

Получена: 19 июля 2019 / Принята: 21 августа 2019 / Опубликовано online: 30 августа 2019

УДК 575.1:618.39-021.3

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гульнара С. Святова¹, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>,

Галина М. Березина¹, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>,

Дамиля Н. Салимбаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-7933-3654>,

Меруерт С. Кирикбаева¹, <http://orcid.org/0000-0003-4265-7548>,

Александра В. Муртазалиева¹, <http://orcid.org/0000-0001-9156-5944>,

Корлан З. Садуакасова², <http://orcid.org/0000-0002-4758-6948>

¹ Акционерное общество «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии»,

² Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова
г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. По данным Практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) привычное невынашивание беременности (далее ПНБ), определяемое как 2 и более потерь беременности до 22-й недели беременности, представляет собой гетерогенное расстройство, затрагивающее до 3% супружеских пар, находящихся в репродуктивном периоде. Несмотря на многочисленные научные исследования возможных причин ПНБ этиология их остается неопределенной примерно в 50% случаев и считаются идиопатическими ПНБ (далее иПНБ), не имеющими объяснимой этиологии. Актуальность, клиническая и генетическая гетерогенность привычного невынашивания беременности, отсутствие единых критериев диагностики, разнообразие этиологических факторов обусловили выбор иПНБ, как предпочтительного объекта для генетических исследований.

Цель. Провести обзор литературы по определению значимых генетических вариантов развития иПНБ.

Стратегия поиска. Поиск научных публикаций осуществляли в поисковых системах: Medline, Web of Science, PubMed, CochraneLibrary, Google Академия, elibrary.ru. Глубина поиска не была ограничена. Определены критерии включения публикаций в обзор литературы – это публикации с полным текстом, на русском и английском языках, со статистически выверенными выводами. Для изучения и анализа значимых генетических вариантов развития иПНБ было выбрано 102 литературных источника.

Результаты: Путем исключения известных клинических, экологических и внешнесредовых факторов риска, растет число доказательств генетической мультифакторной этиологии иПНБ. В представленном обзоре обсуждается вопрос о правомочности выбора именно этих генетических полиморфизмов, основанном на современном понимании физиологии процессов имплантации, которая представляет собой длительный и сложный процесс сбалансированного взаимодействия между матерью и плодом, опосредованным через плаценту. Нарушения этого процесса на всех этапах могут привести к прерыванию беременности, что обусловило наш выбор конкретных полиморфизмов материнского генома, ответственных за нарушения децидуализации и ангиогенез эндометрия, апоптоз, а также провоспалительные процессы.

Выводы: В связи с высокой частотой иПНБ, его значимым вкладом в показатели репродукции и рождаемости, необходимо провести поиск возможных прогностических клинических биомаркеров иПНБ для своевременной диагностики и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, полиморфизм генов, генотип.

Abstract

GENETIC ASPECTS OF THE IDIOPATHIC RECURRENT MISCARRIAGE. LITERATURE REVIEW

Gulnara Svyatova¹, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>,

Galina Berezina¹, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>,

Damilya Salimbayeva¹, <http://orcid.org/0000-0002-7933-3654>,

Meruert Kirikbayeva¹, <http://orcid.org/0000-0003-4265-7548>,

Alexandra Murtazaliyeva¹, <http://orcid.org/0000-0001-9156-5944>,

Korlan Saduakassova², <http://orcid.org/0000-0002-4758-6948>.

¹JSC “Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology”,

²S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Recurrent miscarriage (hereinafter RM) defined as 2 or more pregnancy losses before the 22nd week of pregnancy, is a heterogeneous disorder affecting up to 3% of couples in the reproductive period. Despite numerous scientific studies of the possible causes of RM, their etiology remains uncertain in about 50% of cases and are considered idiopathic RM (hereinafter iRM), which do not have an explainable etiology. The choice of iRM is the preferred object for genetic research because of the relevance, clinical and genetic heterogeneity of recurrent miscarriage, the absence of common diagnostic criteria, the variety of etiological factors determined.

Aim. Conduct a literature review to identify significant genetic variants of the development of iRM.

Research strategy. Search for scientific publications was carried out in search engines: Medline, Web of Science, PubMed, Cochrane Library Google Academy, eLibrary.ru. The depth of the search was not limited. Criteria for inclusion of publications in the literature review are defined as publications with the full text, in Russian and English, with statistically verified conclusions. Exclusion criteria are defined as abstracts, newspaper articles. 56 scientific publications were selected for the study and analysis.

Results. The evidence for the genetic multifactor theory of iRM is growing by eliminating known clinical, ecological and external environmental risk factors. This review discusses the choice of these particular single nucleotide polymorphisms, based on a modern understanding of the physiology of implantation processes, which is a long and complex interaction between the mother and the fetus mediated through the placenta. Violations of this process can lead to abortion at all stages, which determined our choice of specific polymorphisms of the maternal genome, responsible for impaired endometrial decidualization and angiogenesis, apoptosis, as well as pro-inflammatory processes.

Conclusions. It's significant contribution to reproduction and fertility indicators due to the high incidence of iRM, it is necessary to search for possible prognostic clinical biomarkers of iRM for early diagnosis and treatment of the disease.

Keywords: recurrent miscarriage, single nucleotide polymorphism, genotype.

Түйіндеме

ҮЙРЕНШІКТІ ҮКТІЛІКТІ КӨТЕРМЕУДІҢ ИДИОПАТИЯЛЫҚ ТҮРІНІҢ ГЕНЕТИКАЛЫ ҚАСПЕКТІЛЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Гульнара С. Святова¹, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>,

Галина М. Березина¹, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>,

Дамиля Н. Салимбаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-7933-3654>,

Меруерт С. Кирикбаева¹, <http://orcid.org/0000-0003-4265-7548>,

Александра В. Муртазалиева¹, <http://orcid.org/0000-0001-9156-5944>,

Корлан З. Садуакасова², <http://orcid.org/0000-0002-4758-6948>

¹ "Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы" Акционерлік қоғам,

² С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Америкалық репродуктивті медицина қоғамының мәліметі бойынша, жүктіліктің 22-аптасына дейін жүктіліктің 2 және одан да көп жоғалуы ретінде анықталатын жүктілікті көтереалмаушылықтың (бұдан әрі ЖҮК) репродуктивті кезеңіндегі болатын ерлі-зайыптылардың 3% дейін кездесетін гетерогенді бұзылулар болып табылады. ЖҮК ықтимал себептерінің көптеген ғылыми зерттеулеріне қарамастан, олардың этиологиясы шамамен 50% жағдайда белгісіз болып қалады және этиологиясы түсіндірілмеген идиопатиялық ЖҮК (бұдан әрі иЖҮК) деп есептеледі. Дағдылы жүктілікті көтермеудің өзектілігі, клиникалық және генетикалық гетерогенділігі, диагностиканың бірыңғай өлшемдерінің болмауы, этиологиялық факторлардың әртүрлілігі генетикалық зерттеулер үшін қолайлы нысан ретінде иЖҮК-ны таңдауға себепші болды.

Мақсаты. иЖҮК дамуының маңызды генетикалық нұсқаларын анықтау бойынша әдебиетке шолу жүргізу.

Зерттеу әдістері. Әдебиеттерді іздеу: Medline, Web of Science, PubMed, CochraneLibrary Google академиясы, eLibrary.ru. іздеу тереңдігі шектелмеген. Басылымдарды әдебиетті шолуға қосу критерийлері анықталды-бұл толық мәтіні бар, орыс және ағылшын тілдеріндегі, статистикалық түрде тексерілген қорытындылары бар жариялымдар. Шығару критерийлері: абстракт, газет мақалалары. Зерттеу және талдау үшін 56 әдеби көз таңдалды.

Нәтижелер: Белгілі клиникалық, экологиялық және сыртқы ортадағы қауіп факторларын болдырмау арқылы иЖҮК генетикалық мультифакторлық этиологиясы дәлелдемелерінің саны өсуде. Ұсынылған шолуда имплантация процестерінің физиологиясын заманауи түсінуге негізделген осы генетикалық полиморфизмдерді таңдау құқығы туралы мәселе талқыланады, ол плацента арқылы жанама ана мен ұрық арасындағы теңдестірілген өзара іс-қимылдың ұзақ және күрделі процесін білдіреді. Бұл үдерістің бұзылуы барлық кезеңдерде жүктіліктің үзілуіне алып келуі мүмкін, бұл біздің децидуализация мен эндометрияның ангиогенезіне, апоптозға, сондай-ақ қабынуға жауапты аналық геномның нақты полиморфизмдерін таңдауымызға себеп болды.

