

УДК 618.39-079.6:575.174

Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Страмбовская Н.Н., Белозерцева Е.П.

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ
ГЕМОСТАЗА И ФОЛАТНОГО ОБМЕНА, У ПАЦИЕНТОК
С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ПОТЕРЯМИ БЕРЕМЕННОСТИ В РАННИЕ СРОКИ**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования Читинская государственная медицинская академия
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Цель исследования. Изучить ассоциации между полиморфизмами генов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-6755G>4G* и их сочетаниями с риском рецидивирующих ранних потерь беременности.

Материалы и методы. В исследование были включены здоровые некурящие небеременные женщины раннего фертильного возраста (20-35 лет), без семейного анамнеза тромбозов. Основную группу составили 50 пациенток, имевших в анамнезе от 2 до 5 спонтанных выкидышей в ранние сроки гестации с исключенными известными причинами невынашивания беременности; контрольную группу – 50 женщин, имевших нормальные роды, завершившиеся рождением здорового ребенка, без анамнеза спонтанных выкидышей, преждевременных родов, потери плода, преэклампсии и других акушерских осложнений. Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции. Анализ результатов включал соответствие закону Харди-Вайнберга, χ^2 -тест, относительный шанс (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты. Выявлена значимая ассоциативная связь между носительством гетерозиготного генотипа *FV-1691GA* и рецидивирующими потерями беременности в ранние сроки (ОШ=3,1; 95% ДИ 0,3-9,1). Гетерозиготный генотип *FII-20210GA* был обнаружен в геноме у представительниц группы невынашивания (4% vs 0%). Риск повторных выкидышей значимо возрастал у носителей гетерозиготных генотипов *PAI-1-5G4G* (ОШ=5,5; 95% ДИ 2,3-12,8) или *MTHFR-677CT* (ОШ=7,7; 95% ДИ 2,6-22,5). Максимальный показатель риска невынашивания отмечен при сочетании генотипов *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT* (ОШ=5,2; 95% ДИ 1,1-25,7). Комбинация генотипов *PAI-1-5G4G* и *FV-1691GA* была идентифицирована только у пациенток с рецидивирующими ранними потерями (2% vs 0%).

Заключение. Полученные результаты подтверждают участие генетического фактора в патогенезе рецидивирующих потерь беременности в ранние сроки и предиктивную роль генотипов *FV-1691GA*, *FII-20210GA*, *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT*. Комбинация генотипов *FV-1691GA* и *PAI-1-5G4G* может претендовать на роль молекулярно-генетического предиктора рецидивирующих ранних потерь беременности.

Ключевые слова: полиморфизм генов, гемостаз, фолатный обмен, рецидивирующие ранние спонтанные выкидыши.

Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Strambovskaya N.N., Belozertseva E.P.

GENE POLYMORPHISM ASSOCIATED WITH DISORDERS OF HEMOSTASIS AND FOLATE METABOLISM IN PATIENTS WITH RECURRENT EARLY PREGNANCY LOSSES

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

*The aim of the research. To assess the association between polymorphisms of *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-6755G>4G* and their combinations among women with recurrent early spontaneous abortion (RESA).*

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

Results. *Significant association between heterozygotes genotype *FVL-1691GA* and RESA was found (OR=3.1; 95% CI 0.3-9.1). Heterozygous genotype *FII-20210GA* was found only in RESA group (4% vs 0%). The *PAI-1-5G4G* genotype was significantly associated with RESA (OR=5.5; 95% CI 2.3-12.8). Hete-*

rozygotes with *MTHFR-677CT* genotype had high risk of early recurrent pregnancy loss (OR=7.7; 95% CI 2.6-22.5). The presence of the *PAI-1-5G4G* genotype together with the *MTHFR-677CT* genotype was found to be a risk factor for RESA (OR=5.2; 95% CI 1.1-25.7). Combined *PAI-1-5G4G//FVL-1691GA* genotypes was detected only in patients (2% vs 0%).

Conclusion. The genetic polymorphisms of *FVL-1691GA*, *FII-20210GA*, *MTHFR-677CT*, and the *PAI-1-5G4G* genotypes are associated with RESA. Combined genotypes *FVL-1691GA//PAI-1-5G4G* can be considered as a genetic molecular predictor of recurrent early pregnancy losses.

