов *MTHFR* мы не выявили их ассоциации с риском повторных ранних потерь беременности. В мета-анализе Y. Сао и соавт. (2013 г.) на основании исследования большой когорты женщин (1061 здоровая, 1163 с НБ), напротив, сделано заключение о наличии взаимосвязи рецидивирующих выкидышей в ранние сроки с носительством генов *MTHFR-677CT*, *MTHFR-677TT* и в то же время продемонстрировано ее отсутствие при гетерозиготном и мутантном вариантах гена *MTHFR-1298A>C* [22]. Мы полностью поддерживаем мнение I. Nowak и соавт. (2017 г.), что для клинической практики важнее определять уровень гомоцистена в плазме и рекомендовать пациентам принимать добавки фолиевой кислоты, а не проходить скрининг на полиморфизм гена *MTHFR-1298A>C* и *MTHFR-677C>T* [23].

Анализ полиморфизмов генов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-675-5G>4G* у пациенток с повторными ранними выкидышами выявил наличие межгенных взаимодействий, повышающих в 2,4 раза риск развития данного осложнения беременности (ОШ 3,69, 95% ДИ 1,52–8,97). Наибольшую патогенетическую значимость имеет комбинация генотипов *PAI-1-5G4G* и *FV-1691GA*, которая имела место только у пациенток группы НБ. При оценке силы связи межгенных взаимодействий исследованных полиморфизмов с рецидивирующими ранними потерями беременности максимальный показатель относительного риска установлен для комбинации полиморфизма *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT* (ОШ 5,27; 95% ДИ 1,1–25,7).

На основании полученных результатов и современных сведений о биологических эффектах, реализуемых изучаемыми полиморфизмами генов, можно заключить, что при сочетании в геноме потенциальных предикторов гипергомоцистеинемии, гиперкоагуляции и снижения активности фибринолиза образуются микротромбы и возникают расстройства микроциркуляции, что приводит к нарушениям плацентации, маточно-плацентарного кровообращения и может быть одной из причин НБ [19, 24].

Заключение

Полученные результаты подтверждают наличие синергического взаимодействия 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: комбинация 2 гетерозиготных вариантов минорных 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.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. Выкидыши в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол) утв. Минздравом России 07.06.2016 №15-4/10/2-2482. М., 2016. [Adamian L.V., Artyumuk N.V., Belokriniiskaia T.E. et al. Vykidysh v rannie sroki beremennosti: diagnostika i taktika vedeniia. Klinicheskie rekomendatsii (protokol) utv. Minzdravom Rossii 07.06.2016 №15-4/10/2-2482. Moscow, 2016 (in Russian).]
2. Recurrent Pregnancy loss. ESHRE Guideline, November 2017.
3. Kaiser J, Branch DW. Recurrent Pregnancy Loss: Generally Accepted Causes and Their Management. Clin Obstet Gynecol 2016; 59 (3): 464–73. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000214
4. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. Postgrad Med J 2015; 91 (1073): 51–62. DOI: 10.1136/postgradmedj-2014-132672
5. Sergi C, Al Jishi T, Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. Arch Gynecol Obstet 2015; 291 (3): 671–9. DOI: 10.1007/s00404-014-3443-x
6. Farahmand K, Totonchi M, Hashemi M et al. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29 (8): 1269–73. DOI: 10.3109/14767058.2015.1044431
7. 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.
8. Al-Achkar W, Wafa A, Ammar S et al. Association of Methylene tetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Gene Polymorphisms With Recurrent Pregnancy Loss in Syrian Women. Reprod Sci 2017; 24 (9): 1275–9. DOI: 10.1177/1933719116682874
9. Chen H, Yang X, Lu M. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2016; 293 (2): 283–90. DOI: 10.1007/s00404-015-3894-8
10. 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. DOI: 10.1007/s00404-015-3944-2
11. 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.
12. Chen H, Nie S, Lu M. Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Am J Reprod Immunol 2015; 73 (4): 292–300. DOI: 10.1111/aji.12321
13. 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. DOI: 10.1111/aji.12516
14. Guan LX, Du XY, Wang JX et al. Association of genetic polymorphisms in plasminogen activator inhibitor-1 gene and 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase gene with recurrent early spontaneous abortion. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi 2005; 22 (3): 330–3.
15. Parveen F, Tuteja M, Agrawal S. Polymorphisms in MTHFR, MTHFD, and PAI-1 and recurrent miscarriage among North Indian women. Arch Gynecol Obstet 2013; 288 (5): 1171–7.
16. Li X, Liu Y, Zhang R et al. Meta-analysis of the association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss. Med Sci Monit 2015; 1051–6. DOI: 10.12659/MSM.892898
17. Moore JH, Gilbert JC, Tsai CT et al. A flexible computational framework for detecting, characterizing, and interpreting statistical patterns of epistasis in genetic studies of human disease susceptibility. J Theoretic Biol 2006; 241: 252–61.
18. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Н-Л, 2009.

- [Baranov V.S. *Geneticheskii pasport – osnova individual'noi i predikativnoi meditsiny. Saint Petersburg: N-L, 2009 (in Russian).*]
19. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Страмбовская Н.Н. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности у молодых здоровых женщин. *Дальневосточный мед. журн.* 2015; 3: 29–30. [Frolova N.I., Belokrinitckaia T.E., Strambovskaia N.N. Molekuliarno-geneticheskie prediktory oslozhenii beremennosti u molodykh zdorovykh zhenshchin. *Dal'nevostochnyi med. zhurn.* 2015; 3: 29–30 (in Russian).]
20. Djurovic J, Stojkovic O, Todorovic J et al. Genetics of suspected thrombophilia in Serbian females with infertility, including three cases, homozygous for FII 20210A or FV 1691A mutations. *Hum Fertil (Camb)* 2017; 20 (2): 132–9. DOI: 10.1080/14647273.2016.1255785
21. Gonçalves RO, Fraga LR, Santos WV et al. Association between the thrombophilic polymorphisms MTHFR C677T, Factor V Leiden, and prothrombin G20210A and recurrent miscarriage in Brazilian women. *Genet Mol Res* 2016; 15 (3). DOI: 10.4238/gmr.15038156
22. Cao Y, Xu J, Zhang Z et al. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Gene* 2013; 514 (2): 105–11. DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.091
23. Nowak I, Bylińska A, Wilczyńska K et al. The methylenetetrahydrofolate reductase c.c.677 C>T and c.c.1298 A>C polymorphisms in reproductive failures: Experience from an RSA and RIF study on a Polish population. *PLoS One* 2017; 12 (10): e0186022. DOI: 10.1371/journal.pone.0186022. eCollection 2017
24. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Рос. журн. детской гематологии и онкологии.* 2015; 1: 36–48. [Momot A.P. Problema trombofilii v klinicheskoi praktike. *Ros. zhurn. detskoi gematologii i onkologii.* 2015; 1: 36–48 (in Russian).]

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>

Страмбовская Наталья Николаевна – канд. мед. наук, доц., зав. лаб. молекулярной генетики НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА.
E-mail: strambovskaia@yandex.ru

Белозерцева Евгения Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА.
E-mail: belevchita@mail.ru

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

Tatiana E. Belokrinitckaya – D. Sci. (Med.), Full Prof., Chita State Medical Academy.
E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>

Nataliya N. Strambovskaia – Cand. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy.
E-mail: strambovskaia@yandex.ru

Evgeniya P. Belozertseva – Cand. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy.
E-mail: belevchita@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.06.2019