



© О. Н. Беспалова

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ГЕНЕТИКА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

■ Развитие генетики человека привело к пониманию того, что в основе всех заболеваний как наследственной, так и мультифакториальной природы, в том числе и патологии репродуктивной системы, важная роль принадлежит генетическим факторам. Обзор суммирует собственные и литературные данные, касающиеся вклада наследственной компоненты — генетического полиморфизма — в развитие такого распространенного нарушения репродукции, как невынашивание беременности.

■ **Ключевые слова:** невынашивание беременности (НБ); привычное невынашивание беременности (ПНБ); гены

Несмотря на достижения современной медицины, проблема невынашивания беременности (НБ) не потеряла своей актуальности.

НБ рассматривается как универсальный, интегрированный ответ женского организма на любое неблагополучие в состоянии здоровья беременной, плода, окружающей среды и многих других факторов [12].

Частота НБ находится в пределах от 10 до 25 %, примерно половину из этого числа составляют преждевременные роды. В I триместре частота НБ достигает 50–70 %, во II триместре — 18–20 %, в III триместре — 7–30 %. Максимальное число самопроизвольных аборт (81,1 %) отмечается в I триместре, причем 38 % из них в первые 7–8 недель. Ранний аборт (4–5 недель), на долю которого приходится 8 % всех беременностей, часто остается нераспознанным [19]. Ведущую роль в этиологии ранних самопроизвольных выкидышей занимают числовые хромосомные aberrации [38].

НБ в III триместре является причиной более 50 % мертворождений, 70–80 % ранней неонатальной смертности, 60–70 % детской смертности.

В структуре НБ около 25 % составляет привычный выкидыш [21]. Согласно отечественным авторам, привычное невынашивание беременности (ПНБ) ранних сроков — это наличие двух и более спонтанных выкидышей до 16 недель [14, 19], некоторые зарубежные клиницисты до сих пор относят этот термин к трехкратному самопроизвольному прерыванию беременности до 12-й недели [68].

Причины НБ весьма многообразны (рис. 1). Среди них одни являются предрасполагающими, а другие — разрешающими. Первые ведут к прерыванию беременности, вызывая изменения со стороны плодного яйца, вторые — нарушают связь плодного яйца с материнским организмом.

Существует много классификаций НБ. Наиболее полной остается на сегодняшний день классификация причин НБ, предложенная Беккером в 1969 году и дополненная в 2002 году Н. Г. Кошелевой, О. Н. Аржановой и др. (рис. 1) [3, 14].

Причины гибели зародышей в ранние сроки различны. До сегодняшнего дня ряд авторов считают самопроизвольный выкидыш раннего срока эволюционным механизмом элиминации неполноценного потомства [68].

Одной из ведущих причин НБ ранних сроков является генетический фактор. На протяжении последних 40–50 лет понятие генетических причин НБ ранних сроков включало в себя только наличие хромосомных аномалий (количественных и/или структурных нарушений кариотипа) как у супругов с выкидышами в анамнезе, так и у абортусов. На современном этапе развития генетики широко применяются новые высокотехнологичные



Рис. 1. Этиология невынашивания беременности

молекулярные методы диагностики, и понятие «генетика невынашивания беременности» расширило свои границы.

НБ может быть обусловлено хромосомными аномалиями, генными мутациями и наследственной предрасположенностью [5, 6] (рис. 2).

Хромосомные аномалии

Большинство хромосомных нарушений наследственно не обусловлены и возникают *de novo* в гаметах родителей или на ранних стадиях деления зиготы. До 95 % хромосомных и геномных мутаций приводят к прерыванию беременности на разных сроках.

Хромосомные аберрации у зародышей человека могут возникать под действием самых разнообразных химических (мутагены), физических (облучение, температурный шок) и биологических (перезревание гамет, вирусные инфекции) факторов. Повреждающие факторы могут иметь экзогенное (большинство мутагенов любой этиологии) либо эндогенное происхождение, главным образом, вследствие ошибок метаболизма, нарушений функций генов дезактивации токсических метаболитов (свободные радикалы, перекисные соединения и другие) или генов репарации ДНК, под влиянием стресса или нарушений гормонального гомеостаза. Среди экзогенных факторов рассматривают курение (активное и пассивное), различные химические и лекарственные препараты. Среди факторов эндогенной природы в первую очередь выделяют аутоиммунный тиреоидит и сахарный диабет.

На основании масштабных цитогенетических исследований абортного материала в 60–80-х годах XX века было установлено, что, чем меньше срок беременности, тем выше частота хромосомных нарушений у плода [38]. Хромосомные аномалии обнаруживаются у 50 % абортусов в I триместре беременности, у 25–30 % плодов,

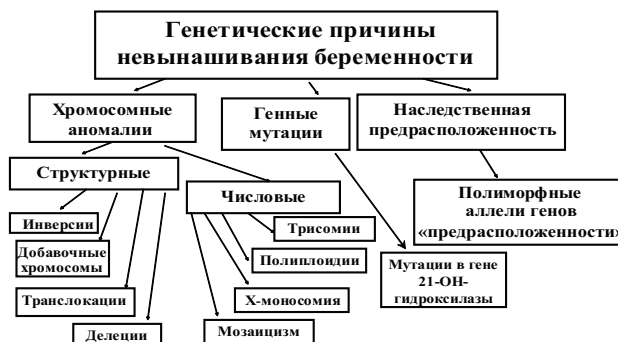


Рис. 2. Генетические причины невынашивания беременности

погибших до 18 недель, и у 7 % — после 20-й недели. К моменту рождения общая частота спонтанных хромосомных аномалий находится в пределах 0,5–0,9 %.

При цитогенетическом исследовании самопроизвольных выкидышей выявляют различные варианты хромосомных аномалий. У 49,8 % ранних абортусов встречаются полные трисомии аутосом, у 23,7 % — X-моносомия и у 17,4 % — полиплоидии (в основном триплоидия) [88]. Почти каждый 10-й спонтанный абортус является триплоидным.

В многочисленных исследованиях за последние полвека было установлено, что у супругов частота хромосомных аномалий, ведущих к спонтанным абортам, колеблется от 1,3 до 22,7 %. По данным иностранных и отечественных авторов, при проведении цитогенетического анализа у супружеских пар с привычными выкидышами в анамнезе частота хромосомных аномалий составляет 3–8 % [40]. Частота хромосомных аберраций у супругов с ПНБ ранних сроков в Северо-Западном регионе России составила 14,3 % [5]. Носителем хромосомной перестройки в 75 % случаев были женщины. При цитогенетическом исследовании кариотипов супругов с самопроизвольными выкидышами ранних сроков в анамнезе выявляют транслокации, инверсии, добавочные хромосомы, мозаицизм и другие.

Риск спонтанного аборта в семьях носителей сбалансированных хромосомных перестроек намного выше риска рождения ребенка с пороками развития и в зависимости от характера перестройки находится в пределах 13–40 %. Семейные хромосомные перестройки — причина аномалий кариотипа у 8,7 % плодов. Среди супружеских пар с повторными самопроизвольными выкидышами достоверно чаще встречаются носители хромосом с полиморфизмом гетерохроматиновых районов [19, 21].

При наличии хромосомных аберраций у супругов беременность, осложненная угрозой пре-

рывания, несмотря на проводимую комплексную терапию, в 80 % заканчивается самопроизвольным выкидышем в I триместре [18].

Наследственная предрасположенность

НБ можно рассматривать как мультифакториальное заболевание — результат действия функционально ослабленных вариантов (аллелей) множества генов на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов. Относительная роль каждого генетического и средового фактора различна в каждом конкретном случае [6].

Мультифакториальные болезни детерминируются целой группой генов. Обычно это варианты нормальных генов (аллелей), которые при неблагоприятных условиях окружающей среды могут способствовать развитию заболевания. Это, так называемые, гены «предрасположенности» [2]. Генетический анализ мультифакториальной патологии основан на изучении полиморфизма генов и до сих пор остается трудной задачей [8].

Следует отметить, что наследственная предрасположенность к любой акушерской патологии (НБ, гестозу, плацентарной недостаточности) не подразумевает под собой передачу потомству данной патологии как таковой, но предполагает передачу соответствующих аллелей генов «предрасположенности», определяющих высокую вероятность развития этого заболевания.

Взаимосвязь между генетическими вариантами и функциями организма привлекает внимание многих исследователей, так как позволяет более точно определять клиническое значение каждого конкретного полиморфизма.