Keywords: gene polymorphism, hemostasis, folate metabolism, recurrent early spontaneous abortion.

Рецидивирующий самопроизвольный выкидыш в ранние сроки гестации является серьезной клинической проблемой, частота которой в мире, по данным официальной статистики, составляет 1-5% и не имеет тенденции к снижению [1]. Несмотря на огромное количество фундаментальных работ по данному осложнению беременности, патогенез его до конца не изучен, и в 40-50% клинических случаев причина остается полностью невыясненной. Генетический, анатомический, эндокринный, иммунный, инфекционный, экологический факторы были предложены как триггеры привычных ранних потерь беременности. Ряд авторитетных исследователей постулируют тромбофилию и нарушения фолатного обмена как конфаундеры рецидивирующих спонтанных выкидышей в ранние сроки гестации. Так с повышенной частотой ранних потерь беременности ассоциируют полиморфизмы *FVL-1691G>A* (фактор V Лейдена) и *FII-20210G>A* (протромбина) [2, 3, 4]. Показано, что полиморфизмы *MTHFR-677C>T* и *MTHFR-1298 A>C* ассоциированы с риском ранних и поздних выкидышей [5, 6, 7].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (*PAI-1*) чрезвычайно важен для реализации репродуктивной функции. Y.J. Jeon и соавт. (2013), показали, что повышение уровня *PAI-1* может способствовать развитию тромбозов и воспаления, которые непосредственно и приводят к потере беременности [8]. Однако сведения научной литературы о взаимосвязи между полиморфизмом *PAI-1-675 4G>5G* и ранними выкидышами достаточно противоречивы [9, 10, 11]. Мета-анализы и работы последних лет убедительно продемонстрировали, что у пациенток с генотипом *PAI-1- 4G>4G* повышен риск ранних потерь беременности, что, по мнению авторов, обусловлено изменениями метаболического, гормонального и иммунного статуса этих женщины [12, 13].

Известно, что неаллельные гены могут взаимодействовать между собой, в результате чего при определенных сочетаниях генетических полиморфизмов могут меняться реализуемые ими эффекты [14]. В этом аспекте большой научно-практический интерес представляют сведения современной литературы об аллельных вариантах генов гемостаза, ассоциированных с повышенным риском развития тромбофилии [15].

С другой стороны, известно, что на реализацию генетической программы существенное влияние оказывают внешние воздействия – эпигенетические факторы. Эпигенетический контроль может промотировать (усилить) первичный сигнал (стимуляция промотора) или осуществлять сайленсинг (подавление экспрессии генов) генов [16].

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение ассоциации между полиморфизмами генов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-6755G>4G* и их сочетаниями с риском рецидивирующих ранних потерь беременности.

Материалы и методы. Данное исследование было одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 64 от 23 июня 2014 г.). В исследование были включены небеременные женщины раннего фертильного возраста (20-35 лет), не имевшие вредных привычек (курение, прием алкоголя или наркотических средств), соматических заболеваний и семейного анамнеза тромбозов и тромбоэмболий, без аномалий развития репродуктивных органов и нарушений менструального цикла. Основную группу составили 50 пациенток, имевших в анамнезе от 2 до 5 спонтанных выкидышей в ранние сроки гестации (группа невынашивания беременности – НВ). Малая численность данной группы обусловлена строгими критериями отбора: у всех женщин были исключены антифосфолипидный синдром, генитальные инфекции, общие инфекционные заболевания (в том числе обусловленные TORCH-агентами), аномалии развития и заболевания матки, эндок-

ринные нарушения, как причины рецидивирующих ранних потерь беременности [1]. В контрольную группу вошли 50 женщин, имевших нормальные роды, завершившиеся рождением здорового ребенка, без анамнеза спонтанных выкидышей, преждевременных родов, потери плода, преэклампсии/эклампсии и других акушерских осложнений.

Генотипирование для выявления интересующих нас полиморфизмов проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Проба-РАПИД генетика», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). В качестве метода использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) с использованием комплектов реагентов «КардиоГенетика тромбофилия», «Генетика метаболизма фолатов» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Генетические исследования выполнены в НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института – профессор Ю.А. Витковский). Частоты генотипов обследованных пациенток проверяли на соответствие закону Харди-Вайнберга.