Қорытынды: иЖҮК-ның жоғары жиілігіне, оның репродукция мен туу көрсеткіштеріне елеулі үлес қосуына байланысты осы ауруды уақтылы диагностикалау мен емдеу үшін иЖҮК-ның болжамды клиникалық биомаркерлерін іздестіруді жүргізу қажет.

Түйін сөздер: үйреншікті жүктілікті аяғына дейін көтермеу, полиморфизм ген, генотип.

Библиографическая ссылка:

Святова Г.С., Березина Г.М., Салимбаева Д.Н., Кирикбаева М.С., Муртазалиева А.В., Садуакасова К.З. Генетические аспекты идиопатической формы привычного невынашивания беременности. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 37-49.

Svyatova G., Berezina G., Salimbayeva D., Kirikbayeva M., Murtazaliyeva A., Saduakasova K. Genetic aspects of the idiopathic recurrent miscarriage. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 37-49.

Святова Г.С., Березина Г.М., Салимбаева Д.Н., Кирикбаева М.С., Муртазалиева А.В., Садуакасова К.З. Үйреншікті үктілікті кәтермеудің идиопатиялық түрінің генетикалы қаспектілері. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 37-49.

Актуальность

Привычное невынашивание беременности (далее ПНБ), ранее строго определяемое как два или более самопроизвольных выкидышей до 22 недель беременности, представляет собой гетерогенное расстройство, затрагивающее до 3% супружеских пар, находящихся в репродуктивном периоде [26,49,70,82]. Многие систематические исследования этиопатогенеза ПНБ убедительно продемонстрировали, что достоверных отличий в группах с 2, 3 и более ранних потерь беременности не обнаружено [49,82], что привело к необходимости изменить терминологию и Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) определил ПНБ, как две или более последовательных потерь беременности [70].

Несмотря на многочисленные научные исследования возможных причин ПНБ, таких как фетальные хромосомные аномалии, инфекционные агенты, неблагоприятные факторы окружающей среды, вредные привычки, анатомические дефекты, тромбофилические нарушения и т.д., этиология ПНБ (до 50% случаев) остается неопределенной [22,26,27,41,64,72,84,101]. Эти случаи ПНБ не имеют объяснимой этиологии и эффективной терапии, требуют глубокого изучения их этиопатогенеза и считаются идиопатическими ПНБ (далее иПНБ).

Исходя из экспериментальных исследований на животных моделях, доказавших генетический вклад в развитие самопроизвольных выкидышей сотен и тысяч генов, было высказано предположение, что до 70% ПНБ у людей можно отнести к генетически обусловленным [31, 38], поэтому изучению и поиску этиологических причин ПНБ в данной группе, включая тромбофилии, уделяется особо пристальное внимание.

Наибольшие успехи в поиске кандидатных генов предрасположенности к мультифакторным заболеваниям связаны с технологией широкомасштабного генотипирования GWAS с использованием сотен тысяч и миллионов SNPs. С развитием современных технологий GWAS, последние версии коммерчески доступных платформ генотипирования позволяют одновременно анализировать более 3 миллионов SNPs во всем геноме в одном эксперименте. Текущие версии коммерческих платформ от Affymetrix и Illumina включают более 900 000 SNP (Global-Wide Human SNP Array 6.0) и 4,3 миллиона SNP (HumanOmni5-Quad BeadChip), соответственно. Недавно выпущенная

глобальная платформа, названная Affymetrix Axiom Genome-Wide ASI 1 Array, имеет набор зондов для SNPs (включая редкие и распространенные варианты), которые оптимизированы для азиатских групп населения. Эти платформы открывают новый подход для исследователей для проведения GWAS с сотнями тысяч SNPs, позволяющих идентифицировать кандидатные генетические локусы мультифакторных заболеваний [37,54,57,95].

Первый GWAS анализ был проведен японской группой (RIKEN) в 2002 году с использованием 92,788 генов SNP, который идентифицировал ген лимфотоксина- α как кандидатный ген инфаркта миокарда [85]. С 2002 года количество опубликованных GWAS ассоциаций ежегодно увеличивалось, достигнув 12,551 публикаций в National Human Genome Research Institute (NHGRI Catalog GWAS) [15].

Основой проведенных исследований генетических ассоциаций по поиску генетических маркеров ПНБ, явились исследования генов-кандидатов на основе гипотез возможных этиологических причин спонтанных выкидышей [22,26,41,64,72]. Наиболее полно описаны гены, связанные с развивающейся иммунотолерантностью и воспалением, а также с изменениями метаболизма матери и коагуляции крови. Исследованы полиморфизмы почти 90 различных генов, большинство из которых показали отрицательную связь с развитием иПНБ, некоторые значимые полиморфизмы не были подтверждены или показали противоречивые результаты в последующих репликативных исследованиях в других популяциях [37,54,57].

Путем исключения известных клинических, экологических и внешнесредовых факторов риска, растет число доказательств генетической мультифакторной этиологии ПНБ. По мнению ряда авторов ПНБ следует рассматривать как мультифакторное заболевание, результат совместного действия функционально ослабленных аллелей генов на фоне неблагоприятных внешних средовых и внутренних факторов [14,17,28,32,52, 54,63,68,74,87].

Цель: провести обзор литературы по определению значимых генетических вариантов развития иПНБ.

Стратегия поиска. Поиск научных публикаций по представленной теме проводился в базах данных доказательной медицины (Medline, Web of Science, PubMed, CochraneLibrary), в электронных научных библиотеках (Google Академия, e-Library, сайты периодических медицинских изданий стран СНГ) и

электронных библиотек диссертаций (dissercat.com, medical-diss.com и пр.), который позволил выявить около 1000 литературных источников. Поскольку отбор публикаций был ограничен рассмотрением проблемы генетических биомаркеров свертывающей и сердечно-сосудистой систем развития ПНБ, было выбрано 102 публикации. Глубина поиска 30 лет.

Результаты

Гены свертывания крови и сердечно-сосудистой системы (MTHFR (rs1801133 и rs1801131), MTRR (rs1801394), MTR (rs1805087), FII (rs1799963), FV (rs6025), FGB (rs4220), ITGB3 (rs5918), PLANH1 (rs7242), ACE (rs4340), AGTR1 (rs5186), GPLa (rs1126643) eNOS3 (rs1799983) в генезе ПНБ.

Беременность – это приобретенное физиологическое гиперкоагуляционное состояние, при котором успешный исход для плода зависит от адекватного плацентарного кровообращения [77]. Известно, что при неосложненном течении беременности развивается физиологическая адаптация в системе гемостаза, которая характеризуется поэтапным усилением общего коагуляционного потенциала крови за счет повышения активности и количественного содержания большинства факторов свертывания крови в 1,5-2,5 раза и снижением активности фибринолитической системы [3]. Различные нарушения плацентарного кровоснабжения и гиперкоагуляция могут приводить к ряду гестационных осложнений, включая невынашивание беременности [71,75,77,78].

По литературным данным тромбофилия вносит значительный вклад в предрасположенность к ПНБ [75,32,68] за счет тромбоцитоза, повышения агрегация тромбоцитов и уровня активности факторов свертывания крови, а также за счет избытка фибринолитических ингибиторов [53]. Наиболее значимыми для повышения генетического риска тромбофилии в генезе ПНБ являются мутации FV, фактора Leiden (G1691A), ген протромбина FII, G20210A. варианты генотипов MTHFR C667T, кодирующих фермент метилентетрагидрофолатредуктазу с низкой активностью [30,45,73,82,92] и ингибитор тканевого активатора плазминогена I типа PAI-1 4G/5G [19,98].

Тем не менее, при иПНБ данные ассоциации могут не наблюдаться, что требует дальнейшего изучения новых предрасполагающих факторов, в том числе других генов свертывания крови и сердечно-сосудистой системы [17,82,92].

Однако многочисленные данные, связывающие эти гены с развитием иПНБ, весьма противоречивы [17,50,52,53,55,68,82].

