

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2017

Е.А. ТРИФОНОВА¹, О.А. ГАНЬЖА², Т.В. ГАБИДУЛИНА²,
Л.Л. ДЕВЯТЬЯРОВА³, Л.С. СОТНИКОВА², В.А. СТЕПАНОВ¹**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ ПРИВЫЧНОГО
НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ОБЗОР ДАННЫХ МЕТААНАЛИЗОВ**¹НИИ медицинской генетики ФГБНУ Томский НИМЦ, Россия, г. Томск²ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Россия, г. Томск³ОГАУЗ ОПЦ, Россия, г. Томск

Цель исследования. В обзоре освещены вопросы, связанные с изучением роли генетической компоненты в формировании подверженности к привычному невынашиванию беременности (ПНБ) посредством обобщенного количественного анализа данных.

Материал и методы. В обзор включены результаты зарубежных и отечественных метаанализов, найденных в базе данных PubMed по данной тематике, опубликованные за последние 10 лет.

Результаты. Проведено обобщение данных, полученных в метаанализах исследований ассоциации аллельных вариантов генов-кандидатов с ПНБ, и охарактеризована функциональная значимость ряда ассоциированных полиморфных маркеров. Показана важность учета этнической принадлежности индивидов при изучении роли генетических факторов в развитии данной патологии, а также ген-генных и ген-средовых взаимодействий.

Заключение. Создание в перспективе базы данных, включающей результаты ассоциативных исследований с детальным описанием их дизайна (подробные клинические характеристики обследованных индивидов, критерии формирования групп, этническая принадлежность пациентов), будет способствовать получению статистически значимых доказательств роли генетической компоненты в структуре подверженности к ПНБ.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, полиморфный вариант, ген, наследственная предрасположенность, метаанализ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14-04-01467).

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Трифонова Е.А., Ганьжа О.А., Габидулина Т.В., Девятьярова Л.Л., Сотникова Л.С., Степанов В.А. Генетические факторы в развитии привычного невынашивания беременности: обзор данных мета-анализов. *Акушерство и гинекология*. 2017; 4: 14-20
<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.14-20>

Е.А. TRIFONOVA¹, O.A. GANZHA², T.V. GABIDULINA²,
L.L. DEVYATYAROVA³, L.S. SOTNIKOVA², V.A. STEPANOV¹**GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF RECURRENT MISCARRIAGE:
AN OVERVIEW OF THE DATA OF META-ANALYSES**¹Research Institute of Medical Genetics, Tomsk Research Medical Center,
Tomsk 634050, Embankment of the river Ushayki, 10, Russia²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk 634050, Moscow highway, 2, Russia³Regional Perinatal Center, Tomsk 634049, Ivana Chernykh str. 96/1, Russia

Objective. The review highlights the issues associated with a study of the role of genetic components in recurrent miscarriage (RM) susceptibility through generalized quantitative analysis of data.

Material and methods. The review includes the results of foreign and Russian meta-analyses published in the past 10 years and found in the Pubmed database on this topic.

Results. The data obtained from the meta-analyses of studies of an association of allelic variants of candidate genes with RM were generalized and the functional significance of a number of associated polymorphic markers was characterized. Consideration of the ethnicity of individuals was shown to be important in studying the role of genetic factors in the development of this disease, as well as gene-gene and gene-environmental interactions.

Conclusion. Creation of a future database including the results of associative studies with a detailed description of their design (detailed clinical characteristics of the examinees; criteria for group formations; patient ethnicity) will provide statistically significant evidence for the role of genetic components in the structure of RM susceptibility.

Keywords: recurrent miscarriage, polymorphic variant, gene, hereditary predisposition, meta-analysis.