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

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10. Статистическую значимость различий между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t); между долями – по критерию χ^2 с поправкой Йетса. Значения считали статистически значимыми при величине $\chi^2 > 3,84$, при $p \leq 0,05$. Силу ассоциативной связи между изучаемыми генетическими полиморфизмами и ранними выкидышами оценивали по величине показателя относительного шанса (ОШ). ОШ=1, означает, что зависимость между воздействием и изучаемым явлением отсутствует. При ОШ>1 вероятность события повышена, а ОШ<1 указывает на отсутствие влияния. Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p=95\%$.

Результаты и обсуждение. Средний возраст обследованных варьировал от 21 до 35 лет, не имел значимых различий в сравниваемых группах и составил $31,0 \pm 3,3$ лет (контрольная группа) и $31,3 \pm 2,9$ лет (группа НБ, $p > 0,05$).

Распространенность исследуемых генетических полиморфизмов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Частота генотипов и аллелей полиморфизма *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *PAI-1-5G4G*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C* в сравниваемых группах*

Генотип	Невынашивание беременности* (n=50)	Здоровые* (n=50)	χ^2	$p \chi^2$
<i>FVL-1691G>A</i>				
GG	47 (94%)	49 (98%)	0,26	0,610
GA	3 (6%)	1 (2%)		
AA	0 (0%)	0 (0%)		
G	97 (0,97)	98 (0,98)	0,00	1,000
A	3 (0,03)	2 (0,02)		
<i>FII-20210G>A</i>				
GG	48 (96%)	50 (100%)	0,51	0,4751
GA	2 (4%)	0 (0%)		
AA	0 (0%)	0 (0%)		
G	98(0,98)	100 (1,00)	0,51	0,477
A	2 (0,02)	0,00		
<i>PAI-1-5G>4G</i>				
5G/5G	1 (2%)	11 (22%)	7,67	0,006
5G/4G	36 (72%)	16 (32%)	14,46	0,001
4G/4G	13 (26%)	23 (46%)	3,52	0,061
5G	38 (0,38)	38 (0,38)	0,00	1,000
4G	62 (0,62)	62 (0,62)		

<i>MTHFR-677C>T</i>				
CC	17 (34%)	22 (44%)	0,67	0,412
CT	31 (62%)	23 (46%)	1,97	0,160
TT	2 (4%)	5 (10%)	0,61	0,433
C	65 (0,65)	67 (0,67)	0,05	0,830
T	35 (0,35)	33 (0,33)		
<i>MTHFR-1298A>C</i>				
AA	23 (46%)	26 (52%)	0,16	0,689
AC	23 (46%)	20 (40%)	0,16	0,686
CC	4 (8%)	4 (8%)	0,00	1,000
A	69 (0,69)	62 (0,62)	0,17	0,684
C	31 (0,31)	28 (0,28)		

Примечание: * – с учетом равновесия Харди-Вайнберга.

В обеих исследуемых группах нами не были выявлены носители *FVL-1691AA* или *FII-20210AA* генотипов. Гетерозиготные варианты носительства *FVL-1691GA* зарегистрированы в обеих группах: среди пациенток контрольной группы – 2%, среди женщин с невынашиванием беременности – 6% ($\chi^2=1,0$; $p>0,05$). Все женщины контрольной группы имели нормальный гомозиготный генотип *FII-20210GG* (100%). Подавляющее большинство пациенток с ранними потерями беременности в анамнезе (96%) были носителями (GG) гомозиготного генотипа *FII-20210G>A*, 4% – гетерозиготными (GA) ($\chi^2=84,4$; $p=0,001$).

Наши результаты подтвердили сведения современной литературы, что у пациенток с повторными выкидышами в ранние сроки беременности чаще встречается гетерозиготный вариант носительства гена *FVL-1691G>A* [2, 4, 17].