В таблице 1 представлены рассматриваемые гены с указанием идентификатора (SNP Identifier), расположение полиморфизма на хромосоме, физическое расстояние в спаренных основаниях (base-pairposition - bp), название полиморфизма.

Таблица 1.

Генетические характеристики полиморфизмов генов свертывающей и сердечно-сосудистой системы.

GENE	CHR	SNP Identifier	POSITION	POLYMORPHISM
MTHFR	1 (1p36.3)	rs1801133	11854476	C677T
MTHFR	1 (1p36.3)	rs1801131	11856378	A1298C
MTRR	1 (1p15.3-15.2)	rs1801394	7870973	A66G
MTR	1 (1q43)	rs1805087	237048500	A2756G
FII	11 (11p11-q12)	rs1799963	46761055	G20210A
FV	1 (1q23)	rs6025	169519049	A506G
FGB	4 (4q 32.1)	rs4220	155491759	G455A
ITGB3	17 (17q 21.31)	rs5918	47283364	Leu33Pro
PLANH1	7 (7q 21.3-22)	rs7242	100781445	5G/4G
AGTR1	3 (3q 24)	rs5186	148742201	A1166C
ACE	17 (17q23)	rs4340	61565892	I/D
GPLa	5 (5q 11.2)	rs1126643	52347369	C807T
eNOS3	7 (7q35-36)	rs1799983	46761055	Glu298Asp

Примечание:

GENE – название гена;

CHR – положение на хромосоме;

SNP - rs-идентификатор полиморфизма (SNPIdentifier);

POSITION - расположение полиморфизма на хромосоме (base-pairposition – bp);

POLYMORPHISM – вид полиморфизма

Мутация гена FV (фактор V) или Лейденская приводит к развитию нечувствительности V фактора свертываемости крови к расщеплению активированным протеином C, нарушению деградации фактора Va свертываемости крови, что сопровождается усилением образования тромбина [46,79].

Мутантный фактор V уменьшает кофакторную активность в системе нейтрализации VIIIa фактора

свертываемости крови активированным протеином C. Это приводит к возникновению состояния, которое называется резистентностью к активированному протеину C [83], что активирует протромбин и вызывает состояние гиперкоагуляции с образованием тромбов, что способствует развитию венозных тромбозомболических осложнений при беременности [18,19,98].

Отмечаются различия по тромболитическому эффекту между гетерозиготными и гомозиготными носителями Лейденской мутации, так при гетерозиготном носительстве Лейденской мутации риск развития тромбоза и тромболитических осложнений повышается в 7 раз, при гомозиготном носительстве – в 80 раз [69]. Ретроспективные исследования показали, что при сочетании Лейденской мутации с другими мутациями или неблагоприятными полиморфизмами в генах, влияющих на тромбофилию, риск развития ПНБ возрастает (OR=14.3) в сравнении с носительством только одной Лейденской мутации [79].

Носительство Лейденской мутации повышает вероятность развития целого ряда заболеваний и осложнений беременности: выкидыш на ранних сроках (риск повышается в 3 раза), отставания развития плода, позднего токсикоза (гестоза), фетоплацентарной недостаточности; артериальных тромбозов, инфаркта миокарда и инсульта. [79,7,44,76].

Гетерозиготное носительство Лейденской мутации обнаруживается в общей популяции в европейских странах от 1 до 15%, наиболее часто в популяциях Швеции, Дании, среди представителей белой расы США – 3-5%, более редко от 0 до 4,5% - в азиатских странах и крайне редко встречаются в африканских странах [79, 42, 65]. Как показали проведенные нами исследования, частота встречаемости гетерозиготного носительства Лейденской мутации в казахской популяции составляет 1,5% [2,10,62]. Показано, что гетерозиготное носительство Лейденской мутации в казахской популяции повышает риск ПНБ в 3,7 раза [1,89], развитие тромбоза легочной артерии в 5,6 раз [2,10,62].

Как показали многочисленные научные исследования, наряду с Лейденской мутацией значительный вклад в развитие ПНБ вносит мутация гена протромбина FII (фактор II) — полиморфизм 20210G>A, которая приводит к сверхпродукции протромбина и усилению свертывания крови. Нуклеотидная замена при мутации 20210A в гене FII затрагивает участок гена, ответственный за стабильность матричной РНК (мРНК) и эффективность ее трансляции, механизм патологического действия аллеля «FII 20210A», по всей видимости, связан с повышением базального уровня синтезирующегося фактора II свертывающей системы крови у носителей мутации [82,92].

Ряд исследований обнаружили ассоциацию носительства Лейденской мутации и мутации 20210A в гене FII с развитием ПНБ, в том числе с риском идиопатической формы ПНБ [4,9,39,55,73,79,92,97]. Аналогичные исследования в популяции Северной Италии не подтвердили генетический вклад Лейденской мутации в развитие иПНБ [55,73], что предполагает влияние этнических различий популяционных частот данных генов.

Значительное число проведенных исследований по генетической компоненте иПНБ посвящено носительству неблагоприятных полиморфизмов генов фолатного обмена [5,9,13,25,36,61]. Из многочисленных частых полиморфизмов наиболее изученными являются С677Т и А12098С полиморфизмы в гене

МТНFR. Носительство миссенс – мутации С677Т в гомозиготном состоянии до 70% снижает функцию фермента МТНFR, что приводит к накоплению гомоцистеина в крови, угнетает синтез тромбомодулина, снижает активность антитромбина III и эндогенного гепарина и активирует выработку тромбоксана А2. Эти изменения являются причиной микротромбообразования и нарушения микроциркуляции, что в свою очередь играет существенную роль в патологии спиральных артерий и развитии венозных тромбозов при беременности [5,9,13,25,36,61].

Многочисленные исследования и данные проведенных мета-анализов подтверждают связь развития ПНБ и иПНБ с гипергомоцистеинемией, вызванной носительством неблагоприятных полиморфизмов С677Т и А12098С гена МТНFR [25,36,61,65,99].

Показано, что гомозиготный генотип 677Т/Т повышает риск развития иПНБ в 4-10 раз, а совместное носительство неблагоприятных генотипов 677Т и 1298С гена МТНFR повышает риск ПНБ и иПНБ в 2,7 раз (OR=2.764) [5,9,13,25,36,61]. Однако многочисленные данные, связывающие эти генотипы с развитием иПНБ, весьма противоречивы. В ряде популяций не было отмечено статистически значимой ассоциации неблагоприятных генотипов 677Т и 1298С гена МТНFR с развитием иПНБ [39,99], что вероятно связано с их высокими популяционными частотами. Так, по данным Hubert Wolski с соавторами (2017) [39], частота гетерозиготного носительства полиморфизма С677Т гена МТНFR при ПНБ составляла 42,24%, в контроле практически не отличалась - 41,00%. Аналогичные результаты получены в популяции Северной Италии в группе с иПНБ [55], что отражает высокую популяционную частоту этих полиморфизмов и необходимость формирования больших выборок в этнически однородных популяциях.

Согласно некоторым данным, большое значение при невынашивании беременности имеет не только материнский генотип, но и генотип плода [68]. Так, при исследовании абортного материала показано значительное повышение риска выкидыша в 14 раз при наличии у эмбриона неблагоприятных аллелей гена МТНFR 677Т и 1298С в гомозиготном или гетерозиготном состоянии

Несмотря на противоречивые результаты Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины [8] рекомендует включать обязательное молекулярно-генетическое скрининговое исследование генов свертывающей системы крови (фактор V Leiden, мутации гена протромбина и метилентетрагидрофолатредуктазы) при обследовании супружеских пар с ПНБ.

В качестве кандидатного гена предрасположенности к иПНБ рассматривается полиморфизм 5G/4G) гена PAI-1 (PLANH1), который является центральным компонентом фибринолитической системы [4,16,53] и ингибирует активность активатора плазминогена тканевого типа (tPA) и активатора плазминогена типа урокиназы (u-PA). Сверхэкспрессия PAI-1 и нарушенный фибринолиз могут приводить к недостаточной инвазии

трофобластов при имплантации, что повышает риск иПНБ [4,16,53].

Так ряд проведенных исследований показал высокую частоту носительства генотипа 4G/4G гена PAI-1 у женщин с ПНБ [29,84,91,92]. Исследование в сербской популяции на 112 женщинах с невынашиванием беременности в анамнезе показало, что гомозиготное носительство аллеля 4G гена PAI-1 повышает риск невынашивания [29].