The investigation was supported by Russian Science Foundation grant 14-04-01467.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Trifonova E.A., Ganzha O.A., Gabidulina T.V., Devyatyarova L.L., Sotnikova L.S., Stepanov V.A. Genetic factors in the development of recurrent miscarriage: An overview of the data of meta-analyses. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; (4): 14-20. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.14-20>

На сегодняшний день одной из наиболее важных проблем акушерства, оказывающих отрицательное воздействие на репродуктивное здоровье женщины и обуславливающих высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности, является привычное невынашивание беременности (ПНБ), согласно определению ВОЗ – наличие в анамнезе у женщины подряд 3 и более самопроизвольных прерываний беременности в сроках до 22 недель. По данным многих авторов, частота данного осложнения не имеет тенденции к снижению и составляет от 1 до 5% всех беременностей [1–3]. ПНБ – одна из самых трудных областей в репродуктивной медицине, так как этиология данного заболевания часто неизвестна, а современная диагностика и известные стратегии лечения, основанные на фактических данных, недостаточно эффективны [2, 4].

Привычное невынашивание является полиэтиологическим симптомокомплексом, развитию которого наиболее часто способствуют анатомические, инфекционные, иммунологические, эндокринные и генетические факторы в различных сочетаниях. При исключении всех вышеперечисленных причин, ведущих к потере беременности, в 50% случаев остается группа пациенток, генез привычного выкидыша которых представляется неясным (идиопатическим) [3].

Согласно современным представлениям, одним из ведущих факторов идиопатического ПНБ ранних сроков является наследственная предрасположенность со стороны родителей [3, 5]. К настоящему времени изучено более 230 генов-кандидатов ПНБ (база данных «NuGE Navigator»), имеющих отношение к тромбофилии и гипофибринолизу, метаболизму фолиевой кислоты и витамина В₁₂, функционированию эндотелиальных клеток, метаболизму гормонов, иммунному ответу и др. Однако результаты этих работ нередко противоречивы даже в рамках изучения одной и той же этнической группы, что может быть обусловлено различным дизайном исследования (например, отличием критериев формирования обследуемых групп), методическими ошибками и/или малым объемом выборок [3]. В связи с чем определенный научный интерес представляют результаты обобщенного количественного анализа данных (метаанализа), полученных в отдельных исследованиях ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с ПНБ. За счет увеличения размеров выборки такой подход обеспечивает большую статистическую мощность, чем каждое отдельное исследование, и уменьшает вероятности случайных и систематических ошибок [6].

В настоящей работе с целью выявления ассоциаций полиморфных вариантов генов, ответственных за предрасположенность к развитию ПНБ, были использованы следующие варианты запроса в поисковой строке базы данных «PubMed»: «meta-analysis, polymorphism gene recurrent pregnancy loss»; «meta-analysis, polymorphism gene recurrent miscarriage»; «meta-analysis, polymorphism gene recurrent spontaneous abortion». Всего было найдено 33 статьи по данной тематике, в которых была изучена ассоциация с ПНБ тридцати полиморфных вариантов 21-го гена. Результаты исследований приводятся в таблице [7–35].

Как видно, данные, полученные в метаанализах исследований ассоциации с ПНБ аллельных вариантов генов, свидетельствуют о значимой роли в структуре подверженности к ПНБ полиморфных маркеров ряда генов: глутатион S-трансферазы мю-1 (*GSTM1*), метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), пятого фактора свертывания крови (*F5*), протромбина (*F2*), субъединицы A1 XIII фактора свертывания крови (*F13A1*), антигена HLA-G (*HLA-G*), антагониста рецептора интерлейкина 1 (*IL1RN*), интерлейкинов 6, 10 и 18 (*IL6*, *IL10*, *IL18*), фактора некроза опухоли α (*TNFA*), ангиотензин-конвертирующего фермента (*ACE*), эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*), гена-супрессора опухоли (*TP53*), ингибитора активатора плазминогена (*SERPINE1*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*). Однако следует отметить, что результаты ряда других работ, основанных на аналогичном статистическом подходе, не обнаруживают связи данных маркеров с ПНБ. Например, Medica и соавт. (2009) сообщили в своей работе об отсутствии ассоциации между полиморфным вариантом G308A гена *TNFA* и ПНБ [17]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Zhang и соавт. (2009) [20]. В то же время последующий метаанализ, проведенный Li и соавт. в 2016 году, показал, что генотипы GA и AA маркера G308A гена *TNFA* являются предрасполагающими к развитию ПНБ у индивидов, принадлежащих к монголоидной расе [21]. Аналогичные противоречивые данные были получены в ряде метаанализов и для полиморфных вариантов A1298C гена *MTHFR* и VNTR гена *IL1RN*, I/D-полиморфизма гена *ACE*, варианта -675 4G/5G гена *SERPINE-1*, маркера G1154A гена *VEGFA* [9–11, 15, 16, 23–26, 32–35].