Pasińska M. (2012), Sergi C. (2015), Kamali M. (2017) и соавторами зарегистрирована большая распространенность мутантного генотипа *FVL-1691AA* у женщин с привычными ранними потерями беременности [2, 4, 17]. К. Farahmand и соавт. (2016), М. Kamali и соавт. (2017) показана взаимосвязь гетерозиготного и мутантного генотипа *FII-20210G>A* с повышенным риском повторных ранних выкидышей [3, 4].

Однако мы не выявили мутантных вариантов генотипов *FV-1691G>A* и *FII-20210G>A* ни у пациенток, ни у женщин контрольной группы. Данный факт может быть обусловлен, во-первых, небольшим объемом нашей выборки, обусловленной критериями включения в исследование; во-вторых, тем, что носительницы генотипов *FV-1691AA* и *FII-20210AA* часто страдают первичным бесплодием [18].

Частота встречаемости гетерозиготного генотипа *PAI-1-5G4G* была значительно выше в группе пациенток с невынашиванием по сравнению с контролем (72% vs 32%; $\chi^2=14,46$; $p=0,001$). Наши данные согласуются с выводами Kamali M. (2017), сделанными при обследовании большой когорты женщин (955 с повторными выкидышами и 499 контрольной группы) [4].

Нормальный генотип *MTHFR-677CC* обнаружен с одинаковой частотой у пациенток (группа НБ) и в группе сравнения: 34% vs 44%, соответственно ($p>0,05$). Не зарегистрировано статистически значимых различий между группами в частоте распространенности гетерозиготного генотипа *MTHFR-677CT* (62% vs 46%, $p>0,05$) и мутантного гомозиготного генотипа *MTHFR-677TT* (4% vs 10%, $p>0,05$).

Удельный вес носителей нормального генотипа *MTHFR-1298AA* у пациенток с невынашиванием и в группе сравнения составил 46% vs 52%, соответственно ($p>0,05$). Гетерозиготный генотип *MTHFR-1298AC* был идентифицирован с одинаковой частотой у 46% пациенток и 40% здоровых женщин ($p>0,05$). В исследуемых группах не имела значимых различий частота встречаемости мутантного аллеля С (0,31 vs 0,28, $p>0,05$) и генотипа *MTHFR-1298CC* (8% vs 8%, $p>0,05$). В целом в обеих группах мутантный генотип *MTHFR-1298CC* обнаруживался значительно реже, чем нормальный генотип *MTHFR-1298AA*: 8% vs 46% (группа НБ, $p<0,05$) и 8% vs 52% (группа контроля, $p<0,05$).

В таблице 2 представлена оценка риска невынашивания беременности в зависимости от присутствия исследуемых генетических полиморфизмов. Выявлена значимая ассоциативная связь между гетерозиготным генотипом *FV-1691GA* и рецидивирующими потерями беременности в ранние сроки (ОШ=3,1; ДИ 0,3-9,1). Гетерозиготный генотип *FII-20210GA* был обнаружен только в группе невынашивания: 4% vs 0% (ОШ=3,1; ДИ 0,3-9,1).

Таблица 2

Относительный риск частоты встречаемости генетических полиморфизмов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *PAI-1-5G4G*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C* и их комбинаций в сравниваемых группах

Генетические полиморфизмы	Невынашивание беременности (n=50)	Здоровые (n=50)	ОШ (95% ДИ)	χ^2	p
<i>FV-1691GA</i>	3 (6%)	1 (2%)	3,1 (0,3-9,1)	0,26	0,610
<i>FII-20210GA</i>	2 (4%)	0		2,04	0,495
<i>PAI-1-5G4G</i>	36 (72%)	16 (32%)	5,5* (2,3-12,8)	14,46*	0,001
<i>PAI-1-4G4G</i>	13 (26%)	23 (46%)	0,4 (0,2-1,0)	3,52	0,061
<i>MTHFR-677CT</i>	23 (46%)	5 (10%)	7,7* (2,6-22,5)	14,34*	0,001
<i>MTHFR-1298AC</i>	23 (46%)	20 (40%)	1,3 (0,6-2,8)	0,16	0,686
<i>MTHFR-677TT</i>	2 (4%)	5 (10%)	0,4 (0,1-2,0)	0,61	0,4331
<i>MTHFR-1298CC</i>	4 (8%)	4 (8%)	1,0	0,000	1,000
<i>PAI-1-5G4G// MTHFR-677CT</i>	9 (18%)	2 (4%)	5,2* (1,1-25,7)	3,68	0,055
<i>PAI-1-5G4G // MTHFR-1298AC</i>	7 (14%)	3 (6%)	2,5 (0,6-10,5)	1,00	0,317
<i>PAI-1-5G4G // FV-1691GA</i>	1 (2%)	0		0,00	1,00
<i>PAI-1-5G4G // MTHFR-677CT //1298AC</i>	7 (14%)	5 (10%)	1,5 (0,4-4,9)	0,09	0,758