Данная ассоциация с развитием иПНБ подтверждается не всеми исследователями [17]. По данным мета-анализа Su Mei-Tsz, 2011 [87], на выборке 1545 женщин с иПНБ и 960 женщин контроля, генотип 4G/5G гена PAI-1 достоверно не связан с повышенным риском невынашивания беременности (суммарный OR=1.44 (0.97-2.14)) в европейских популяциях.

Противоречивые результаты получены по изучению генетического вклада полиморфизма G455A (rs4220) гена FGB – фибриноген (I фактор свертывания крови) в иПНБ, который кодирует β - полипептидную цепь белка фибриногена и под действием фермента тромбина способен превращаться в фибрин и образовывать тромбы [93,94,100]

Гомозиготное носительство аллеля - 455A гена FGB приводит к увеличению содержания фибриногена в крови и повышает вероятность образования тромбов [48,68]. По данным Leander с соавторами (2002) [48], гетерозиготными носителями аллеля - 455A гена FGB являются около 20% популяции, которые имеют повышенный уровень фибриногена на 7-10%, чем гомозиготные носители аллеля - 455G гена FGB.

По данным Макацария А.Д. (2013) [6], 20% дисфибриногемии проявляют себя тромбозами, следствием которых является невынашивание беременности, что также согласуется с рядом работ, где показана ассоциация полиморфизма G455A гена FGB с риском ПНБ [68]. Так Torabi с соавторами (2012) [91] описал достоверные различия у 100 женщин с ПНБ и 100 женщин контроля при гетерозиготном или гомозиготном носительстве полиморфизма -455G/A гена FGB (OR: 5.213, 95% CI for OR: 1.970–13.798), что согласуется с другими исследованиями [40, 34, 91, 90].

Наряду с этим, исследования Manal G. Al-Astal с соавторами (2014) [53] в палестинской популяции у 102 женщин с ПНБ и 97 женщинах контроля не обнаружили достоверных ассоциаций полиморфизма -455G / A гена FGB с ПНБ (OR=0.85 (0.52-1.41), p=0,53).

Полиморфизм T1565C гена ITGB3 описывается рядом авторов, как фактор риска развития ПНБ [9,33,47]. В результате замены тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 1565 гена ITGB3 (rs5918) аминокислота лейцин замещается на пролин в позиции 59 (Leu33Pro), что приводит к изменениям биохимических свойств белка GPIIIa, которые в свою очередь запускают повышенную свертываемость крови и склеивание тромбоцитов. У носителей аллеля С в гетеро- и гомозиготном состоянии гена ITGB3 наблюдается склонность тромбоцитов к агрегации, что может содействовать увеличению риска закупоривания сосудов тромбом, приводящего к нарушениям гестационного процесса в виду тромбоза плаценты, а

также нарушению погружения эмбриона в слизистую оболочку матки. [4].

Исследование Lambrinouadaki с соавторами (2010) [47] выявили достоверный генетический вклад данного полиморфизма в этиологию спонтанного выкидыша (p=0,027), что нашло подтверждение в исследованиях Goncharova с соавторами (2013) у русских, проживающих в Сибири [33]. Однако в иранской популяции не выявлено достоверной ассоциации полиморфизма T1565C гена ITGB3 с иПНБ (OR=1.23 и OR=0.7566 соответственно) [21].

Среди этиопатогенетических факторов риска ПНБ рассматривается роль полиморфизма C807T гена GPIa, который является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену, фактору Виллебранда, фибронектину и ламинину. Повышенная экспрессия гликопротеина GPIa увеличивает скорость адгезии тромбоцитов, повышает тромбообразование и нарушает процессы имплантации, что отмечается рядом исследователей [96].

Одним из значимых полиморфизмов гена GPIa является замена цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 807 (C807T, rs1126643). Повышенная экспрессия рецепторов GPIa/IIa на поверхности клетки обнаружена на поверхности тромбоцитов у гомозигот по аллелю Т, в то время как у гомозигот по аллелю С наблюдалось снижение экспрессии. Наличие аллеля Т ассоциируется с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, что может являться фактором риска тромбофилии [20].

Литературные данные по ассоциации C807T гена GPIa с ПНБ противоречивы. По данным Nikolaos Vlachadis с соавторами (2017) [96] в греческой популяции у 220 женщин с ПНБ и 60 женщинах контроля выявлены достоверные корреляции полиморфизма C807T гена GPIa и ПНБ, так носительство в гомозиготном состоянии аллеля -807T гена GPIa повышало риск ПНБ (OR = 3.36, 95%CI: 1.85-6.11, p<0.001). В иранской популяции у 50 женщин с ПНБ носительство гомозиготного генотипа 807TT гена GPIa было достоверно выше в группе с ПНБ и OR составил 3.791 (95% CI 1.4547-3.2454; P=0.00) [56]. Однако на выборке 89 женщин с ПНБ также в иранской популяции ассоциация полиморфизма 807T/C гена GPIa с ПНБ достоверно не подтверждена (OR = 1.225 (0.590–2.544)) [102].

Ведущее место среди этиопатогенетических факторов риска ПНБ принадлежит эндотелиальной дисфункции, как в материнском организме, так и в плацентарном комплексе и в артериях пуповины [3,37]. Эндотелий синтезирует вещества, участвующие в свертывании крови, фибринолизе, регуляции тонуса сосудов и т.д. [11,12]. Ряд исследований посвящен изучению ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы – ACE, AGTR1 и eNOS с ПНБ [28,37,86].

Ангиотензин превращающий фермент (ACE) поддерживает равновесие между факторами вазоконстрикции и вазодилатации, регулирует сосудистой тонус, играет ключевую роль в выравнивании гомеостаза [35], катализирует расщепление неактивного ангиотензина I до активного ангиотензина II. Ряд мета-анализов подтвердили

ассоциацию полиморфизма I/D гена ACE с ПНБ [28,35] за счет опосредованного влияния на фибринолиз путем повышения концентрации PAI-1, что неблагоприятно влияет на формирование плаценты и инвазию трофобластов.

Buchholz T. с соавторами (2003) [23], выявил достоверные различия по частоте генотипа D/D гена ACE между женщинами с ПНБ и группой контроля. По данным мета-анализа *Mei-Tsz Su* с соавторами (2013) [59] при исследовании 1275 женщин с ПНБ и 2049 женщин здорового контроля описана ассоциация полиморфизма I/D гена ACE с ПНБ [суммарный OR (95%CI) =1.29 (1.02-1.62)], что подтверждено также мета-анализом *Chen Yang* с соавторами (2012) на выборке 1264 женщин с ПНБ и 845 женщин контроля [24] (суммарный OR = 1.61 (95% CI: 1.10-2.36, I² =59.0%). Следует отметить, что отдельно в азиатских популяциях OR был выше и составил 1.97 (95% CI: 1.31-2.98, I² = 44.4%). Статистически значимые различия были описаны также в индийской популяции при исследовании 464 женщин с ПНБ (наличие генотипа DD гена ACE ассоциировано с ПНБ (OR=2.82) [88], что нашло подтверждение в исследованиях *Parisa Mazigi* с соавторами (2017) в иранской популяции в группе 50 женщин с ПНБ (OR=1.9910; 95% CI: 1.2070-3.2842; P=0.00) [66].

Однако, несмотря на важную роль гена ACE в предрасположенности к ПНБ, ассоциации данных генов с иПНБ недостаточно изучены [59] и требуют дальнейшего изучения.

Рецептор ангиотензина 1 является компонентом ренин-ангиотензиновой системы, предшественником ангиотензина-2 и кодируется геном *AGTR1*. Наиболее значимым полиморфизмом гена *AGTR1* является – A1166C, который ассоциирован с функциональной активностью ангиотензиногена. Наличие аллеля C гена *AGTR1* приводит к повышению экспрессии гена и образованию большего количества рецепторов и как следствие повышению артериального давления. Имеются немногочисленные публикации, которые обнаружили достоверную ассоциацию rs5186 полиморфизма гена *AGTR1* с иПНБ [35,60], которая не была подтверждена репликативными исследованиями в других этнических популяциях [81].