Вышеописанные разноречивые результаты могут быть обусловлены этнической специфичностью наследственной структуры ПНБ и/или наличием ген-генных и ген-средовых взаимодействий, а

Таблица. Результаты метаанализов исследований, посвященных изучению ассоциаций полиморфных вариантов генов с ПНБ

Ген	Полиморфный вариант	Наличие ассоциации	Объем выборки (ПНБ/ контроль)	Источник
Гены системы детоксикации				
GSTM1	GSTM1 0/0	Показана ассоциация с генотипом 0/0	1071/1205	[7]
GSTT1	GSTT1 0/0	Не выявлено ассоциации	1016/1026	[7]
Гены метаболизма фолиевой кислоты и В ₁₂				
MTHFR	C677T	Выявлена ассоциация в китайской популяции	2120/2949	[8]
		Показана ассоциация с аллелем T и генотипом TT у монголоидов. Не выявлена ассоциация у европеоидов	3559/5097	[9]
	A1298C	Выявлена ассоциация в китайской популяции Выявлена ассоциация для генотипов AC и CC Не найдено ассоциации То же	1420/1408 1080/709 1233/1197 1420/1408	[10] [11] [9] [10]
Гены свертывающей системы крови				
F2	G20210A	Показана ассоциация с генотипом AG у европеоидов. Не выявлено ассоциации у монголоидов и негроидов	5400/4640	[12]
F5	G1691A	Показана ассоциация с генотипом AG	1305/842	[4]
F13A1	G103T	Выявлена ассоциация с генотипом GT	382/352	[13]
FGB	G455A	Не выявлено ассоциации	419/386	[13]
Гены иммунной системы				
HLA-G	I/D	Найдена ассоциация с аллелем I	1464/1247	[14]
IL1RN	VNTR	Не выявлено ассоциации	200/300	[15]
		Показана ассоциация у монголоидов	549/1450	[16]
IL6	G174C	Не найдено ассоциации	376/453	[17]
	C684G	Показана ассоциация с аллелем G	324/-	[18]
IL10	A1082G	Найдена ассоциация с генотипом GG	635/691	[17]
IL18	G137C	Выявлена ассоциация с генотипом CC	1208/1233	[19]
	C607A	Не выявлено ассоциации	711/707	[19]
TNFα	G308A	Не найдено ассоциации То же	524/771 1380/1595	[17] [20]
		Выявлена ассоциация с генотипами GA и AA у монголоидов	1430/1727	[21]
	G238A	Не найдено ассоциации То же	884/912 1430/1727	[20] [21]