Примечание: * различия статистически значимы ($p \leq 0,05$)

В исследуемой группе не выявлено увеличения риска невынашивания беременности у носительниц мутантного генотипа *PAI-1-4G4G* (ОШ=0,4; ДИ 0,2-1,0). Присутствие гетерозиготного генотипа *PAI-1-5G4G* статистически значимо повышало риск повторных выкидышей (ОШ=5,5; ДИ 2,3-12,8). Выявленный нами факт находит подтверждение в мета-анализе X. Li и соавт. (2015), включившем 22 исследования (4306 случая НБ и 3076 контрольных наблюдений), которые показали, что генетический полиморфизм *PAI-1 4G5G* ассоциирован с высоким риском рецидивирующих выкидышей в ранние сроки гестации ($p=0,0003$), особенно в Кавказской субпопуляции ($p < 0,001$) [11].

Мы не обнаружили повышенного риска ранних потерь беременности у мутантных гомозигот с генотипами *MTHFR-677CC* и *MTHFR-1298CC* (ОШ \leq 1,0). При этом при гетерозиготном генотипе *MTHFR-677CT* риск повторных выкидышей былкратно выше (ОШ=7,7; ДИ 2,6-22,5), а у гетерозигот с генотипом *MTHFR-1298AC* такой взаимосвязи не выявлено (ОШ=1,3; ДИ 0,6-2,8). Аналогичные результаты относительно полиморфизма гена *MTHFR-1298A>C* получены Y. Сао и соавт. (2013), которые на большой выборке (1163 женщин с невынашиванием и 1061 здоровая) показали отсутствие взаимосвязи рецидивирующих выкидышей в ранние сроки с гетерозиготным и мутантным вариантами данного генотипа [20].

Известно, что сочетание нескольких генетических полиморфизмов, ассоциированных с предрасположенностью к заболеванию увеличивают риск его развития [14, 17, 21]. Нами обнаружено, что присутствие полиморфизма *PAI-1-5G4G* одновременно с генотипами *MTHFR-677CT* или *MTHFR-1298AC* или *FV-1691GA* повышает риск невынашивания беременности. Максимальный показатель относительного шанса отмечен для сочетания генотипов *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT* (ОШ=5,2; ДИ 1,1-25,7). Следует особо отметить, что комбинация генотипов *PAI-1-5G4G* и *FV-1691GA* была идентифицирована только у пациенток с рецидивирующими ранними потерями беременности (2% vs 0%).

Сопоставляя полученные результаты с биологическими эффектами, реализуемыми изучаемыми полиморфизмами генов, можно заключить, что при сочетании в геноме предикторов гипергомоцистеинемии, гиперкоагуляции и снижения активности фибринолиза образуются микротромбы и возникают расстройства микроциркуляции, что приводит к нарушениям плацентации, маточноплацентарного кровообращения и может быть одной из причин невынашивания беременности [15, 21].

Заключение. Полученные результаты подтверждают участие генетического фактора в патогенезе рецидивирующих потерь беременности в ранние сроки и подтверждают предиктивную роль генотипов *FV-1691GA*, *FII-20210GA*, *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT*. Следует отметить, что сочетание генотипов *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT* повышает риск невынашивания в 4,5 раза, а комбинация генотипов *FV-1691GA* и *PAI-1-5G4G* была идентифицирована только у пациенток с невынашиванием, что может претендовать на роль молекулярно-генетического предиктора рецидивирующих ранних потерь беременности.

Таким образом, у пациенток с повторяющимися самопроизвольными выкидышами в ранние сроки беременности при исключении прочих причин невынашивания целесообразно проводить типирование генов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *PAI-1-6755G>4G* и давать оценку не только выявленным генетическим полиморфизмам, но и их сочетаниям. Мы полагаем, что такой подход повысит прогностическую точность генетического исследования.

Литература:

1. Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J.* 2015 Mar. 91(1073). 51-62. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132672.
2. 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 Mar. 291(3). 671-9. doi: 10.1007/s00404-014-3443-x.
3. Farahmand K., Totonchi M., Hashemi M., Reyhani Sabet F., Kalantari H., Gourabi H., Mohseni Meybodi A. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016. 29(8). 1269-73. doi: 10.3109/14767058.2015.1044431.
4. Kamali M., Hantoushzadeh S., Borna S., Neamatzadeh H., Mazaheri M., Noori-Shadkam M., Haghighi F. Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Biomed J.* 2018 Mar. 22(2). 78-89.
5. Al-Achkar W., Wafa A., Ammar S., Moassass F., Jarjour RA. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Gene Polymorphisms With Recurrent Pregnancy Loss in Syrian Women. *Reprod Sci.* 2017 Sep. 24(9). 1275-1279. doi: 10.1177/1933719116682874.
6. 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 Feb. 293(2). 283-90. doi: 10.1007/s00404-015-3894-8.
7. Yang Y., Luo Y., Yuan J., Tang Y., Xiong L., Xu M., Rao X., Liu H. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a comprehensive evaluation. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Jun. 293(6). 1197-211. doi: 10.1007/s00404-015-3944-2.
8. Jeon Y.J., Kim Y.R., Lee B.E., Choi Y.S., Kim J.H., Shin J.E., Rah H., Cha S.H., Lee W.S., Kim N.K. Genetic association of five plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss in Korean women. *Thromb Haemost.* 2013 Oct. 110(4): 742-50.
9. Guan L.X., Du X.Y., Wang J.X., Gao L., Wang R.L., Li H.B., Wang S.X. Association of genetic polymorphisms in plasminogen activator inhibitor-1 gene and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene with recurrent early spontaneous abortion. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2005 Jun. 22(3). 330-3.

10. Parveen F., Tuteja M., Agrawal S. Polymorphisms in MTHFR, MTHFD, and PAI-1 and recurrent miscarriage among North Indian women. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Nov. 288(5). 1171-7.
11. 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 Apr. 21. 1051-6. doi: 10.12659/MSM.892898.
12. Chen H., Nie S., Lu M. Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2015 Apr. 73(4). 292-300. doi: 10.1111/aji.12321.
13. Salazar Garcia M.D., Sung N., Mullenix T.M., Dambaeva S., Beaman K., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism is Associated with Reproductive Failure: Metabolic, Hormonal, and Immune Profiles. *Am J Reprod Immunol.* 2016 Jul. 76(1). 70-81. doi: 10.1111/aji.12516.
14. Баранов В.С., ред. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикативной медицины. С.-Пб: Н-Л. 2009. 528 с.
15. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2015. 1. С. 36-48.
16. Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2013. 17(4-2). 805-832.
17. Pasińska M, Soszyńska K, Runge A, Dabrowska A, Juraszek A, Janiszewska T, Olga H. Molecular diagnostic tests for thrombophilia in patients referred to genetic counseling clinic because due to recurrent pregnancy failure. One center's experience. *Ginekol Pol.* 2012. 83(3). 178-82.
18. Djurovic J., Stojkovic O., Todorovic J., Brajic A., Stankovic S., Obradovic S., Stamenkovic G. Genetics of suspected thrombophilia in Serbian females with infertility, including three cases, homozygous for FII 20210A or FV 1691A mutations. *Hum Fertil (Camb).* 2017 Jun. 20(2). 132-39. doi: 10.1080/14647273.2016.1255785.
19. 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. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2015. 21. 1051–56.
20. Cao Y., Xu J., Zhang Z., Huang X., Zhang A., Wang J., Zheng Q., Fu L., Du J. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Gene.* 2013 Feb. 514(2).105-11. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.091.
21. Фролова Н.И., Белокрыницкая Т.Е., Страмбовская Н.Н. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности у молодых здоровых женщин. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2015. 3. 29-30.

References:

1. Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J.* 2015 Mar. 91(1073). 51-62. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132672.
2. 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 Mar. 291(3). 671-9. doi: 10.1007/s00404-014-3443-x.
3. Farahmand K., Totonchi M., Hashemi M., Reyhani Sabet F., Kalantari H., Gourabi H., Mohseni Meybodi A. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016. 29(8). 1269-73. doi: 10.3109/14767058.2015.1044431.
4. Kamali M., Hantoushzadeh S., Borna S., Neamatzadeh H., Mazaheri M., Noori-Shadkam M., Haghghi F. Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Biomed J.* 2018 Mar. 22(2). 78-89.
5. Al-Achkar W., Wafa A., Ammar S., Moassass F., Jarjour RA. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Gene Polymorphisms With Recurrent Pregnancy

- Loss in Syrian Women. *Reprod Sci.* 2017 Sep. 24(9). 1275-1279. doi: 10.1177/1933719116682874.
6. 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 Feb. 293(2). 283-90. doi: 10.1007/s00404-015-3894-8.
 7. Yang Y., Luo Y., Yuan J., Tang Y., Xiong L., Xu M., Rao X., Liu H. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a comprehensive evaluation. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Jun. 293(6). 1197-211. doi: 10.1007/s00404-015-3944-2.
 8. Jeon Y.J., Kim Y.R., Lee B.E., Choi Y.S., Kim J.H., Shin J.E., Rah H., Cha S.H., Lee W.S., Kim N.K. Genetic association of five plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss in Korean women. *Thromb Haemost.* 2013 Oct. 110(4): 742-50.
 9. Guan L.X., Du X.Y., Wang J.X., Gao L., Wang R.L., Li H.B., Wang S.X. Association of genetic polymorphisms in plasminogen activator inhibitor-1 gene and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene with recurrent early spontaneous abortion. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2005 Jun. 22(3). 330-3.
 10. Parveen F., Tuteja M., Agrawal S. Polymorphisms in MTHFR, MTHFD, and PAI-1 and recurrent miscarriage among North Indian women. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Nov. 288(5). 1171-7.
 11. 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 Apr. 21. 1051-6. doi: 10.12659/MSM.892898.
 12. Chen H., Nie S., Lu M. Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2015 Apr. 73(4). 292-300. doi: 10.1111/aji.12321.
 13. Salazar Garcia M.D., Sung N., Mullenix T.M., Dambaeva S., Beaman K., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism is Associated with Reproductive Failure: Metabolic, Hormonal, and Immune Profiles. *Am J Reprod Immunol.* 2016 Jul. 76(1). 70-81. doi: 10.1111/aji.12516.
 14. Baranov V.S., edd. The genetic passport is the basis of individual and predicative medicine. Saint Petersburg : NL. 2009. 528 p. in Russian.
 15. Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii.* 2015. 1. 36-48. in Russian.
 16. Vanyushin B.F. Epigenetics today and tomorrow. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcion.* 2013. 17(4-2). 805-832. in Russian.
 17. Pasińska M, Soszyńska K, Runge A, Dabrowska A, Juraszek A, Janiszewska T, Olga H. Molecular diagnostic tests for thrombophilia in patients referred to genetic counseling clinic because due to recurrent pregnancy failure. One center's experience. *Ginekol Pol.* 2012. 83(3). 178-82.
 18. Djurovic J., Stojkovic O., Todorovic J., Brajic A., Stankovic S., Obradovic S., Stamenkovic G. Genetics of suspected thrombophilia in Serbian females with infertility, including three cases, homozygous for FII 20210A or FV 1691A mutations. *Hum Fertil (Camb).* 2017 Jun. 20(2). 132-39. doi: 10.1080/14647273.2016.1255785.
 19. 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. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2015. 21. 1051-56.
 20. Cao Y., Xu J., Zhang Z., Huang X., Zhang A., Wang J., Zheng Q., Fu L., Du J. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Gene.* 2013 Feb. 514(2).105-11. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.091.
 21. Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Strambovskaya N.N. Molecular genetic prediction of pregnancy complications in young healthy women. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal.* 2015. 3. 29-30. in Russian.