По данным *Heidari* с соавторами (2017) [35], при исследовании 202 женщин с иПНБ и 210 женщин контроля в иранской популяции обнаружена ассоциация полиморфизма A/C (rs5186) гена *AGTR1* с иПНБ (OR=1.99, 95% CI=1.22-3.07). Также частота аллеля C гена *AGTR1* была достоверно выше в группе женщин с ПНБ, чем в контроле (p=0,003). Полученные результаты в иранской популяции позволяют предположить наличие ассоциации аллеля C гена *AGTR1* с повышенным риском ПНБ и иПНБ, что требует дальнейшего подтверждения в других популяциях.

В качестве потенциального фактора предрасположенности к ПНБ и иПНБ, рассматривается оксид азота (NO), выработка которого кодируется геном *eNOS3*. [37,81]. Оксид азота играет важную роль в ангиогенезе, контроле тонуса сосудов и антитромботическом эффекте в период имплантации, что способствует поддержанию благоприятного течения

беременности.

Ряд работ показали наличие ассоциации полиморфизма 894 G>T гена *eNOS3* с ПНБ и иПНБ. По данным *Luo L.* с соавторами (2013) [51], при исследовании 340 женщин с иПНБ полиморфизм 894G>T гена *eNOS* был достоверно ассоциирован с иПНБ (p=0.016, OR=1.625). Аналогичные результаты получены при репликативном генотипировании в других этнических популяциях, ассоциация +894 G / T SNP полиморфизма гена *eNOS3* с ПНБ и иПНБ подтверждена метаанализами [37,81].

Также по данным *Parveel F.* с соавторами (2011) [67] обнаружено, что гетерозиготный генотип GT присутствовал у 21,0% женщин с ПНБ с индийской популяции по сравнению с 7,3% у женщин контроля, причем разница была статистически значимой как в доминантной (TT + GT против GG), так и в аддитивных моделях (GT против GG) анализа (p < 0,0001).

Наряду с этим опубликованы результаты популяционных исследований, которые не выявили достоверных ассоциаций полиморфизма 894G>T гена *eNOS* с иПНБ [68]. По данным *Iman Seyhon1* с соавторами (2014) [80], в иранской популяции достоверных ассоциаций полиморфизма полиморфизм 894G>T гена *eNOS* с ПНБ не выявлено.

Выводы.

Обобщая литературные данные по генам свертывающей и сердечно-сосудистой системы (MTHFR (rs1801133, C677T), MTHFR (rs1801131, A1298C), MTRR (rs1801394, A66G), MTR (rs1805087, A2756G), FII (rs1799963, G20210A), FV (rs6025, A506G), FGB (rs4220, G455A), ITGB3 (rs5918, Leu33Pro), PLANH1 (rs7242, 5G/4G), ACE (rs4340 FV, I/D), AGTR1 (rs5186, A1166C), GPLa (rs1126643, C807T), *eNOS3* (rs1799983, Glu298Asp)) в генезе иПНБ следует отметить, что противоречивость полученных результатов обусловлена рядом объективных причин: отсутствием четких определений иПНБ, сложностью рекрутинга и небольшим размером выборок; отсутствием репликативных исследований в этнически однородных популяциях [22,26,27, 41,84].

Таким образом, иПНБ – это стрессовое состояние для супружеской пары, которая не может получить информацию о причине произошедших выкидышей и, соответственно, лишается эффективной этиопатогенетической терапии. В связи с высокой частотой иПНБ, его значимым вкладом в показатели репродукции и рождаемости, генетической обусловленностью и отсутствием достоверных данных о генетических маркерах, которые позволили бы прогнозировать развитие иПНБ, необходимо провести репликативное исследование в этнически однородной популяции казахов с четкими критериями рекрутинга и выбора этиопатогенетических полиморфизмов иПНБ.

Конфликт интересов: конфликт интересов не заявляется.

Работа выполнена в рамках 49019/ПЦФ-МЗСР-ОТ-18

Литература:

1. *Аимбетова А.Р.* Прогнозирование и профилактика неразвивающейся беременности 1

триместра: дис. ... д-ра мед. наук. Алматы, 2010. 228 с.

2. *Алиев М.А., Алиев М.А., Баймаханов Б.Б., Святова Г.С., и др.* Тромбоэмболия легочной артерии (этиопатогенез, диагностика, лечение и профилактика) / Роль генетических нарушений в возникновении венозных тромбозов и тромбоэмболий легочной артерии, Алматы, 2007. Глава 3.13. С. 100-113.

3. *Беспалова О.Н.* Генетика невынашивания беременности. // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Том LVI. Выпуск 1. С. 81-92.

4. *Киселева А.Н., Бутина Е.В., Зайцева Г.А.* Ассоциация полиморфизма генов F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR с нарушениями репродуктивной функции у женщин. // Вятский медицинский вестник. 2017. № 2. С. 54-59.

5. *Любич Н.И., Бобоев К.Т.* Изучение роли полиморфизма генов свёртывающей системы в возникновении преждевременных родов у женщин узбекской популяции. // Медицинская генетика. 2015. Глава 14(5). С. 37-41.

6. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Немировский В.Б.* Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе // Бюллетень СО РАМН. 2013. Том 33(6). С. 99-109.

7. *Мамаев А.Н.* Клиническая апробация новых способов диагностики нарушений гемостаза, обусловленных патологией в системе физиологических антикоагулянтов: дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 2006. 246 с.

8. Материалы 64-го Ежегодного конгресса Американского Общества Репродуктивной Медицины (ASRM) // Акушерство, гинекология, репродукция. Оржин. 2009. Том 5. 124 с.

9. *Машкина Е.В., Коваленко К.А., Гутникова Л.В., Деревянчук Е.Г., Шкурат Т.П.* Ассоциация полиморфных вариантов генов фолатного цикла и интегринов с невынашиванием беременности // Медицинская Генетика. 2013. Том 12. Том 1. С. 40-45.

10. *Миербекоев Е.М., Святова Г.С., Еспенбетов Е., Березина Г.М.* Генетический вклад полиморфизмов генов в развитие тромботических осложнений у хирургических больных // Сборник материалов Том XVIII Международной научной конференции «Здоровье семьи-XXI век». 2014. С. 101-103. (ISBN 978-5-4367-0118-9, UDC 61).

11. *Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э.* Эндотелиальная функция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика. // Методические рекомендации. 2003. 32 с.

12. *Петрищева Н.Н.* Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Изд-во СПб ГМУ, 2003. 184 с.

13. *Третьякова Т.Б., Демченко Н.С., Рукосуев Н.Е.* Полиморфизм генов фолатного цикла у женщин Уральского региона в норме и с привычным невынашиванием беременности. // Медицинская генетика. 2017. Том 16(5). С. 42-47.

14. *Чуманова О.В., Пасман М.Н., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л.* Оценка роли полиморфизма генов системы гемостаза и генов, отвечающих за формирование дисфункции эндотелия, в развитии гестационных осложнений // Медицинская генетика. 2017. Том 5. С. 48-51.

15. [Электронный ресурс] National Human Genome Research Institute (NHGRI Catalog GWAS) www.genome.gov. (14.05.2019).

16. *Amela Jusic, Devleta Balić, Aldijana Avdić, Maja Pođanin, Adem Balić* He association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women // Medicinski Glasnik. 2018. Volume 15. Number 2. doi: 10.17392/948-18

17. *Arias-Sosa L.A., Acosta I.D., Lucena-Quevedo E., Moreno-Ortiz H., Esteban-Pérez C., Forero-Castro M.* Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss. // Journal Assisted Reproduction and Genetics. 2018. Vol. 35. N 3. P. 355-366.

18. *Barlik M., Seremak-Mrozikiewicz A., Kraśnik W., Drews K.* The 20210G>A and 19911A>G polymorphisms of prothrombin gene and recurrent miscarriages. // Ginekologia Polska Journal. 2013. Vol. 84(10). P. 830-834.

19. *Barlik, M., Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K.* Correlation between factor VII and PAI-1 genetic variants and recurrent miscarriage. // Ginekologia Polska Journal. 2016. Vol. 87(7). P. 504-509. doi: 10.5603/GP.2016.0034.

20. *Benze G., Heinrich J., Schulte H.* Association of the GPIa C807T and GPIIb/IIIa PIA1/A2 polymorphisms with premature myocardial infarction in men // European Heart Journal. 2002. Vol. 23(4). P. 325-30.