Продолжение таблицы					
Ген	Поллиморфный вариант	Наличие ассоциации	Объем выборки (ПНБ/ контроль)	Источник	
ESR1	T397C	Не найдено ассоциаций	668/765	[22]	
	A351G				
PGR	V660L	Не найдено ассоциации	741/734	[22]	
Гены метаболизма гормонов					
Гены функционирования эндотелия					
ACE	I/D	Показана ассоциация с аллелем D у монголоидов и европеоидов	1264/845	[23]	
		Показана ассоциация с генотипами ID и DD у европеоидов и монголоидов	1766/1591	[24]	
		Показана ассоциация с аллелем D	2820/3009	[25]	
NOS3	VNTR	Не выявлено ассоциации	1192/736	[26]	
		Не выявлено ассоциации	1210/876	[27]	
		То же	2164/1796	[28]	
		Выявлена ассоциация для общей группы	1231/751	[27]	
TP53	C215G	Выявлена ассоциация с аллелем T у жителей Восточной Азии	2031/1674	[28]	
		Показана ассоциация с генотипами GT и TT	1111/1121	[29]	
		Выявлена ассоциация с генотипом CC	523/387	[27]	
SER-PINE-1	-675 5G/4G	То же	523/378	[30]	
		То же	730/613	[31]	
		Не выявлено ассоциации	2820/3009	[25]	
		Показана ассоциация с генотипами 4G/4G и 4G/5G у монголоидов и негроидов	3684/2208	[32]	
VEGFA	C936T	Показана ассоциация с генотипом 4G/5G у европеоидов	4306/3076	[33]	
		Гены факторов роста хориона и плаценты			
		Выявлена ассоциация с генотипами CT и CC	644/700	[34]	
		Показана ассоциация для монголоидов	1832/2271	[35]	
		Выявлена ассоциация с генотипом CC	440/459	[34]	
G1154A	G634C	Показана ассоциация для общей группы	1832/2271	[35]	
		Не выявлено ассоциации	1166/1099	[34]	
		Найдена ассоциация с генотипом AA для индивидов, не принадлежащих к монголоидам	1832/2271	[35]	
C2578A	G634C	Не выявлено ассоциации	563/572	[34]	
		То же	1832/2271	[35]	

также различными методическими подходами в реализации метаанализов. Необходимо отметить, что нередко в рассмотренных метаанализах не учитывалась этническая принадлежность исследованных групп. Однако, несмотря на вышеозначенную проблему, при обобщенном анализе литературных данных можно выделить ряд генетических маркеров, продемонстрировавших ассоциацию с ПНБ в нескольких метаанализах: С677Т гена *MTHFR* (rs1801133), 4G/5G гена *SERPINE-1* (rs1799889), G894Т (rs2070744) гена *NOS3*, I/D-полиморфизм гена *ACE* (rs4646994), G215С (rs1042522) гена *TP53*, G634С (rs2010963) и С936Т (rs3025039) гена *VEGF-A*, в связи с чем хотелось бы привести более подробную функциональную характеристику этих аллельных вариантов, несомненно, представляющих интерес в рамках изучения предрасположенности к развитию ПНБ.

Характеристика функциональной значимости полиморфных вариантов генов-кандидатов привычного невынашивания беременности

Полиморфный вариант С677Т гена MTHFR. Несинонимичная замена С677Т гена *MTHFR* обуславливает снижение активности метилентетрагидрофолатредуктазы до 30% обычного уровня у гомозигот 677ТТ и до 65% у гетерозигот, которое связано с заменой аминокислотного остатка аланина на валин в области связывания данного фермента с ко-фактором флаavin-аденин-динуклеотид [8]. Данный вариант представляет интерес в связи с патологическими состояниями, ведущими к накоплению гомоцистеина в организме и повреждению эндотелия с последующей активацией внутрисосудистого свертывания и развитием многих гестационных осложнений, в том числе и ПНБ [36].

Инсерционно-делеционный полиморфизм -675 4G/5G гена SERPINE1. Ген *SERPINE1* кодирует один из основных ингибиторов фибринолиза – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1). Известно, что маркер -675 4G/5G локализуется в промоторной области гена *SERPINE1* и входит в состав сайта связывания активатора его транскрипции, при этом для носителей аллеля 5G возможно связывание как с активатором, так и с репрессором, подавляющим транскрипцию гена и таким образом снижающим уровень РАI-1 в тканях [37].

Гипофибринолиз, обусловленный 4G/4G генотипом, ассоциирован с повышенным риском развития таких осложнений беременности, как плацентарная недостаточность, внутриутробная задержка роста плода, ПНБ и преэклампсия. Необходимо отметить, что наряду с регуляцией фибринолиза, РАI-1 участвует и в протеолитическом каскаде, вовлеченном в патологические процессы при инвазии трофобласта, связанные с молекулярными механизмами ПНБ [37, 38].