В течение последних 5–7 лет изучен аллельный полиморфизм более 40 генов, относящихся к геномной сети НБ, т. е. в определенных условиях предрасполагающих к возникновению и развитию НБ (табл. 1). Условно все данные гены были объединены нами в VII групп (рис. 3).

Группа I. Гены II фазы детоксикации

Исследования последних лет показали, что восприимчивость организма к вредным воздействиям окружающей среды зависит от активности ферментов системы детоксикации ксенобиотиков. При наличии ослабленных вариантов таких генов риск возникновения некоторых заболеваний репродуктивной системы (эндометриоза, НБ, гестоза, плацентарной недостаточности и др.) увеличивается [2, 7, 17, 22].

Группа генов II фазы детоксикации представлена суперсемейством глутатион-S-трансфераз (GST), которые катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами N, C, S, O и отвечают за конъюгацию сульфгидрильных групп с молекулами ксенобиотиков. Глутатион-

опосредованная детоксикация играет ключевую роль в обезвреживании продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и пероксидов ДНК, в восстановлении органических гидроперекисей в спирты и изомеризации некоторых стероидов и простагландинов. Известно, что интенсификация ПОЛ, связанная с полиморфизмом системы детоксикации, оказывает токсическое действие на биомембраны клеток. Показано также, что дисбаланс в системе ПОЛ — антиоксидантная система (АОС) может быть обусловлен снижением концентрации в крови стероидных гормонов, что также существенно в патогенезе НБ.

Известно, что GST, характерные представители ферментов фазы II детоксикации, присутствуют в самых разных тканях и начинают экспрессироваться еще в эмбриональном периоде развития [95]. Полиморфизм генов, контролирующих их синтез, может приводить к повышению или снижению активности соответствующих ферментов и, таким образом, быть причиной дисбаланса между ферментами I и II фаз [59] (табл. 1). Логично предполагать, что следствием такого дисбаланса может быть накопление в организме матери, отца и плода различных токсинов, приводящих к угрозе прерывания беременности на ранних сроках.

Впервые в 1996 году A. Hirvonen et al. [99] была показана ассоциация функционально ослабленных аллелей генов *GSTM1* и *NAT1* с привычной потерей плода на ранних сроках, сходные данные были получены и другими исследователями [55, 77]. Однако в работе шведских авторов [79] не было обнаружено какой-либо связи функционально ослабленных аллелей гена *GSTP1* с риском ПНБ.

С 1999 по 2007 год нами исследован полиморфизм трех генов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* у 264 супружеских пар с НБ в анамнезе. Была установлена достоверная ассоциация ПНБ с наличием функционально ослабленных аллелей трех генов II фазы детоксикации *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* [7, 17].



Рис. 3. Группы генов, полиморфизм которых ассоциирован с риском невынашивания беременности

Таблица 1

Характеристика полиморфизма генов, ассоциированного с риском НБ

Ген	Локус	Белковый продукт	Полиморфизм/Мутация
Группа I. Гены II фазы детоксикации			
<i>GSTM1</i>	1q13	Глутатион-S-трансфераза M1	GSTM10/0
<i>GSTT1</i>	22q11.23	Глутатион-S-трансфераза T1	GSTT10/0
<i>GSTP1</i>	11q13	Глутатион-S-трансфераза P1	Ile105Val
Группа II. Гены метаболизма фолиевой кислоты и витамина B ₁₂			
<i>MTHFR</i>	1p36.3	Метилентетрагидрофолатредуктаза	C677T(A-V) A1298C
<i>MTRR</i>	5p15.3-15.2	Метионинсинтетазаредуктаза	A66G
<i>MTR</i>	1q43	Метионинсинтетаза	A2756G
<i>TC</i>	22q12.2	Транскобаламинсинтетаза	Pro259Arg C776G
Группа III. Гены факторов свертывания крови			
<i>β-фибриноген</i>	4q28	β-фибриноген	G455A
<i>PTM</i>	11p11-q12	Протромбин	G20210A
<i>FV</i>	1q23	Фактор V	G1691A (точечная мутация)
<i>FXII</i>	5q33-qter	Фактор XII	C46T
Группа IV. Гены дисфункции эндотелия			
<i>eNOS</i>	7q35-36	Эндотелиальная нитроксидсинтетаза	Glu298Asp (миссенс мутация)
<i>PAI-1</i>	7q 21.3-22	Ингибитор тканевого активатора плазминогена тип 1	4G/5G в –695 положении промоторной области гена
<i>PLAT</i>	8p12	Тканевой активатор плазминогена	Del/Ins Alu-повтора длиной 311 п. о. в 8-м интроне
<i>ACE</i>	17q23	Ангиотензинконвертирующий фермент	Del/Ins 287 п.о. в 16-м интроне
<i>AGT</i>	1q42-43	Ангиотензиноген	M235T T174M
<i>GP1IIa</i>	17q21-32	Гликопротеин IIIa	C1565T
<i>TM</i>	20p12	Тромбомодулин	5 мутаций
<i>EPCR</i>	20q11.2	Эндотелиальный протеин C	2 мутации
Группа V. Гены иммунной системы			
<i>DQA1</i>	6p21.3	HLA система II класса	01
<i>DQB1</i>	6p21.3	HLA система II класса	0604; 0605; 0501; 0502
<i>DRB1</i>	6p21.3	HLA система II класса	03
<i>HLA-G</i>	6p21.3	HLA система I класса	Ins/del 14 b.p; 010103; 0104; 0105N
<i>IL-1β</i>	2q14.2	Интерлейкин 1β	C511T
Группа VI. Гены метаболизма гормонов			
<i>PGR</i>	11q22-23	Рецептор прогестерона	G1031C; G1978C; C2310T1; инсерция в интроне G T1/T2 (PROGINS)
<i>ER-α</i>	6q25.1	Рецептор эстрогена-α	IVS1-401 C/T
Группа VII. Гены факторов роста			
<i>VEGF</i>	6p 21.3.	Васкулярный эндотелиальный фактор роста	G634C; C936T G1154A; C2578A

Продолжение табл. 1

Ген	Локус	Белковый продукт	Полиморфизм/Мутация
<i>TGF-beta(1,3)</i>	19q13.1	Трансформирующий фактор роста β	7 мутаций
<i>IGF-I</i>	12q22-24.1	Инсулиноподобный фактор роста I	3 мутации
<i>TNF-α</i>	6p21.3	Фактор некроза опухоли- α	Полиморфный сайт в 238 п. о. G(N)/A(M)

Тестирование генов II фазы детоксикации позволяет идентифицировать индивидуумов с «быстрыми» и «медленными» типами метаболизма ксенобиотиков и определять тактику ведения данных пациентов, а также организовать рациональную профилактику НБ.

Группа II. Гены метаболизма фолиевой кислоты и витамина B₁₂

За последнее десятилетие хорошо изучена группа генов, принимающих участие в метаболизме фолиевой кислоты и витамина B₁₂. Высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты необходимы для превращения избытка гомоцистеина в метионин. Кофакторами ферментов метаболических путей метионина выступают витамины, самыми важными из которых являются фолиевая кислота, пиридоксин (витамин B₆), цианокобаламин (витамин B₁₂) и рибофлавин (витамин B₁). Фолатный цикл является сложным каскадным процессом, в котором задействовано много разных ферментов. Основными 4 ферментами, обеспечивающими превращение фолиевой кислоты на разных этапах цикла, являются MTHFR, MTRR, MTR и TC. Известно, что снижение активности этих ферментов является одной из важных причин накопления гомоцистеина в организме.

Суммируя литературные данные, можно выделить несколько возможных причин действия повышенного уровня гомоцистеина на организм женщины и плода:

- Повреждающее действие гомоцистеина на эндотелий сосудов и стимуляция тромбообразования приводят к развитию ряда осложнений беременности, в том числе к нарушению плацентации и расстройствам фетоплацентарного кровообращения, результатом чего может быть бесплодие и НБ [63, 76].
- Повышенный уровень гомоцистеина на более поздних сроках беременности может быть причиной плацентарной недостаточности и, в результате, задержки внутриутробного развития и хронической гипоксии плода [62].
- Отмечена положительная корреляция между уровнем гомоцистеина в крови у беременных и тяжестью гестоза [30].

Одним из важных факторов, способствующих увеличению уровня гомоцистеина в крови, может быть наследственная предрасположенность. На

сегодняшний день изучен полиморфизм генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, *TC* (табл. 1). Продукты этих генов — ферменты — задействованы в одном каскаде метаболизма. Рядом исследователей было отмечено значительное увеличение риска развития акушерской патологии, связанной с повышенным уровнем гомоцистеина в крови, при наличии некоторых полиморфных аллелей в нескольких генах фолатного цикла [50]. Для полиморфизма генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, *TC* рядом авторов также была показана достоверная ассоциация с репродуктивной патологией и, в частности, с НБ.