21. *Bigdeli R., Younesi M. R., Panahnejad E., Asgary V., Heidarzadeh S., Mazaheri H., Aligoudarzi S.L.* Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population. // Systems Biology Reproductive Medicine. 2018. Vol.64. N 4. P. 274-282. doi: 10.1080/19396368.2018.1456576.

22. *Branch D.W., Gibson M., Silver R.M.* Clinical practice. Recurrent miscarriage. // The New England Journal of Medicine. 2010. Vol. 363. P. 1740-1747.

23. *Buchholz T., Lohse P., Rogenhofer N.* Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages. // Human Reproduction. 2003. Vol. 18. P. 2473-2477.

24. *Chen Y., Wu F., Li J.* Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (I/D) polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2012. Vol. 29. P. 1167–1173.
25. *Choi Y., Kim J. O., Shim S. H., Lee Y., Kim J. H.* Genetic Variation of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Thymidylate Synthase (TS) Genes Is Associated with Idiopathic Recurrent Implantation Failure. // *PLOS One*. 2016. Vol. 11. N 8. doi:10.1371/journal.pone.0160884.
26. *Christiansen O.B., Mathiesen O., Lauritsen J.G.* Idiopathic recurrent spontaneous abortion. / Evidence of a familial predisposition. // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1990. Vol. 69. P. 597–601.
27. *Clifford K., Rai R., Watson H., Regan L.* An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases // *Human Reproduction*. 1994. Vol. 9. P. 1328–1332.
28. *Daher S., Mattar R., Gueuvoghlian-Silva B.Y.* Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2012. Vol. 67. P.341-347.
29. *Đorđević V., Gvozdenov M., Pruner I., Kovač M., Tomić B.1., Stanković M.* The prevalence of pai-1 4g/5g polymorphism in women with fetal loss – first data for a serbian population // *Journal Medical of Biochemistry*. 2014. Vol. 33. N. 2. P.203-207. DOI: 10.2478/jomb-2013-0040
30. *Dudding T.E., Attia J.* The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis // *Thrombosis and Haemostasis*. 2004. Vol. 91. P. 700-711.
31. *Eichler E.E., Flint J., Gibson G., Kong A.* Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease // *Nature Reviews Genetics*. 2010. Vol.11. N.6. P. 446-450.
32. *Gu S.L., Joon C.P., Jeong H.R.* Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women // *Obstetrics and Gynecology Science*. 2016. Vol. 59. P. 379-387.
33. *Goncharova I., Babushkina O., Minaycheva L., Markova V., Kulisha E., Salakhovb R., Makeeva O., Puzyreva V.* Prevalence of Alleles of Polymorphic Variants Leu33Pro and Leu66Arg Gene ITGB3 among Inhabitants of Siberia // *Russian Journal of Genetics*. 2013. Vol. 49. P. 877-880.
34. *Goodman C.S., Coulam C.B., Jeyendran R.S., Acosta V.A., Roumen R.* Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2006. Vol. 56. P. 230–236.
35. *Heidari M.M., Sheikholeslami M., Yavari M., Khatami M., Seyedhassani S.M.* The association of renin-angiotensinogen system genes polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss // *Human Fertility (Cambridge)*. 2017. Vol. 23. P. 1-7. doi: 10.1080/14647273.2017.1388545.
36. *Hekmatdoost A., Vahid F., Yari Z. Sadeghi M., Eini-Zinab H.* Methyltetrahydrofolate vs Folic Acid Supplementation in Idiopathic Recurrent Miscarriage with Respect to Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphisms: A Randomized Controlled Trial. // *PLOS One*. 2015. Vol. 10. N 12: e0143569. doi: 10.1371/journal.pone.0143569
37. *Hirschhorn J.N., Gajdos Z.K.* Genome-wide association studies: results from the first few years and potential implications for clinical medicine. // *Annual review of medicine*. 2011. Vol.62. N1. P. 11–24.
38. *Holly B., Danny J.* Schust Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. // *Reviews in obstetrics and gynecology*. 2009. Vol. 2. N 2. P. 76-83.
39. *Hubert Wolski, Magdalena Barlik, Krzysztof Drews, Andrzej Klejewski, Grażyna Kurzawińska et.al.* Contribution of inherited thrombophilia to recurrent miscarriage in the Polish population // *Ginekologia Polska Journal*. 2017. Vol.88. N7. P. 385-392. DOI: 10.5603/GP. a2017.0072 Pubmed: 28819944
40. *Jeddi-Tehrani M., Torabi R., Zamani A. H.,* Analysis of plasminogen activator inhibitor-1, integrin beta3, beta fibrinogen, and methylenetetrahydrofolate reductase poly morphisms in Iranian women with recurrent pregnancy loss. // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2011. Vol. 66. P. 149–56.
41. *Jivraj S., Anstie B., Cheong Y.C.* Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study // *Human Reproduction*. 2001. Vol. 16. P. 102–106.
42. *Kamali M., Hantoushzadeh S., Borna S.* Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis // *Iranian Biomedical Journal*. 2018. Vol. 22.N.2. P. 78-89.
43. *Kashif S., Kashif M.A., Saeed A.* The association of factor V leiden mutation with recurrent pregnancy loss // *Journal Of Pakistan Medical Association*. 2015. Vol.65. N11. P. 1169-1172. PMID: 26564286
44. *Kovacheva K., Ivanov P., Konova E.* Genetic thrombophilic defects (Factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T) in women with recurrent fetal loss // *Akush Ginekol (Sofia)*. 2007. Vol. 46(7). P. 10-16.
45. *Kovalevsky G., Gracia C.R., Berlin J.* Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis // *Arch. Intern. Med*. 2004. Vol. 164. P. 558-563.

46. *Kutteh W.H., Triplett D.A.* Thrombophilias and recurrent pregnancy loss // Seminar in Reproductive Medicine. 2006. Vol. 24. N1. P. 54-66.
47. *Lambrinouadaki I., Armeni E., Kaparos G.J., Christodoulakos G.E., Sergentanis T.N., Alexandrou A., Creatsa M., Kouskouni E.* The frequency of early, spontaneous miscarriage associated with the leu33pro polymorphism of Glycoprotein IIIa: a pilot study // Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2010. Vol. 50. N5. P. 485-90.
48. *Leander R., Wiman B., Hallqvist J., Falk G., De Faire U.* The G-455A polymorphism of the fibrinogen Bb-gene relates to plasma fibrinogen in male cases, but does not interact with environmental factors in causing myocardial infarction in either men or women // Journal of Internal Medicine. 2002. Vol. 252. P. 332-341
49. *Lee H.H., Hong S.H., Shin S.J., Ko J.J., Oh D., Kim N.K.* Association study of vascular endothelial growth factor polymorphisms with the risk of recurrent spontaneous abortion // Fertility and Sterility. 2010. Vol.93. P. 1244–1247.
50. *López-Jiménez J.J., Porras-Dorantes Á., Juárez-Vázquez C.I., García-Ortiz J.E., Fuentes-Chávez C.A., Lara-Navarro I.J., Jaloma-Cruz A.R.* Molecular thrombophilic profile in Mexican patients with idiopathic recurrent pregnancy loss // Genetics and Molecular Research. 2016. Vol. 15. N 4. doi: 10.4238/gmr.15048728.
51. *Luo L., Li D. H., Wei S. G., Zhang H. B., Li S. B., Zhao J.* Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene associated with recurrent miscarriage // Genetics Molecular Research. 2013. Vol.12. N. 3. P.3879-86. doi: 10.4238/2013.September.23.6.
52. *Magdoud K., Granados Herbein V., Messaoudi S., Hizem S., Bouafia N., Almawi W. Y., Mahjoub1 T., Touraine R.* Genetic variation in TGFB1 gene and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss // Molecular Human Reproduction. 2013. Vol.19. No.7. P. 438–443.
53. *Manal G., Al-Astal, Fadel A.* Beta-fibrinogen (-455 G/A) and Integrin beta-3 (PLA1/A2) polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Gaza strip-Palestine // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2014. Vol. 3. N.1. P. 134-138.
54. *Manning A.K.* A genome-wide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycemic traits and insulin resistance // Nature genetics. 2012. Vol. 44. P. 659–669.
55. *Maristella D'Uva, Pierpaolo Di Micco, Ida Strina, Antonio Ranieri, Carlo Alviggi* Etiology of hypercoagulable state in women with recurrent fetal loss without other causes of miscarriage from Southern Italy: new clinical target for antithrombotic therapy // Biologics. 2008. Vol. 2. N. 4. P. 897–902. PMID: PMC2727898 PMID: 19707467
56. *Maziri P., Asaadi Tehrani G., Mirzaahmadi S.* Relationship between GPIa (807C/T) and GPIIIa (PLA1/PLA2) gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion in women in Tehran Province // Scientific Journal of Iran Blood Transfus Organ. 2016. Vol. 13. N. 2. P. 138-145.
57. *McCarthy M.I., Hirschhorn J.N.* Genome-wide association studies: past, present and future // Human molecular genetics. 2008. P. 100–101.
58. *Mc Namee K., Dawood F., Farquharson R.G.* Thrombophilia and early pregnancy loss. // Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2012. Vol. 26. P. 91–102.
59. *Mei-Tsz Su, Sheng-Hsiang Lin, Yi-Chi Chen* Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss. A systematic review and meta-analysis // Thrombosis and Haemostasis. 2013. P. 109.
60. *Mohammad Mehdi Heidari, Mozghan Sheikholeslami, Mahdieh Yavari, Mehri Khatami, Seyed Mohammad Seyedhassani* The association of renin-angiotensinogen system genes polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss // Human Fertility. 2019. Vol. 22. Issue 3. P. 164-170. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1388545>
61. *Mtiraoui N., Zammiti W., Ghazouani L.* Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses // Reproduction. 2006 Vol.131. N.2. P. 395-401. PMID:16452733. DOI:10.1530/rep.1.00815
62. *Myerbekov Y.M., Svyatova G.S., Espenbetov E.B., Berezina G.M.* The genetic factors of venous thrombosis predisposing in Kazakh population // 2 International conference "Personalized medicine and global health". 2015. P. 32-33.
63. *Ocak Z., Özlü T., Ozyurt O.* Association of recurrent pregnancy loss with chromosomal abnormalities and hereditary thrombophilias // African Health Sciences. 2013. Vol 13. Issue 2. P. 447-452.
64. *Ogasawara M., Aoki K., Okada S.* Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages // Fertility Sterility. 2000. Vol. 73. P. 300–304.
65. *Ozdemir O., Yenicesu G. I., Silan F., Köksal B., Atik S., Ozen F., Göl M., Cetin A.* Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2012. Vol. 16. P. 279-286.
66. *Parisa Maziri, Golnaz Asaadi Tehrani, Fereshteh Bahrami Hidagi, Masoumeh, Sedigheh Asadi* Association between Thrombophilic Gene

Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss in Iranian Women // Iranian Journal of Neonatology. 2017. Vol. 8. N. 4. P. 13-19.

67. *Parveen F., Faridi R.M., Alam S., Agrawal S.* Genetic analysis of eNOS gene polymorphisms in association with recurrent miscarriage among North Indian women // Reproductive Bio Medicine Online. 2011. Vol. 23. P. 124–131.

68. *Pereza N.* Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion // Fertility and Sterility. 2017. Vol. 107. N. 1. P. 150-159.

69. *Pihusch R.* Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester // American Journal of Reproductive Immunology. 2001. Vol. 46. P. 124-131.

70. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion // Fertility and Sterility. 2013. Vol. 99. No. 1. P. 63 <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert>.

71. *Preston F.E., Rosendaal F.R., Walker I.D.* Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia // The Lancet. 1996. Vol. 348. P. 913–6.

72. *Rai R.* Recurrent miscarriage // The Lancet. 2006. Vol. 368. P. 601–611.

73. *Rodger M.A., Betancourt M.T.* The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // PLOS Med. 2010. Vol. 7. N.6. e1000292. doi: 10.1371/journal.pmed.1000292.

74. *Rull K., Nagirnaja L., Laan M.* Genetics of recurrent miscarriage: challenges, current knowledge, future directions // Frontiers in Genetics. 2012. Vol. 3. P. 34.

75. *Salafia C.M., Minior V.K., Pezzullo J.C.* Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1995. Vol. 173. P. 1049–1057.

76. *Samama M.M., Dahl O.E., Quinlan D.J.* Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool // Haematologica. 2003. Vol. 88. P. 1410-1421.

77. *Sarah A B., Catherine N.* Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link // British Journal of Haematology. 2012. Vol. 157 (5). P. 529-42.

78. *Sarig G., Johnny S.Y., Hoffman R.* Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage // Fertility and Sterility. 2002. Vol. 77. P. 342-347.

79. *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 // Archives Gynecology and Obstetrics. 2015. Vol.1. N. 3. P. 671-679. doi: 10.1007/s00404-014-3443-x.

80. *Seyhon I., Mohammadi P., Kaki A., Mazdapour M.* Evaluation of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism in Iranian women with recurrent spontaneous abortions // Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences. 2014. Vol. 4 (S3). P. 1194-1198.

81. *Shi X. Xie Y. Jia* Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis // ClinGen. 2017. Vol. 91. P. 265–284.

82. *Silver R.M., Zhao Y., Spong C.Y.* Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications // Obstetrics and Gynecology. 2010. Vol. 115. P. 14-20.

83. *Simonidesova M., Simko J., Holoman K.* Defects of genes encoding inhibitors of coagulation and their application in early miscarriage aetiology // Bratislava Lek Listy. 2014. Vol. 115. N. 11. P. 730-735.

84. *Stirrat G.M.* Recurrent miscarriage // The Lancet. 1990. Vol. 336. P. 673–675.

85. *Sugiura-Ogasawara, Kawashima Y. Al* The first genome-wide association study identifying new susceptibility loci for obstetric antiphospholipid syndrome // Research Gate. 2017. Vol.62.N.9. P. 831-838. DOI: 10.1038/jhg.

86. *Sun L., Lv H., Wei W.* Angiotensin-converting enzyme D/I and plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphisms are associated with increased risk of spontaneous abortions in polycystic ovarian syndrome // Journal Endocrinological Investigation. 2010. Vol. 33. P. 77–82.

87. *Su M.T., Lin S.H., Chen Y.C.* Genetic association studies of angiogenesis- and vasoconstriction-related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis // Human Reproduction Update. 2011. Vol. 17. P. 803–812.

88. *Srinivas R., Apurva S., Srilekha A. Deepika* G2 and Deepika MLN2* the insertion/deletion (I/D) polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene and recurrent pregnancy loss // International Journal of Recent Scientific Research 2018. Vol. 9. P. 26769-26772.

89. *Svyatova G., Berezina G., Aimbetova A., Salimbaeva D.* Genetic basis of recurrent miscarriage in Kazakh population // European Journal of Human Genetics. 2013. Vol. 21, Suppl.2. J19.82.

90. *Ticconi C., Mancinelli F., Gravina P., Federici G., Piccione E., Bernardini S.* Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage //

Gynecologic and Obstetric Investigation. 2011. Vol. 71 (3). P. 198-201.

91. Torabi R., Zarei S., Zeraati H., Zamani A., Akhondi M., Hadavi R., Shiraz E., Jeddi-Tehrani M. Combination of Thrombophilic Gene Polymorphisms as a Cause of Increased the Risk of Recurrent Pregnancy Loss // Journal of Reproduction and Infertility. 2012. Vol. 13. P. 89-94.

92. Toth B., Vocke F., Rogenhofer N. Paternal thrombophilic gene mutations are not associated with recurrent miscarriage // American Journal Reproductive Immunology. 2008. Vol. 60. P. 325-332.

93. Van Goor M.P., Mez-Garcı E.B.G., Leebeek F.W.G., Brouwers G.J., Koudstaal P.J., Dippel D. The 2148 C/T fibrinogen gene polymorphism and fibrinogen levels in ischaemic stroke: a case-control study // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2005. Vol. 76. P. 121-123.

94. Van't Hooft F.M. Two Common, Functional Polymorphisms in the Promoter Region of the β -Fibrinogen Gene Contribute to Regulation of Plasma Fibrinogen Concentration // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1999. Vol. 19. P. 3063-3070.

95. Visscher P.M., Brown M.A., McCarthy M.I. Five years of GWAS discovery // American Journal of Human Genetics. 2012. Vol. 90. P. 7-24.