Полиморфный вариант G894Т гена NOS3. Продукт гена *NOS3* – эндотелиальная NO-синтаза – участвует в синтезе оксида азота (NO), являющегося

одним из основных медиаторов релаксации гладкомышечных клеток сосудов. Полиморфизм G894Т гена *NOS3* представляет собой замену гуанина на тимин в позиции 894 в седьмом экзоне гена *NOS3*, что приводит к замене глутамина на аспарагин в оксигеназном домене фермента и изменению его каталитической активности [37].

Патогенетическая роль эндогенного NO при ПНБ связана с развитием эндотелиальной дисфункции как в материнском организме, так и в фетоплацентарном комплексе [29].

Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ACE. Алл-повтор гена *ACE*, состоящий из 287 пар оснований, определяет содержание ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в различных тканях: у носителей генотипа I/I имеет место минимальный уровень данного фермента, тогда как максимальное его содержание отмечено у лиц с генотипом D/D. Предполагается, что механизм влияния данного полиморфного варианта на варибельность уровня АПФ и функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы связан с изменением регуляции экспрессии гена *ACE* [27]. Кроме того, показана ассоциация аллеля D гена *ACE* с повышенной резистентностью маточных артерий, являющейся маркером развития внутриутробной задержки роста плода [39].

Полиморфный вариант G215C гена TP53 характеризуется заменой нуклеотида гуанина на цитидин в 72-м кодоне гена, вследствие чего происходит замена аргинина на пролин и возникают изменения биологической активности кодируемого протеина p53 – многофункционального транскрипционного фактора, активируемого стрессовыми стимулами, включая повреждение ДНК и гипоксию. Показано, что p53 является мощным индуктором апоптоза и играет важную роль в ангиогенезе и эмбриональном развитии посредством взаимодействия с рядом белков, участвующих в контроле пролиферативных и воспалительных процессов, а также регуляции транскрипции [31].

Полиморфизмы гена VEGFA. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) – продукт гена *VEGFA*, является важнейшим ангиогенным фактором, необходимым для успешной имплантации, инвазии трофобласта и развития эмбриона. В рассмотренных выше метаанализах с развитием ПНБ показана связь двух полиморфных вариантов гена *VEGFA* – G634С и С936Т, расположенных соответственно в 5'- и 3'-нетранслируемых областях данного локуса и ассоциированных с варибельностью уровня его транскрипта [40, 41]. Показано, что нарушение экспрессии гена *VEGFA* в плацентарной ткани может приводить к ряду неблагоприятных исходов беременности, включая ПНБ, внутриутробную гибель и задержку развития плода, а также преэклампсию [42].

Таким образом, проведенные многочисленные ассоциативные исследования генов-кандидатов ПНБ продемонстрировали немаловажный вклад генетической компоненты в структуру подверженности к данной патологии. Однако, несмотря на очевидность генетической предрасположенности к

развитию ПНБ, к настоящему времени не выявлено этиологической значимости конкретного гена или группы генов, детерминирующих развитие этого осложнения беременности. Результаты ассоциативных исследований, посвященные данной проблеме, зачастую являются противоречивыми для разных этнических групп, что может быть связано с вариабельностью структуры наследственной компоненты ПНБ между различными популяционными выборками, а также ген-генными и ген-средовыми взаимодействиями. Кроме того, одной из основных проблем большинства работ, опубликованных на сегодняшний день, является небольшой размер изученных выборок и отсутствие подробной характеристики обследованных индивидов, что затрудняет проведение качественных систематических обзоров и метаанализов. В перспективе создание базы данных, включающей результаты подобных исследований, проведенных в различных популяциях, и подробное описание их дизайна (клинические характеристики обследованных индивидов, критерии формирования групп, этническая принадлежность пациентов) будет способствовать получению статистически значимых доказательств роли генетической компоненты в структуре подверженности к ПНБ.