Полиморфизм гена *MTHFR* C/T наиболее изучен. Аллель C677T — результат точечной мутации, в результате которой аланин заменен на валин. При этом нормальный аллель — это аллель C, мутантный аллель — T. Термолabileльный вариант 677T сопряжен с нарушением фолатного метаболизма, результатом чего является повышение уровня гомоцистеина и тромбофилия. У носительниц аллеля T во время беременности наблюдается дефицит фолиевой кислоты.

Несмотря на большое число работ (табл. 2), в которых изучали C/T полиморфизм гена *MTHFR* у пациенток с НБ в анамнезе, единого мнения о наличии такой ассоциации до настоящего времени нет.

Так, в работах ученых из разных стран Европы, Азии, Америки подтверждено, что наличие аллеля T гена *MTHFR* повышает риск привычной потери плода в 4–10 раз. Более того, в одном из последних исследований продемонстрирована ассоциация C/T полиморфизма гена *MTHFR* даже с одним самопроизвольным выкидышем раннего срока в анамнезе.

Согласно некоторым данным, большое значение при НБ имеет не только материнский генотип, но и генотип плода. Так, при исследовании абортивного материала показано значительное повышение риска НБ (в 14 раз) при наличии у эмбриона аллелей гена *MTHFR* 677T и/или 1298C в гомо- или гетерозиготном состоянии [65, 100]. Учитывая важную роль фолиевой кислоты в метаболизме нуклеиновых кислот, а следовательно, и в процессах пролиферации и дифференциации, нарушение работы фолатного цикла крайне опасно для быстро делящихся клеток эмбриона.

Повышение уровня гомоцистеина может сопровождаться развитием вторичных аутоиммунных реакций и в настоящее время рассматри-

Таблица 2

Риск невынашивания беременности у пациенток с наличием мутантных аллелей гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*)

Ссылки	Страна, год публикации	Численность групп пациенты/контроль	Риск развития НБ
<i>MTHFR</i> 677C-T у пациенток с привычными выкидышами в анамнезе			
Z. J. Foka et al. [48]	Греция, 2000	80/100	нет риска
Z. R. Holmes et al. [60]	Великобритания, 1999	173/67	нет риска
W. H. Kutteh et al. [70]	США, 2000	50/50	нет риска
A. Lissak et al. [78]	Израиль, 1999	41/18	повышен риск
R. P. Murphy et al. [86]	Ирландия, 2001	40/540	нет риска
R. Pihusch et al. [93]	Германия, 2001	102/128	нет риска
M. L. Wramsby et al. [98]	Швеция, 2000	84/69	нет риска
<i>MTHFR</i> 677C-T у пациенток с одним выкидышем в анамнезе			
Z. Alfirevic et al. [26]	Великобритания, 2001	80/100	нет риска
M. Martinelli et al. [39]	Италия, 2000	50/50	нет риска
R. P. Murphy et al. [86]	Ирландия, 2000	41/18	нет риска
<i>MTHFR</i> 677C-T у спонтанных абортусов			
P. A. Isotalo et al. [67]	Канада, 2000	161/119	повышен риск
H. Zetterberg et al. [65]	Швеция, 2003	76/114	повышен риск

вается как одна из возможных причин развития антифосфолипидного синдрома [84]. Так, в исследовании бразильских ученых [31], у женщин с ПНБ в анамнезе и наличием антифосфолипидного синдрома частота аллеля 677T (40,3 %) была достоверно выше, чем в контроле. При ПНБ этот аллель рассматривается в качестве фактора, predisposing к тромбозам.

Другой, достаточно часто изучаемый полиморфизм — *MTHFR* A1298C. Показана ассоциация данного аллельного варианта с ПНБ. Повышенная частота генотипов A/C и C/C гена *MTHFR* была зарегистрирована у женщин с повторными выкидышами раннего срока в анамнезе. Примечательно, что в изученных группах ни в одном случае не было обнаружено одновременно двух полиморфных вариантов гена *MTHFR* на одной хромосоме. Это свидетельствует о независимом возникновении полиморфизмов C677T и A1298C. Не исключено, что наличие сразу двух замен в гене *MTHFR* в одной хромосоме летально. Именно такие аномальные генотипы наблюдал P. A. Isotalo et al. в своей работе на абортивном плодном материале [67].

Полиморфизм генов *MTHFR* C677T и *MTRR* A66G изучен наиболее полно. Показана выраженная ассоциация этих полиморфизмов с ПНБ, а также с синдромом Дауна и *spina bifida* [51, 73, 80].

Также найдена ассоциация полиморфизма двух генов *MTRR* A66G и *MTR* A2756G с развитием ПНБ. Так, в одной из последних работ S. M. Engel et al. показано увеличение частоты

аллеля 66A гена *MTRR* и аллеля 2756G гена *MTR* у женщин с преждевременными родами в анамнезе (после 22-й недели беременности) [44].

Группа III. Гены факторов свертывания крови

Развитие тромботических осложнений составляет серьезную проблему в современном акушерстве. Возникновение микротромбозов при беременности является частой причиной развития разнообразной акушерской патологии (гестоза, плацентарной недостаточности, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, привычной потери плода и др.) [18, 21]. Известно, что при неосложненном течении беременности развивается физиологическая адаптация в системе гемостаза, характеризующаяся поэтапным усилением общекоагуляционного потенциала крови за счет повышения активности и количественного содержания большинства факторов свертывания крови в 1,5–2,5 раза и снижением антикоагулянтного потенциала. Таким образом, при беременности повышается риск развития тромбофилического состояния. Термин «тромбофилия» означает предрасположенность к тромбозу вследствие генетических и приобретенных дефектов.

Исследования последних лет показали, что наличие тромбофилии, которая может быть следствием мутаций в генах факторов свертывания крови, сопряжено с повышенным риском развития осложнений беременности (табл. 1). Несмотря на огромное количество научных работ, посвященных тромбофилии, данные зачастую противоречат друг другу.

Наиболее частой причиной тромбофилии является резистентность к активированному протеину С, а именно мутации фактора V свертывания крови. Известны три основные мутации гена, расположенного на коротком плече 1 хромосомы: мутация Лейдена (G1691A) (FVL), мутация Кембриджа и мутация Гон-гон. Носителями Лейденской мутации G1691A в популяции являются 4–6 % населения. Гетерозиготные и гомозиготные формы мутаций *FV* считают фактором риска развития акушерской патологии. Так, в структуре причин синдрома потери плода мутациям данного гена отводят до 15 %, а в развитии преэклампсии — почти 30 %. Наличие у женщин мутаций *FV* гена в 8 раз повышает риск развития тромбозов в течение всей беременности и в 10 раз — преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [13].

Мутация фактора II свертывания крови (протромбина, *PTM*) G20210A в нетранслируемой области гена *PTM* впервые была описана в 1996 году. Частота этой мутации *PTM* сопоставима с таковой *FVL*. Наследуется мутация как аутосомно-доминантная. Функциональные исследования выявляют повышенный уровень протромбина у 87 % носителей данной мутации, приводящий к состоянию «гиперкоагуляции», следствием чего является увеличение в 100–1000 раз риска венозного тромбоза при беременности. Протромбин является одним

из главных компонентов свертывающей системы крови: в ходе его протеолиза образуется тромбин. Данная реакция является первой стадией образования кровяных сгустков. Аллель 20210A гена *PTM* коррелирует с повышенной экспрессией гена и является маркером риска развития тромбозов и инфаркта миокарда. Генотип G/G (нормальный) присутствует у 97 % населения. Два других генотипа диагностируются у 3 % (G/A) и 0,1 % (A/A) населения. Данные генотипы связаны с увеличением риска венозного тромбоза. Этот риск резко возрастает как при сопутствующем наличии мутации *FVL*, так и при других тромботических факторах риска, таких как оральные контрацептивы, малоподвижный образ жизни, беременность и послеродовый период.

Некоторые исследователи находят увеличение частоты Лейденской мутации у женщин с ПНБ [26, 39, 45, 48, 86, 98], другие — мутаций в гене *PTM* [48, 87, 93], третьи не подтверждают ассоциации этих полиморфизмов с ПНБ [28, 74, 85] (табл. 3 и табл. 4). Это может быть как результатом различий в размерах выборок, отборе пациентов при формировании групп, так и наличием популяционных особенностей в разных странах. Обращает на себя внимание высокая частота комбинации нескольких мутаций в генах свертывания крови у пациенток с НБ.

В нескольких работах выявлено увеличение частоты *FVL* и G20210A мутации гена *PTM*

Таблица 3

Риск невынашивания беременности у пациенток с наличием Лейденской мутации гена V фактора системы свертывания крови

Ссылки	Страна, год публикации	Численность групп: пациенты/контроль	Риск развития НБ
Z. Alfirevic et al. [26]	Великобритания, 2001	80/100	повышен риск
Z. J. Foka et al. [48]	Греция, 2000	80/100	повышен риск
G. Kohashi et al. [74]	Япония, 2005	83/174	нет риска
G. Kovalevsky et al. [45]	США, 2004	60/60	повышен риск
M. Martinelli et al. [39]	Италия, 2000	67/272	повышен риск
R. P. Murphy et al. [86]	Ирландия, 2000	40/540	повышен риск
H. U. Pauer et al. [28]	Германия, 2003	101/122	нет риска
M. L. Wramsby et al. [98]	Швеция, 2000	84/69	повышен риск

Таблица 4

Риск невынашивания беременности у пациенток с наличием мутантных аллелей гена протромбина (PTM)

Ссылки	Страна, год публикации	Численность групп: пациенты/контроль	Риск развития НБ
H. Carp et al. [85]	Израиль, 2002	108/82	нет риска
Z. J. Foka et al. [48]	Греция, 2000	80/100	OR 4,6
W. H. Kutteh et al. [70]	США, 2000	50/50	нет риска
R. Pihusch et al. [93]	Германия, 2001	102/128	OR 8,5
R. Santoro et al. [87]	Италия, 2005	150/115	повышен риск
M. L. Wramsby et al. [98]	Швеция, 2000	84/69	нет риска

у женщин с привычной потерей плода на поздних сроках (после 20 недель беременности) [39, 86]. Другие авторы отмечают ассоциацию этих двух мутаций с повторными самопроизвольными выкидышами как на ранних, так и на поздних сроках [45]. В работах немецких авторов получены противоречивые данные. Так, одними исследователями не выявлено ассоциации мутаций в генах *FV* и *PTM* с развитием ПНБ [28], другими была показана достоверная ассоциация привычной потери плода в I триместре беременности с наличием генотипа *G/A* гена *PTM* ($p < 0,027$) [93].

По данным М. L. Wrambsby et al., почти 30 % женщин с 3 повторными выкидышами в анамнезе имеют *FVL*, при этом частота *G20210A* мутации гена *PTM* не отличалась от контроля [98].

Известно, что наличие антифосфолипидных антител в крови у женщин повышает риск венозных, артериальных и плацентарных тромбозов при беременности, следствием чего может быть привычная потеря плода [84]. В одной работе, однако, не было выявлено достоверной ассоциации между ПНБ у женщин с антифосфолипидным синдромом и мутациями в генах *FV* и *PTM* [70].

Достоверные различия по частоте *G1691A* мутации гена *FV* и *G20210A* мутации гена *PTM* между пациентками с привычной потерей плода и здоровыми женщинами были выявлены греческими авторами [48]. При этом показана ассоциация гетерозиготных генотипов *G/A* гена *FV* ($p < 0,003$) и *G/A* гена *PTM* ($p < 0,038$) с развитием ПНБ. Кроме того, частота генотипа *G/A* гена *FV* достоверно отличалась в группе женщин с 2 выкидышами (8,5 %), по сравнению с пациентками с 3 выкидышами в анамнезе (26,6 %; $p < 0,04$). Установлена ассоциация данных генотипов с риском повторных выкидышей как в I, так и во II триместрах. У пациенток с привычной потерей плода во II триместре частота мутаций в обоих генах выше, чем с выкидышами в I триместре беременности.

Тромбофилические осложнения также могут быть обусловлены наличием мутации *G455A* в I факторе свертывания крови (ген фибриногена). Эта мутация может приводить к повышенному уровню фибриногена в крови и/или изменениям в структуре фибриногена. По данным литературы, 20 % дисфибриногемий проявляют себя тромбозами, следствием которых может являться НБ [13]. Так, в недавних работах 2006 года [41, 56] была показана ассоциация полиморфизма *G455A* гена фибриногена с риском ПНБ.

Таким образом, можно отметить, что большинство авторов из разных стран на достаточно больших выборках отмечают ассоциацию мутаций в генах свертывания крови, особенно их со-

четаний с риском привычной потери плода в разные сроки беременности.

Группа IV. Гены дисфункции эндотелия

Известно, что главным звеном патогенеза многих заболеваний, в том числе и акушерской патологии: гестоза, плацентарной недостаточности, НБ, является эндотелиальная дисфункция. Эндотелий синтезирует вещества, участвующие в свертывании крови и фибринолизе, регуляции тонуса сосудов и их проницаемости, ангиогенезе и т. д. При повреждении эндотелиальные клетки начинают продуцировать прокоагулянты, вазоконстрикторы и факторы роста [9, 22].

Существуют единичные исследования, посвященные изучению ассоциации полиморфизма генов, участвующих в развитии дисфункции эндотелия, и риском развития привычной потери плода (табл. 1).

Исследования последних лет показали, что среди этиопатогенетических факторов риска НБ ведущее место принадлежит эндотелиальной дисфункции как в материнском организме, так и в фетоплацентарном комплексе и в артериях пуповины [89]. Известно, что ангиотензинконвертирующий фермент (АСЕ) (ключевой фермент ренин-ангиотензиновой системы) является одним из важных звеньев поддержания равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации, а следовательно, регуляции сосудистого тонуса. Данный фермент контролирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который в свою очередь является одним из вазоконстрикторов [10, 36]. Изменение уровня сосудистых метаболитов играет важную роль в функционировании фетоплацентарного комплекса и может приводить к нарушению регуляции кровообращения в плаценте.

В немногочисленных работах, посвященных изучению генетики НБ, установлена ассоциация полиморфизма гена *ACE* с данной акушерской патологией [82, 92]. Большую роль в регуляции сосудистого тонуса играет инсерция/делеция (*I/D*) *Alu*-повтора 287 п. о. в 15-м интроне гена *ACE*. По данным ряда исследователей, полиморфизм *I/D* ассоциирован с изменением уровня экспрессии гена *ACE* [97]. Наличие аллеля *D* коррелирует с достоверным увеличением количества *ACE* в плазме крови. Аллель *I* гена *ACE* является функционально менее активным, чем *D*-аллель. Доказана ассоциация *D*-аллеля гена *ACE* с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, с гипертонией [29] и с некоторыми формами гестоза [22, 92]. Выявлены достоверные различия по частоте генотипа *D/D* гена *ACE* и генотипа *4G/4G* гена *PAI-1* между пациентками с ПНБ и контролем [82]. При этом установлена положительная корреляция между наличием данных генотипов и повы-

шением концентрации *PAI-1* в крови и гипофибринолиза у женщин с привычной потерей плода.

Ген ангиотензиногена (*AGT*) является компонентом ренин-ангиотензиновой системы, предшественником ангиотензина-2. Ренин отщепляет от ангиотензиногена декапептид, из которого в дальнейшем образуется ангиотензин-2. Известно, что ангиотензиноген, ангиотензин-2 и рецепторы ангиотензина-2 экспрессируются в течение всей беременности в тканях хориона и эмбриона [52]. Два известных полиморфизма гена *AGT* T174M и M235T являются факторами риска гипертонии, инфаркта миокарда, преэклампсии. Показана ассоциация полиморфизма M235T с повышением уровня ангиотензиногена в крови [64]. Недавно обнаружено достоверное повышение частоты генотипа T/T полиморфизма M235T гена *AGT* у беременных с задержкой внутриутробного развития плода, развившейся как на фоне преэклампсии ($p < 0,01$), так и без гестоза ($p < 0,001$) [23]. Установлено достоверное повышение частоты данного генотипа и у новорожденных с задержкой внутриутробного развития ($p < 0,001$).

Ингибитор тканевого активатора плазминогена I типа (*PAI-1*) является центральным компонентом фибринолитической системы. Он ингибирует урокиназу, протеин C и тканевой активатор плазминогена. Полиморфизм 4G/5G гена *PAI-1* ассоциирован с активностью *PAI-1* в крови, при этом аллель 4G связан с более высоким уровнем *PAI-1*. Данный полиморфизм является фактором риска развития тромбозов, инфаркта миокарда, гестоза, гипотрофии плода, мертворождения и т. д. [52, 90].

Важную роль в развитии этих процессов играет образование вазоактивных веществ. Среди них особое место принадлежит оксиду азота (NO), обладающему выраженными вазодилаторными свойствами [1]. Оксид азота по современным представлениям играет роль универсального регулятора множества физиологических процессов, включая поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза, иммунного статуса, цитотоксической активности макрофагов и т. д.

Синтезировать NO способны многие клетки организма, в том числе клетки эндотелия сосудов, некоторые нейроны, тромбоциты, клетки мозгового слоя надпочечников, макрофаги и т. д. [57]. Согласно последним данным, NO синтезируется в трофобласте, плаценте и миометрии беременных женщин [27, 35, 46, 47].

В гене эндотелиальной нитрооксидсинтазы (*eNOS*) описаны 4 полиморфных варианта: A27C в интроне 18; G10T в интроне 23; 4a/4b полиморфизм в интроне 4 и структурный полиморфизм Glu298Asp в экзоне 7. Полиморфизм в 4-м интроне представлен 2 аллелями: 4b-аллель, в котором

присутствуют 5 повторяющихся фрагментов длиной 27 п. о., и 4a-аллель, в котором 4 таких повтора. У гомозигот по аллелю 4a уровень нитратов и нитритов в крови, который напрямую связан со скоростью выработки NO эндотелием сосудов, достоверно ниже, чем у индивидов с генотипом 4b/4b. Это свидетельствует о влиянии данного полиморфизма на уровень экспрессии гена.

Выявлена ассоциация 4a/4b полиморфизма гена *eNOS* с ПНБ и задержкой внутриутробного развития плода [4, 43]. Частота аллеля 4a была достоверно выше ($p < 0,05$) при привычной потере плода (20 %), чем в контроле (11 %).

Таким образом, обобщая литературные данные, следует отметить, что изучение ассоциаций полиморфизма генов, участвующих в развитии дисфункции эндотелия, с риском развития привычной потери плода все еще находится в начале пути. Необходимо комплексное изучение полиморфизма сразу нескольких генов с учетом биохимической активности соответствующих ферментов.

Группа V. Гены иммунной системы

В этиологии НБ иммунологические факторы занимают одно из ведущих мест. По данным ряда авторов, их частота колеблется от 5 до 44 % [14]. Известно, что одной из причин НБ в первом триместре может быть иммунологический конфликт между зародышем и материнским организмом, что может приводить к повторным выкидышам. У женщин с ПНБ наблюдаются изменения как клеточно-го, так и гуморального иммунного ответа [18, 21].

В последние годы широко изучается роль генов главного комплекса гистосовместимости человека (Human Leukocyte Antigen — **HLA**) в генезе привычной потери плода (табл. 1). В работе А. Beer, J. Kwak иммунологические нарушения при репродуктивной патологии (НБ, бесплодие, неудачи ЭКО) разделяют на 5 категорий [37]. К одной из наиболее важных относят совместимость супругов по системе HLA, ведущей к неэффективному «камуфляжу» плаценты, делающей ее доступной иммунной атаке со стороны материнского организма. Система HLA осуществляет контроль взаимодействия всех иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужеродных (в том числе измененных собственных) клеток, запуск и реализацию иммунного ответа и, в целом, обеспечивает выживание человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии.

Проблема совместимости супругов по системе HLA и ее значение в репродукции на настоящий момент остается нерешенной. Расшифровка генома человека, возможно, позволит более тесно связать особенности HLA системы матери, отца и плода с акушерской патологией.

Несовместимость супругов по HLA-антигенам, а также несовместимость эмбриона и материнского организма по этой системе является важным моментом, необходимым для сохранения и вынашивания беременности. Несовпадение HLA-генотипов у супругов является благоприятным фактором для развития беременности. В супружеских парах с ПНБ неясного генеза отмечено, что одинаковые антигены HLA класса II встречаются достоверно чаще по сравнению с теми парами, где беременность развивается нормально.

Согласно некоторым данным, совместимость супругов по 2 и более антигенам HLA системы повышает риск НБ почти до 100 % [20]. Одинаковые HLA-антигены у матери и плода встречаются чаще по сравнению с теми парами, где беременность развивается нормально. Ассоциации системы HLA с различной репродуктивной патологией в последние годы особенно интенсивно изучаются (табл. 1). Установлено, что у 86,5 % пациентов с антифосфолипидным синдромом определяется *HLA DQ4*, а при наличии аллеля *DQA 0201* у мужчин из пар с НБ в 50 % случаев беременность заканчивалась анэмбрионией.

Многочисленные исследования в разных странах показали, что HLA-генотипы *DRB1 03/-*; *DRB1 04/-*; *DQA1 0101/-*; *DQB1 0402/-*; *DQB1 0604/0605*; *DQB1 0501/0502* у матери являются факторами риска развития НБ [24, 32, 83]. В наших исследованиях установлено повышение частоты совпадений по 2 локусам системы HLA II в группе супругов как с ПНБ, так и с НБ, по сравнению с контролем [16]. Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск ПНБ у пар, совпадающих по 2 локусам, повышен в 3,5 раза. Эти данные согласуются с результатами других ученых [20, 37].

Особый интерес вызывает серия работ, посвященных изучению полиморфизма *HLA-G* гена у женщин с ПНБ. Установлено, что аллель 010103 гена *HLA-G* в 2 раза чаще встречался у женщин с 3 самопроизвольными выкидышами в анамнезе по сравнению с контролем [25]. В другой работе [34] установлена ассоциация аллелей 0105N и 0104 гена *HLA-G* у женщин с 2 и особенно с 5 выкидышами в анамнезе. Достоверная ассоциация с ПНБ отмечена и для 14-bp инсерционно-делеционного полиморфизма гена *HLA-G* [61].

Каким образом определенные аллели генов *DRB1*, *DQA1*, *DQB1* системы HLA II класса участвуют в патогенезе НБ остается до конца не выясненным. Однако уже сейчас их можно рассматривать как фактор генетического риска НБ. Мы считаем целесообразным обследовать супругов как после 2 самопроизвольных выкидышей, так и после одного выкидыша в анамнезе. При выявлении совпадения супругов по 2 и более локусам

системы, а также при наличии определенных генотипов, предрасполагающих к НБ, необходимо проведение соответствующего лечения. Одним из методов является иммунизация таких женщин супружескими Т- и В-лимфоцитами, так как появление антител к HLA-антигенам мужа увеличивает шанс благоприятного исхода каждой последующей беременности и рождения доношенных детей.

Группа VI. Гены метаболизма гормонов

Известно, что при недостаточности функции яичников беременность обычно прерывается в I триместре [21]. При обследовании женщин с НБ в 44 % случаев выявляется недостаточность лютеиновой фазы цикла [14, 18]. Как правило, эти нарушения имеют скрытый характер. В крови таких женщин уровень прогестерона и эстрогена не всегда снижен, однако недостаточность гормонов почти всегда сопровождается нарушением фолликулогенеза. Следствием неполноценности фолликула является неполноценное желтое тело и недостаточная продукция прогестерона. Последнее приводит к нарушению секреторных преобразований эндометрия и его рецепции к половым гормонам: прогестерону и эстрогену. В результате десинхронизации развития эндометрия нарушается процесс имплантации оплодотворенной яйцеклетки — наступает спонтанное прерывание беременности. Патогенетические механизмы такой патологии (в том числе и НБ) весьма гетерогенны. Генетические аспекты этой проблемы изучены недостаточно.

Опубликованы только несколько работ, посвященных анализу ассоциации аллельного полиморфизма в гене рецептора прогестерона (*PGR*) с НБ. Рецептор прогестерона опосредует физиологические эффекты гормона. Он существует в двух изоформах — PR-A и PR-B. PR-A препятствует клеточной пролиферации, индуцированной эстрогеном или прогестероном, тогда как PR-B потенцирует ее. Известны несколько основных мутаций гена рецептора прогестерона, расположенного на длинном плече 11 хромосомы: полиморфизм 331G/A в промоторной части гена и полиморфизм 1031G/C — в 1-м экзоне, 1978 G/T — в 3-м экзоне, 2310 C/T — в 5-м экзоне, инсерция в интроне G, названная PROGINS, и т. д.

Известно, что полиморфизм 331G/A гена *PGR* повышает экспрессию изоформы PR-B и ассоциирован с раком эндометрия и молочной железы. В последних исследованиях была продемонстрирована ассоциация 331G/A полиморфизма с уровнем пролактина в крови у 270 женщин репродуктивного и перименопаузального периода [81].

Показано значительное увеличение частоты 3 мутантных аллелей 1031C, 1978T, 2310T гена

PGR в группе пациенток с ПНБ ($p < 0,008$) [33]. Однако в другой работе не было обнаружено какой-либо связи с инсерционным полиморфизмом *PROGINS* гена *PGR* с НБ [91].

Достоверные различия в частоте аллеля *T2* полиморфизма *PROGINS* установлены между пациентками с эндометриозом и отягощенным акушерским анамнезом (бесплодие, НБ) и здоровыми женщинами. Показана достоверная ассоциация тяжелых форм эндометриоза и распространенности процесса у пациенток с генотипом *T2/T2* [53].

В одном исследовании обнаружено повышение частоты аллеля *T* и генотипа *C/T* и *T/T* полиморфизма *IVS1-401C/T* гена рецептора эстрогена- α у женщин с единственным выкидышем позднего срока в анамнезе [54].

Суммируя, можно отметить, что изучение возможных ассоциаций акушерской патологии (НБ, ПНБ) с полиморфизмом генов метаболизма гормонов только начинается. Нет сомнения, что почти 50 % НБ является результатом эндокринных нарушений. Поэтому при анализе ассоциаций полиморфизма генов гормонов и их рецепторов с привычной потерей плода должно учитываться каждое эндокринное заболевание пациентки.

Группа VII. Гены факторов роста

К настоящему времени известно, что в организме человека существует единая интегрирующая система факторов роста, играющая главную роль в процессах роста и дифференцировки тканей, межклеточной кооперации, гемопоэзе, ангиогенезе и т. д. [42, 49]. Факторы роста в развитии беременности (а именно в развитии системы мать — плацента — плод) представлены хорошо скоординированной системой клеточных реакций, регулируемых локальными медиаторами — цитокинами и стероидными гормонами.

Плацентация инициируется взаимодействием цитотрофобласта с децидуальной тканью эндометрия. С 3–4-й недели беременности трофобласт постепенно инвазирует стенки капилляров, артериол и мелких спиральных артерий. К 8–10-й неделе инвазия трофобласта распространяется на эндометриальные сегменты спиральных артерий. Характер паракринных взаимоотношений между трофобластом и эндометрием определяется локальной активностью гормонов и факторов роста [94]. Выраженность децидуальных изменений зависит от уровня эстрогенов и инсулиноподобных факторов роста в эндометрии. В контроле пролиферативной активности клеток трофобласта важная роль отводится как факторам роста, так и прогестерону.

Отклонения в формировании полноценной сосудистой системы хориона относят к основным факторам патогенеза такой частой акушерской патологии,

как гестоз, плацентарная недостаточность и НБ [69, 71]. Основную роль в пролиферации клеточных компонентов эндотелия сосудов играют факторы роста: васкулярно-эндотелиальный фактор, трансформирующий фактор, инсулиноподобный фактор, фактор некроза опухоли и т. д. [66, 75].

Роль полиморфизма генов факторов роста в НБ только начинает изучаться (табл. 1).

В гене васкулярно-эндотелиального фактора роста (*VEGF*) известны 4 полиморфных варианта: 2578 C/A, 1154 G/A, 634 G/C, 936 C/T. Полиморфизм в 1154 G/A гена *VEGF* представлен 2 аллелями: *G* — нормальный и *A* — мутантный. У гомозигот по аллелю *A* уровень *VEGF* в крови достоверно ниже, чем у индивидов с генотипом *G/G*. Это свидетельствует о влиянии данного полиморфизма на экспрессию гена *VEGF* [58].

Известно, что при НБ уровень факторов роста в крови матери снижен. Так, у женщин с начавшимся самопроизвольным выкидышем и/или замершей беременностью в I триместре беременности концентрация *VEGF* в сыворотке крови снижена в 2 раза, а уровень инсулиноподобного фактора роста I снижен более чем в 4 раза по сравнению с нормальной беременностью [11, 15].

Частота аллеля 1154A гена *VEGF* у женщин с тремя и более самопроизвольными выкидышами в анамнезе оказалась достоверно выше, чем в группе контроля [96]. Установлена также ассоциация полиморфизма 936C/T гена *VEGF* с риском развития ПНБ. Так, у пациенток с привычной потерей плода генотипы *C/T* и *T/T* диагностировались в 1,5 раза чаще, чем в норме.

Таким образом, снижение или дисбаланс факторов роста у женщин с НБ может быть генетически обусловленным. Изучение полиморфизма и особенностей экспрессии генов факторов роста хориона и плаценты важно для разработки тестов досимптоматической диагностики и прогнозирования НБ, а в дальнейшем позволит разработать новую патогенетическую терапию данной патологии.

Заключение

Открытые за последние 10–15 лет важнейшие генетические факторы многих мультифакториальных состояний, таких как тромбофилия, нарушения системы детоксикации, дефекты фолатного обмена, гормональная недостаточность, иммунологическая несостоятельность и т. д., могут выступать в качестве ведущих причин тяжелой акушерской патологии (НБ, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, гестоз).

На фенотипическом уровне реализация генетических факторов часто приводит к формированию неблагоприятного гиперкоагуляционного

фона, повышенной концентрации токсичных продуктов, патологии эндотелиальных клеток, гормональной недостаточности, иммунологической активности. Однако, учитывая компенсаторные возможности организма, изменения, наблюдаемые на генном уровне, требуют прямого подтверждения на биохимическом уровне. Изменения на генном уровне (полиморфизмы) только создают необходимые предпосылки для развития мультифакториальной патологии. В организме человека существует сложная система гемостаза, обладающая адаптивными свойствами. При сочетании неполноценных функционально ослабленных аллелей на фоне действия неблагоприятных (провоцирующих) факторов внешней среды такие полиморфизмы могут играть важную роль в патологии беременности и нарушении эмбрионального развития.

Возможность ранней досимптоматической диагностики любой акушерской патологии позволяет провести профилактическое лечение и не дать болезни проявиться. Особенно это важно для пациентов, у которых есть генетическая предрасположенность к ее развитию.

Литература

1. Арутюнян А. В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. — СПб.: Фолиант, 2000. — 104 с.
2. Баранов В. С. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину / Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. — СПб.: Интермедика, 2000. — 271 с.
3. Беккер С. М. Патология беременности / Беккер С. М. — Л.: Медицина, 1975. — 509 с.
4. Беспалова О. Н. Анализ полиморфизма генов нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) NO-синтаз при плацентарной недостаточности (ПН) и задержке внутриутробного развития плода / Беспалова О. Н., Тарасенко О. А., Иващенко Т. Э., Баранов В. С. // Ж. акуш. жен. болезн. — 2006. — Т. LV, Вып. 1. — С. 57–63.
5. Беспалова О. Н. Оценка роли генетических факторов в привычном невынашивании беременности ранних сроков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2001. — 24 с.
6. Бочков Н. П. Клиническая генетика / Бочков Н. П. — М.: Медицина, 1997. — 170 с.
7. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков / Беспалова О. Н., Аржанова О. Н., Иващенко Т. Э. [и др.] // Ж. акуш. жен. болезн. — 2001. — Т. L, Вып. 2. — С. 8–13.
8. Гены «внешней среды» и мультифакториальные болезни // Исследования по генетике. Вып. 12 / Под ред. С. Г. Инге-Вечтомова. — СПб.: Изд-во СПб. ун-та, 1999. — С. 117–123.
9. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н. Н. Петрищева. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. — 184 с.
10. Елисеева Ю. Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль / Елисеева Ю. Е. // Вопросы медицинской химии. — 2001. — № 1. — С. 15–21.
11. Клинико-диагностическое значение факторов роста, интерлейкинов и вазоактивных компонентов в оценке характера осложнений беременности I триместра / Орлов А. В., Орлов В. И., Сагамонова К. Ю. [и др.] // Росс. вест. акушера-гинеколога. — 2003. — № 2. — С. 4–6.
12. Кошелева Н. Г. Невынашивание беременности / Кошелева Н. Г., Плужникова Т. А. // Мир медицины. — 1998. — № 11–12. — С. 43–46.
13. Макацария А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / Макацария А. Д., Бицадзе В. О. — М.: Russo, 2001.
14. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: учебное пособие / Кошелева Н. Г., Аржанова О. Н., Плужникова Т. А. [и др.]. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. — 70 с.
15. Орлов А. В. Роль факторов роста в патогенезе неразвивающейся беременности / Орлов А. В., Крукиер И. И., Друккер Н. А., Каушанская Л. В. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — № 3. — С. 4–6.
16. Особенности аллельного полиморфизма генов HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1) у супругов в парах с невынашиванием беременности / Беспалова О. Н., Бескоровая Т. С., Иващенко Т. Э. [и др.] // Ж. акуш. жен. болезн. — 2006. — Т. LV, Вып. 3. — С. 5–11.
17. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1 и P1 / Беспалова О. Н., Тарасенко О. А., Малышева О. В. [и др.] // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2006. — Т. LV, №2. — С. 25–31.
18. Ранние сроки беременности / Под ред. проф. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. — М.: МИА, 2005. — 448 с.
19. Руководство по безопасному материнству / Кулаков В. И., Серов В. Н., Барашнев Ю. И. [и др.]. — М.: Триада-X, 1998.
20. Серова Л. Д. Иммунологический HLA-статус у женщин с привычным невынашиванием беременности: методические рекомендации / Серова Л. Д. — М., 1998.
21. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В. М. — М.: Триада-X, 2005. — 308 с.
22. Эндотелиальная функция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: методические рекомендации / Мозговая Е. В., Малышева О. В., Иващенко Т. Э. [и др.]. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2003. — 32 с.
23. A molecular variant of angiotensinogen is associated with idiopathic intrauterine growth restriction / Zhang X. Q., Yarnar M., Dizon-Townson D. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 101, N 2. — P.237–242.
24. A study of HLA-DR and -DQ alleles in 588 patients and 562 confirms that HLA-DRB1*03 is associated with recurrent miscarriage / Kruse C., Steffensen R., Varming K. [et al.] // Hum. Reprod. — 2004. — Vol. 19, N 5. — P.1215–1221.

25. Abbas A. Analysis of human leukocyte antigen (HLA)-G polymorphism in normal women and in women with recurrent spontaneous abortions / Abbas A., Tripathi P., Naik S., Agrawal S. // *European Journal of Immunogenetics*. — 2004. — Vol. 31. — P. 275–278.
26. Alfievic Z. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications / Alfievic Z., Mousa H. A., Martlew V. // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97, N 5, Pt. I. — P. 753–759.
27. Al-Hijji J. Nitric oxide synthase activity in human trophoblast, term placenta and pregnant myometrium / Al-Hijji J., Andolf E., Laurini R., Batra S. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 1. — P. 51–53.
28. Analyses of three common thrombophilic gene mutations in German women with recurrent abortions / Pauer H. U., Voigt-Tschirschwitz T., Hinney B. [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2003. — Vol. 82, N 10. — P. 942–947.
29. Angiotensin converting enzyme gene deletion allele is independently and strongly associated with coronary atherosclerosis and myocardial infarction / Arbustini E., Grasso M., Fasani R. [et al.] // *Brit. Heart J.* — 1995. — Vol. 74, N 6. — P. 584–591.
30. Arias F. Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta / Arias F., Romero R., Joist H., Kraus F. T. // *J. Matern. Fetal. Med.* — 1998. — Vol. 7. — P. 277–286.
31. Association of anticardiolipin antibody and C677T in methylenetetrahydrofolate reductase mutation in women with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombophilia? / Couto E., Barini R., Zaccaria R. [et al.] // *Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 45. — P. 138–141.
32. Association of HLA-DQB1 coding with unexplained recurrent spontaneous abortions / Wang X., Lin Q. D., Lu P. H. [et al.] // *Chin. Med. J.* — 2004. — Vol. 117, N 4. — P. 492–497.
33. Association of progesterone receptor polymorphism with recurrent abortions / Schweikert A., Rau T., Berkholz A. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2004. — Vol. 113, N 1. — P. 67–72.
34. Association of the maternal 14-bp insertion polymorphism in the HLA-G gene in women with recurrent spontaneous abortions / Yan W. H., Lin A., Chen X. J. [et al.] // *Tissue Antigens*. — 2006. — Vol. 68, N 6. — P. 521–523.
35. Bao S. Brain nitric oxide synthase expression is enhanced in the human cervix in labor / Bao S., Rai J., Schreiber J. // *J. Soc. Gynecol. Invest.* — 2001. — Vol. 8. — P. 158–164.
36. Baudin B. New aspects on angiotensin converting enzyme: from gene to disease / Baudin B. // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2002. — Vol. 40. — P. 256–265.
37. Beer A. E. Reproductive medicine program Finch University of Health Science / Beer A. E., Kwak J. — Chicago, 2000. — 96 p.
38. Boue J. G. Chromosome aberrations in human spontaneous abortion / Boue J. G., Boue A. // *Presse Med.* — 1970. — Vol. 78, N 14. — P. 635–641.
39. C677T variant form at the MTHFR gene and CL/P: a risk factor for mothers? / Martinelli M., Scapoli L., Pezzetti F. [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 98. — P. 357–360.
40. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples / Rubio C., Simon C., Vidal F. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2003. — N 18. — P. 182–188.
41. Coulam C. B. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage / Coulam C. B., Jeyendran R. S., Fishel L. A., Roussev R. // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2006. — Vol. 55, N 5. — P. 360–368.
42. Cross J. C. Transcription Factors Underlying the Development and Endocrine Functions of the Placenta / Cross J. C., Anson-Cartwright L., Scott C. // *Recent Progress in Hormone Research*. — 2002. — Vol. 57 — P. 221–234.
43. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage / Tempfer C., Unfried G., Zeillinger R. [et al.] // *Human Reproduction*. — 2000. — Vol. 16. — P. 1644–1647.
44. Engel S. M. Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth / Engel S. M., Olshan A. F., Siega-Riz A. M. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 195, N 5. — P. 1231.
45. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis / Kovalevsky G., Gracia R., Berlin J. [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164, N 5. — P. 558–563.
46. Expression and functional analysis of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in human placenta / Rossmanith W., Hoffmeister U., Wolfahrt S. [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 5. — P. 487–494.
47. Expression of nitric oxide synthase isoforms in human pregnant myometrium at term / Bao S., Rai J., Schreiber J. // *J. Soc. Gynecol. Invest.* — 2002. — Vol. 9, N 6. — P. 351–356.
48. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages / Foka Z. J., Lambropoulos A. F., Saravelos H. [et al.] // *Human Reproduction*. — 2000. — Vol. 15, N 2. — P. 458–462.
49. Genes, development and evolution of the placenta / Cross J. C., Baczyk D., Dobric N. [et al.] // *Placenta*. — 2003. — Vol. 24, N 2–3. — P. 123–130.
50. Genetic factors in fetal growth restriction and miscarriage / Yamada H., Sata F., Saijo Y. [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2005. — Vol. 31, N 3. — P. 334–345.
51. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects / Christensen B., Arbour L., Tran P. [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 84. — P. 151–15.
52. Genetic variation at the human tissue-type plasminogen activator (tPA) locus: haplotypes and analysis of association to plasma levels of tPA / Ladenvall P., Nilsson S., Jood K. [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. — 2003. — Vol. 11. — P. 603–610.
53. Genetics of endometriosis: a role for the progesterone receptor gene polymorphism PROGINS? / Lattuada D., Somigliana E., Vigano P. [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 61, N 2. — P. 190–194.

54. Gerhardt A. Maternal IVS1-401 T-allele of the estrogen receptor alpha is an independent predictor of late fetal loss / Gerhardt A., Scharf R., Mikat-Drozdynski B. // *Fertil. Steril.* — 2006. — P. 86, N 2. — P. 448–453.
55. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss / Sata F., Yamada H., Kondo T. [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 9, N 3. — P. 165–169.
56. Goodman C. S. Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? / Goodman C. S., Coulam C. B., Jeyendran R. S. // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2006. — Vol. 56, N 4. — P. 230–236.
57. Haddad E. K. Early embryo loss is associated with local production of nitric oxide by decidual mononuclear cells / Haddad E. K., Duclos A. J., Baines M. G. // *J. Exp. Med.* — 1995. — Vol. 182. — P. 1143–1151.
58. Haplotype Analysis of the Polymorphic Human Vascular Endothelial Growth Factor Gene Promoter / Stevens A., Soden J., Brncchley P. E. [et al.] // *Cancer Reseach.* — 2003. — Vol. 63. — P. 812–816.
59. Hayes J. D. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences / Hayes J. D., Strange R. C. // *Pharmacology.* — 2000. — Vol. 61, N 3. — P. 154–166.
60. Holmes Z. R. The C677T MTHFR gene mutation is not predictive of risk for recurrent fetal loss / Holmes Z. R., Regan L., Chileott I., Cohen H. // *Br. J. Haematol.* — 1999. — Vol. 105, N 1. — P. 98–101.
61. Hviid T. V. Linkage disequilibrium between human leukocyte antigen (HLA) class II and HLA-G-possible implications for human reproduction and autoimmune disease / Hviid T. V., Christiansen O. B. // *Hum. Immunol.* — 2005. — Vol. 66, N 6. — P. 688–699.
62. Hyperhomocysteinaemia and recurrent spontaneous abortion or abruption placentae / Steegers-Theunissen R. P., Boers G. H., Blom H. J. [et al.] // *Lancet.* — 1992. — Vol. 339. — P. 1122–1123.
63. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss / Wouters M. G., Boers G. H., Blom H. J. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1993. — Vol. 60. — P. 820–825.
64. Hypertension, serum angiotensinogen, and molecular variants of the angiotensinogen gene among / Rotimi C., Cooper R., Ogunbiyi O. [et al.] // *Nigerians. Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — P. 2348–2350.
65. Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C mutated alleles in spontaneously aborted embryos / Zetterberg H., Regland B., Palmer M. [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 10. — P. 113–118.
66. Intrauterine Growth Restriction in Humans Is Associated with Abnormalities in Placental Insulin-Like Growth Factor Signaling / Laviola L., Perrini S., Belsanti G. [et al.] // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 146, N 3. — P. 1498–1505.
67. Isotalo P. A. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations / Isotalo P. A., Wells G. A., Donnelly J. G. // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 67. — P. 986–990.
68. Katz V. L. Recurrent miscarriage / Katz V. L., Kuller J. A. // *Am. J. Perinatol.* — 1994. — Vol. 11. — P. 386–397.
69. Kaufmann P. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia / Kaufmann P., Black S., Huppertz B. // *Biology of Reproduction.* — 2003. — Vol. 69. — P. 1–7.
70. Kutteh W. H. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss / Kutteh W. H., Park V. M., Deitcher S. R. // *Fertil. Steril.* — 1999. — Vol. 71, N 6. — P. 1048–1053.
71. Lack of association between the TGF-beta1 gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion / Amani D., Dehaghani A., Zolghadri J. [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* — 2005. — Vol. 68, N 1–2. — P. 91–103.
72. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations / Garte S., Gaspari L., Alexandrie A. [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention.* — 2001. — Vol. 10. — P. 1239–1248.
73. Methionine synthase (MTR) 2756(A→G) polymorphism, double heterozygosity methionine synthase 2756 AG/ methionine synthase reductase (MTRR) 66 AG, and elevated homocysteinemia are three factors for having a child with Down syndrome / Bosco P., Gueant-Rodriguez R. M., Anello G. [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2003. — Vol. 121, N 3. — P. 219–224.
74. MTHFR C677T Polymorphism and factor V Leiden mutation are not associated with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology in Japanese women / Kohashi G., Kato E. H., Morikawa M. [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2005. — Vol. 31, N 3. — P. 266–271.
75. Oxygen-regulated expression of TGF-beta 3, a growth factor involved in trophoblast differentiation / Schaffer L., Scheid A., Spielmann P. [et al.] // *Placenta.* — 2003. — Vol. 24, N 10. — P. 941–950.
76. Plasma homocysteine levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss / Kumar K., Govindaiah V., Naus-had S. [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 55–58.
77. Polifka J. E. Environmental toxins and recurrent pregnancy loss / Polifka J. E., Friedman J. M. // *Infertil. Reprod. Med. Clin. North. Am.* — 1991. — Vol. 2. — P. 175–213.
78. Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss / Lissak A., Sharon A., Fruchter O. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 181. — P. 126–130.
79. Polymorphisms in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss / Zusterzeel P. L., Nelen W. L., Roelofs H. M. [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 2000. — Vol. 6. — P. 474–478.
80. Polymorphisms in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down Syndrome / Hobbs C. A., Sherman S. L., Yi P. [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 67. — P. 623–630.

81. Polymorphisms in oestrogen and progesterone receptor genes: possible influence on prolactin levels in women / Westberg L., Ha H. P., Baghaei F. [et al.] // *Clin Endocrinol.* — 2004. — Vol. 61, N 2. — P. 216–223.
82. Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages / Buchholz T., Lohse P., Rogenhofer N. [et al.] // *Human Reproduction.* — 2003. — Vol. 18, N 11. — P. 2473–2477.
83. Possible susceptibility of the HLA-DPB1*0402 and HLA-DPB1*04 alleles to unexplained recurrent abortion: analysis by means of polymerase chain reaction-restricted fragment length polymorphism method / Takakuwa K., Hataya I., Arakawa M. [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1999. — Vol. 42. — P. 233–239.
84. Prevalence of diverse antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion / Yamada H., Atsumi T., Kato E. H. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 80. — P. 1276–1278.
85. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss / Carp H., Salomon O., Seidman D. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2002. — Vol. 17, N 6. — P. 1633–1637.
86. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy / Murphy R. P., Donoghue C., Nallen R. J. [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* — 2000. — Vol. 20, N 1. — P. 266.
87. Santoro R. Prothrombotic gene mutations in women with recurrent abortions and intrauterine fetal death / Santoro R., Iannaccaro P., Sottilotto G. // *Minerva Ginecol.* — 2005. — Vol. 57, N 4. — P. 447–450.
88. Stephenson M. D. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study / Stephenson M. D., Awartani K. A., Robinson W. P. // *Hum. Reprod.* — 2002. — Vol. 17. — P. 446–451.
89. Stroth U. The renin angiotensin system and its receptors / Stroth U., Unger T. // *J. Cardiovascular Pharmacol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 21–28.
90. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia / Yamada N., Arinami T., Yamakawa-Kobayashi K. [et al.] // *J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 45. — P. 138–141.
91. The PROGINS progesterone receptor gene polymorphism and idiopathic recurrent miscarriage / Kurz C., Tempfer C. B., Boeckscoer S. [et al.] // *Soc. Gynecol. Investig.* — 2001. — Vol. 8, N 5. — P. 295–298.
92. The role of angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein-E polymorphisms on lipid composition in newborn infants with intrauterine growth restriction / Akisu M., Balim Z., Cetin H. [et al.] // *Early Hum Dev.* — 2004. — Vol. 78, N 2. — P. 95–103.
93. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester / Pihusch R., Buchholz T., Lohse P. [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2001. — Vol. 46, N 2. — P. 124–131.
94. Torry D. S. Determinants of placental vascularity / Torry D. S., Hinrichs M., Torry R. J. // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2004. — Vol. 51, N 4. — P. 257–268.
95. Van Lieshout E. Localization of glutathione S-transferase α and π in human embryonic tissues at 8 weeks gestational age / Van Lieshout E., Knapen M., Lange W. // *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13. — P. 1380–1386.
96. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss / Papazoglou D., Galazios G., Papatheodorou K. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2005. — Vol. 83, N 4. — P. 959–963.
97. Woods D. R. The ACE I/D polymorphism and human physical performance / Woods D. R., Humphries S. E., Montgomery H. E. // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 11, N 10. — P. 416–420.
98. Wramsby M. L. Primary habitual abortions are associated with high frequency of factor V Leiden mutation / Wramsby M. L., Sten-Linder M., Bremme K. // *Fertil. Steril.* — 2000. — Vol. 74, N 5. — P. 987–991.
99. Xenobiotic metabolism genes and the risk of recurrent spontaneous abortions / Hirvonen A., Taylor J. A., Wilcox A. [et al.] // *Epidemiology.* — 1996. — Vol. 7. — P. 206–208.
100. Zetterberg H. Methylenetetrahydrofolate reductase and transcobalamin genetic polymorphisms in human spontaneous abortion: biological and clinical implications / Zetterberg H. // *Reprod. Biol. and Endocr.* — 2004. — Vol. 2. — P. 7.

GENETICS OF PREGNANCY MISCARRIAGE

Bespalova O. N.

■ **Summary:** The development of human genetics postulates the fact that despite of diseases which caused by bacterial, viral and other infections, also many gene-dependent disorders exist. Modern level of development of genetics and widespread application of new highly technological methods of molecular diagnostics enlarge the understanding of the term «pregnancy miscarriage». Pregnancy miscarriage could be caused not only by chromosomal anomalies and gene mutations, but also by genetic predisposition.

■ **Key words:** pregnancy miscarriage; recurrent pregnancy miscarriage; genes