96. Vlachadis N., Tsamadias V., Vrachnis N., Georgios Kaparo, Vitoratos N., Kouskouni E. Genetic heterogeneity of platelet glycoproteins Ia and IIIa and the risk of spontaneous miscarriages // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2017. Vol. 30. N.11. P. 1309-1313.

97. Wolf C.E., Haubelt H., Pauer H.U. Recurrent pregnancy loss and its relation to FV Leiden, FII G20210A and polymorphisms of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor // Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis. 2003. Vol. 33. P. 134-137.

98. Wolski H., Barlik H, Drews K. Contribution of inherited thrombophilia to recurrent miscarriage in the Polish population // Ginekology Polsky Journal. 2017. Vol. 88(7). P. 385-392. doi: 10.5603/GP.a2017.0072.

99. Wolski H., Kurzawinska G., Drews K., Barlik M., Kadziolka P., Malewski Z., Mikolajaska-Ptas P., Bylewski M., Seremak-Mrozikiewicz A. MTHFR genetic polymorphism and the risk of intrauterine fetal death in Polish women // Ginekology Polska. 2019. Vol.90. N. 2. P.76-81. doi: 10.5603/GP.2019.0013. PMID: 30860273 DOI: 10.5603/GP.2019.0013

100. Wypasek E., Stepien E., Kot M., Plicner D., Kapelak B., Sadowski J., Undas A. Fibrinogen Beta-Chain – C148T Polymorphism is Associated with Increased Fibrinogen, C-Reactive Protein, and Interleukin-6 in Patients Undergoing Coronary Artery

Bypass Grafting // Inflammation. 2012. Vol. 35. P. 429-435.

101. Zhang H.K., Luo F.W., Geng Q., Li J., Liu Q.Z., Chen W.B. Analysis of fetal chromosomal karyotype and etiology in 252 cases of early spontaneous abortion // Zhonghua Yi Xue Yi. Cbuan Xue Za Zhi. 2011. Vol. 28. P.575-578.

102. Zonouzi A.P., Chaparzadeh N., Ghorbian S. The association between thrombophilic gene mutations and recurrent pregnancy loss // Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2013. Vol. 30. P. 1353-1359.

References:

1. Aimbetova A.R. *Prognozirovaniye i profilaktika nerazvivayushcheyssya beremennosti 1 trimestra* [Prediction and prevention of non-developing pregnancy 1 trimester]: dis. ... d-ra med. nauk. Almaty, 2010. 228 p. [in Russian]

2. Aliev M.A., Aliev M.A., Baymakhanov B.B., Svyatova G.S., i dr. *Tromboemboliya legochnoy arterii (etiopatogenez, diagnostika, lechenie i profilaktika). Rol' geneticheskikh narusheniy v vozniknovenii venoznykh trombozov i tromboembolii legochnoy arterii* [Pulmonary thromboembolism (etiopathogenesis, diagnosis, treatment and prevention). The role of genetic disorders in the occurrence of venous thrombosis and pulmonary thromboembolism], Almaty, 2007. Glava 3.13. pp. 100-113. [in Russian]

3. Bepalova O.N. *Genetika nevnashivaniya beremennosti. [Genetics of miscarriage]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases] 2007. Tom LVI. Vypusk 1. p. 81. [in Russian]

4. Kiseleva A.N., Butina E.V., Zaytseva G.A. *Assotsiatsiya polimorfizma genov F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR s narusheniyami reproduktivnoy funktsii u zhenshchin. [Association of gene polymorphisms F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR with impaired reproductive function in women]. Vyatskiy meditsinskiy vestnik* [Vyatka Medical Bulletin] 2017. № 2. S. 54. [in Russian]

5. Lyubchich N.I., Boboev K.T. *Izuchenie roli polimorfizma genov svertyvayushchey sistemy v vozniknovenii prezhevremennykh rodov u zhenshchin uzbekskoy populyatsii. [Study of the role of coagulation system gene polymorphism in the occurrence of preterm birth in women of the Uzbek population.] Meditsinskaya genetika* [Medical genetics] 2015. Glava 14(5). pp. 37-41. [in Russian]

6. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Nemirovskiy V.B. *Tromboprofilaktika u beremennykh s trombofiliey i trombozami v anamneze* [A history of thromboprophylaxis in pregnant women

with thrombophilia and thrombosis]. *Byulleten' SO RAMN*. 2013. Tom 33(6). pp. 99-109. [in Russian]

7. Mamaev A.N. *Klinicheskaya aprobatsiya novykh sposobov diagnostiki narusheniy gemostaza, obuslovlennykh patologiy v sisteme fiziologicheskikh antikoagulyantov* [Clinical testing of new methods for the diagnosis of hemostatic disorders due to pathology in the system of physiological anticoagulants]: dis. ... d-ra. med. nauk. Barnaul, 2006. 246 s. [in Russian]

8. Materialy 64-go *Ezhegodnogo kongressa Amerikanskogo Obshchestva Reproduktivnoy Meditsiny (ASRM)* [Materials of the 64th Annual Congress of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM)]. Akusherstvo, ginekologiya, reproduksiya. Orzhin. [Obstetrics, gynecology, reproduction. Orzhin.] 2009. Tom 5 pp. 124. [in Russian]

9. Mashkina E.V., Kovalenko K.A., Gutnikova L.V., Derevyanchuk E.G., Shkurat T.P. Assotsiatsiya polimorfnykh variantov genov folatnogo tsikla i integrinov s nevnashivaniem beremennosti. [Association of polymorphic variants of folate cycle genes and integrins with miscarriage]. *Meditsinskaya Genetika* [Medical Genetics]. 2013. Tom 12. Tom 1. pp. 40-45. [in Russian]

10. Mierbekov E.M., Svyatova G.S., Espenbetov E., Berezina G.M. Geneticheskiy vklad polimorfizmov genov v razvitie tromboticheskikh oslozhneniy u khirurgicheskikh bol'nykh [The genetic contribution of gene polymorphisms to the development of thrombotic complications in surgical patients]. *Sbornik materialov Tom XVIII Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii «Zdorov'e sem'i-XXI vek»* [Collection of materials Volume XVIII International Scientific Conference "Family Health-XXI Century"]. 2014. pp. 101-103. (ISBN 978-5-4367-0118-9, UDC 61). [in Russian]

11. Mozgovaya E.V., Malysheva O.V., Ivashchenko T.E. Endotelial'naya funktsiya pri gestoze. Patogenez, geneticheskaya predispozitsionnost', diagnostika i profilaktika. [Endothelial function in gestosis. Pathogenesis, genetic predisposition, diagnosis and prevention]. *Metodicheskie rekomendatsii* [Guidelines] 2003. p. 32. [in Russian]

12. Petrishcheva N.N. *Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya* [Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction] Izd-vo SPb GMU. 2003. p. 184. [in Russian]

13. Tret'yakova T.B., Demchenko N.S., Rukosuev N.E. Polimorfizm genov folatnogo tsikla u zhenshin Ural'skogo regiona v norme i s privychnym nevnashivaniem beremennosti [Polymorphism of folate cycle genes in women of the Ural region is normal and with habitual miscarriage]. *Meditsinskaya genetika* [Medical genetics] 2017. Tom 16(5). Pp.42-47. [in Russian]

14. Chumanova O.V., Pasman M.N., Voronina E.N., Filipenko M.L. Otsenka roli polimorfizma genov sistemy gemostaza i genov, otvechayushchikh za formirovanie disfunktsii endoteliya, v razvitii gestatsionnykh oslozhneniy [Evaluation of the role of polymorphism of hemostasis system genes and genes responsible for the formation of endothelial dysfunction in the development of gestational complications]. *Meditsinskaya genetika* [Medical Genetics] 2017. Tom 5. S. 48-51. [in Russian]

15. [Elektronnyy resurs] Natsional'nyy issledovatel'skiy institut genoma cheloveka (katalog NHGRI GWAS) [National Human Genome Research Institute (NHGRI Catalog GWAS)] www.genome.gov. (14.05.2019)

Контактная информация:

Березина Галина Михайловна - д.б.н., доцент, Республиканская медико-генетическая консультация АО «НЦАГиП»,

Почтовый адрес: A25D6G4 Республика Казахстан, г. Алматы, Проспект Достык 125.

Телефон: +7 (727) 300-45-62,

E-mail: respmgk@mail.ru