Литература/References

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 534с. [Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. Unintention of pregnancy. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 534p. (in Russian)]
2. Радзинский В.Е., Соловьева А.В., Оленев А.С. Невынашивание беременности. Что в перспективе? Репродуктивная медицина. 2014; 3-4: 8-10. [Radzinsky V.E., Solovyova A.V., Olenov A.S. Unintention of pregnancy. What in the future? Reproductive medicine. 2014; 3-4: 8-10. (in Russian)]
3. Rull K., Nagirnaja L., Laan M. Genetics of recurrent miscarriage: challenges, current knowledge, future directions. Front. Genet. 2012; 3: 34.
4. Sergi C., Al Jishi T., Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. Arch. Gynecol. Obstet. 2015; 291(3): 671-9. doi: 10.1007/s00404-014-3443-x.
5. Kolte A.M., Nielsen H.S., Steffensen R., Crespi B., Christiansen O.B. Inheritance of the 8.1 ancestral haplotype in recurrent pregnancy loss. Evol. Med. Public Health. 2015; (1): 325-31. doi: 10.1093/emph/eov031.
6. Schulze R. Meta-analysis: a comparison of approaches. Cambridge, MA: Hogrefe & Huber; 2004. 242p.
7. Nair R.R., Khanna A., Singh K. Association of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with early pregnancy loss in an Indian population and a meta-analysis. Reprod. Biomed. Online. 2013; 26(4): 313-22. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.12.004.
8. Ren A., Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Fertil. Steril. 2006; 86(6): 1716-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.052.
9. Cao Y., Xu J., Zhang Z., Huang X., Zhang A., Wang J. et al. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Gene. 2013; 514(2): 105-11. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.091.
10. Chen H., Yang X., Lu M. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis. Arch. Gynecol. Obstet. 2016; 293(2): 283-90. doi: 10.1007/s00404-015-3894-8.
11. Nair R.R., Khanna A., Singh R., Singh K. Association of maternal and fetal MTHFR A1298C polymorphism with the risk of pregnancy loss: a study of an Indian population and a meta-analysis. Fertil. Steril. 2013; 99(5): 1311-8. e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.027.
12. Gao H., Tao F.B. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. Thromb. Res. 2015; 135(2): 339-46. doi: 10.1016/j.thromres.2014.12.001.
13. Li J., Wu H., Chen Y., Wu H., Xu H., Li L. Genetic association between FXIII and β -fibrinogen genes and women with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. J. Assist. Reprod. Genet. 2015; 32(5): 817-25. doi: 10.1007/s10815-015-0471-9.
14. Wang X., Jiang W., Zhang D. Association of 14-bp insertion/deletion polymorphism of HLA-G gene with unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. Tissue Antigens. 2013; 81(2): 108-15. doi: 10.1111/tan.12056.
15. Agrawal S., Parveen F., Faridi R.M., Prakash S. Interleukin-1 gene cluster variants and recurrent pregnancy loss among North Indian women: retrospective study and meta-analysis. Reprod. Biomed. Online. 2012; 24(3): 342-51. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.11.021.
16. Nair R.R., Khanna A., Singh K. Association of interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN) gene polymorphism with recurrent pregnancy loss risk in the North Indian Population and a meta-analysis. Mol. Biol. Rep. 2014; 41(9): 5719-27. doi: 10.1007/s11033-014-3443-8.
17. Medica I., Ostojic S., Perez N., Kastrin A., Peterlin B. Association between genetic polymorphisms in cytokine genes and recurrent miscarriage – a meta-analysis. Reprod. Biomed. Online. 2009; 19(3): 406-14.
18. Bombell S., McGuire W. Cytokine polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: meta-analysis. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2008; 48(2): 147-54. doi: 10.1111/j.1479-828X.2008.00843.x.
19. Chen H., Yang X., Du J., Lu M. Interleukin-18 gene polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2015; 41(10): 1506-13. doi: 10.1111/jog.12800.
20. Zhang B., Liu T., Wang Z. Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphisms (-308G/A, -238G/A) with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. Hum. Immunol. 2012; 73(5): 574-9. doi: 10.1016/j.humimm.2012.01.008.
21. Li H.H., Xu X.H., Tong J., Zhang K.Y., Zhang C., Chen Z.J. Association of TNF- α genetic polymorphisms with recurrent pregnancy loss risk: a systematic review and meta-analysis. Reprod. Biol. Endocrinol. 2016; 14: 6. doi: 10.1186/s12958-016-0140-6.
22. Su M.T., Lin S.H., Chen Y.C. Association of sex hormone receptor gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Fertil. Steril. 2011; 96(6): 1435-44. e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.030.
23. Yang C., Fangfang W., Jie L., Yanlong Y., Jie W., Xuefei L. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (I/D) polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. J. Assist. Reprod. Genet. 2012; 29(11): 1167-73. doi: 10.1007/s10815-012-9870-3.
24. Wang Z., Wang P., Wang X., He X., Wang Z., Xu D. et al. Significant association between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and risk of recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Metabolism. 2013; 62(9): 1227-38. doi: 10.1016/j.metabol.2013.03.003.
25. Su M.T., Lin S.H., Chen Y.C., Kuo P.L. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Thromb. Haemost. 2013; 109(1): 8-15. doi: 10.1160/TH12-08-0584.
26. Perez N., Ostojic S., Zdravcivic M., Volk M., Kapovic M., Peterlin B. Insertion/deletion polymorphism in intron 16 of ACE gene in idiopathic recurrent spontaneous abortion: case-control study, systematic review and meta-analysis. Reprod. Biomed. Online. 2016; 32(2): 237-46. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.11.003.
27. 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. Hum. Reprod. Update. 2011; 17(6): 803-12. doi: 10.1093/humupd/dmr027.

28. Cao Y., Zhang Z., Xu J., Wang J., Yuan W., Shen Y. et al. Genetic association studies of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a systematic and meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2014; 41(6): 3981-9. doi: 10.1007/s11033-014-3266-7.
29. Perez N., Peterlin B., Volk M., Kapović M., Ostojic S. A critical update on endothelial nitric oxide synthase gene variations in women with idiopathic recurrent spontaneous abortion: genetic association study, systematic review and meta-analyses. *Mol. Hum. Reprod.* 2015; 21(5): 466-78. doi: 10.1093/molehr/gav008.
30. Tang W., Zhou X., Chan Y., Wu X., Luo Y. p53 codon 72 polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2011; 28(10): 965-9. doi: 10.1007/s10815-011-9618-5.
31. Chen H., Yang X., Wang Z. Association between p53 Arg72Pro polymorphism and recurrent pregnancy loss: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31(2): 149-53. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.05.003.
32. Chen H., Nie S., Lu M. Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015; 73(4): 292-300. doi: 10.1111/aji.12321.
33. Li X., Liu Y., Zhang R., Tan J., Chen L., Liu Y. Meta-analysis of the association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 1051-6. doi: 10.12659/MSM.892898.
34. Zhang B., Dai B., Zhang X., Wang Z. Vascular endothelial growth factor and recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Gene.* 2012; 507(1): 1-8. doi: 10.1016/j.gene.2012.06.049.
35. Xu X., Du C., Li H., Du J., Yan X., Peng L. et al. Association of VEGF genetic polymorphisms with recurrent spontaneous abortion risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0123696. doi: 10.1371/journal.pone.0123696.
36. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Агаркова Т.А., Габитова Н.А., Степанов В.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности. *Акушерство и гинекология.* 2011; 2: 8-15. [Trifonova E.A., Gabidulina T.V., Agarkova T.A., Gabitova N.A., Stepanov V.A. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and pregnancy complications. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2011; (2): 8-15. (in Russian)]
37. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Бухарина И.Ю., Степанов В.А. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных мета-анализов. *Молекулярная медицина.* 2016; 1: 8-14. [Trifonova E.A., Gabidulina T.V., Buharina I.Yu., Stepanov V.A. The role of factors of hereditary predisposition in the development of pre-eclampsia: an overview of meta-analysis data. *Molekulyarnaya meditsina.* 2016; 1: 8-14. (in Russian)]
38. Ramón L.A., Gilabert-Estellés J., Cosín R., Gilabert J., España F., Castelló R. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism and endometriosis. Influence of PAI-1 polymorphism on PAI-1 antigen and mRNA expression. *Thromb. Res.* 2008; 122(6): 854-60.
39. Serrano N.C., Díaz L.A., Pérez M.C., Mesa C.M., Cifuentes R., Monterrosa A. et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and pre-eclampsia risk: evidence of small-study bias. *PLoS Med.* 2006; 3(12): e520.
40. Amirchaghmaghi E., Rezaei A., Moïni A., Roghaei M.A., Hafezi M., Afatoonian R. Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Cell J.* 2015; 16(4): 538-45.
41. Galazios G., Papazoglou D., Tsikouras P., Koltos G. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pregnancy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(5): 371-8. doi: 10.1080/14767050802645035.
42. Su M.T., Lin S.H., Chen Y.C., Kuo P.L. Gene-gene interactions and risk of recurrent miscarriages in carriers of endothelial gland-derived vascular endothelial growth factor and prokineticin receptor polymorphisms. *Fertil. Steril.* 2014; 102(4): 1071-7. e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.042.

Поступила 19.08.2016

Принята в печать 02.09.2016

Received 19.08.2016

Accepted 02.09.2016

Сведения об авторах:

Трифонова Екатерина Александровна, к.м.н., научный сотрудник НИИ медицинской генетики ФГБНУ Томский НИМЦ. Адрес: 634050, Россия, Томск, ул. Набережная р. Ушайки, д. 10. Телефон: 8 (3822) 51-33-34. E-mail: ekaterina.trifonova@medgenetics.ru

Ганьжа Ольга Александровна, ординатор ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2. Телефон: 8 (923) 422-74-46. E-mail: ganzha.olga42@gmail.com

Габидулина Татьяна Васильевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2. Телефон: 8 (913) 850-11-20. E-mail: helen556@yandex.ru

Девятярова Лариса Леонидовна, врач-акушер-гинеколог ОГАУЗ ОПЦ. Адрес: 634049, Россия, Томск, ул. Ивана Черных, д. 96/1. Телефон: 8 (3822) 64-49-00. E-mail: dev-larisa@yandex.ru

Сотникова Лариса Степановна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2. Телефон: 8 (3822) 90-11-01. E-mail: sotnikova-larisa@mail.ru

Степанов Вадим Анатольевич, д.б.н., профессор, директор НИИ медицинской генетики ФГБНУ Томский НИМЦ. Адрес: 634050, Россия, Томск, ул. Набережная р. Ушайки, д. 10. Телефон: 8 (3822) 51-33-34. E-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru

About the authors:

Trifonova Ekaterina Aleksandrovna, Candidate of Medical Science, Research Associate, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk Research Medical Center. 634050, Russia, Tomsk, Embankment of the river Ushayki, 10. Tel.: +73822513334. E-mail: ekaterina.trifonova@medgenetics.ru

Ganzha Olga Aleksandrovna, a resident of the State Public Health Service of the Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia. 634050, Russia, Tomsk, Moscow highway, 2. Tel.: +79234227446. E-mail: ganzha.olga42@gmail.com

Gabidulina Tatyana Vasilievna, MD, associate professor of the obstetrics and gynecology department, o Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia. 634050, Russia, Tomsk, Moscow highway, 2. Tel.: +79138501120. E-mail: helen556@yandex.ru

Devyatyarova Larisa Leonidovna, obstetrician-gynecologist, Regional Perinatal Center. 634049, Russia, Tomsk, Ivana Chernykh str. 96/1. Tel.: +73822644900. E-mail: dev-larisa@yandex.ru

Sotnikova Larisa Stepanovna, MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia. 634050, Russia, Tomsk, Moscow highway, 2. Tel.: +73822901101. E-mail: sotnikova-larisa@mail.ru

Stepanov Vadim Anatolyevich, Doctor of Biological Sciences, Professor, Director of Research Institute of Medical Genetics, Tomsk Research Medical Center. 634050, Russia, Tomsk, Embankment of the river Ushayki, 10. Tel.: +73822513334. E-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru