Выходит с 2004 г.

ISSN 2070-0997

ТЕХНОЛОГИИ ЖИВЫХ СИСТЕМ

том 20, номер 4, 2023

Международный научно-теоретический и прикладной журнал, отражающий фундаментальные и прикладные проблемы наук о жизни (биомедицинские технологии, биоматериаловедение) и результаты исследований на стыке биологии, медицины, химии и других естественных, гуманитарных и точных наук с междисциплинарных позиций

Журнал включен в Перечень ВАК

Главный редактор

Армаис Альбертович Камалов –
акад. РАН,
МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова
(Москва, Россия)

Заместители главного редактора:

Архипенко Юрий Владимирович –
д.б.н., профессор,
МГУ им. М.В. Ломоносова
(Москва, Россия)

Мацкеплишвили Симон Теймуразович –
чл.-корр. РАН,
МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова
(Москва, Россия)

Розанов Владимир Викторович –
д.б.н., профессор,
МГУ им. М.В. Ломоносова
(Москва, Россия)

Ответственный секретарь:

Самоходская Лариса Михайловна –
к.м.н., доцент,
МГУ им. М.В. Ломоносова
(Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арчаков Александр Иванович – акад. РАН, Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича (Москва, Россия)
Буравкова Людмила Борисовна – чл.-корр. РАН, ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН (Москва, Россия)
Быков Валерий Алексеевич – акад. РАН, НПО «ВИЛАР» (Москва, Россия)
Варфоломеев Сергей Дмитриевич – чл.-корр. РАН, Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Владимиров Юрий Андреевич – акад. РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Колесников Сергей Иванович – акад. РАН, РАН (Москва, Россия)
Кубышкин Валерий Алексеевич – акад. РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Ткачук Всеволод Арсеньевич – акад. РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Тутельян Виктор Александрович – акад. РАН, ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» (Москва, Россия)
Ушаков Игорь Борисович – акад. РАН, Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Акопян Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Акопян Жанна Алексеевна – к.м.н., МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Александров Владимир Васильевич – д.ф.-м.н., проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Гончарова Анна Георгиевна – д.м.н., ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН (Москва, Россия)
Дорохин Александр Иванович – д.м.н., НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова (Москва, Россия)
Кушлинский Николай Евгеньевич – акад. РАН, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва, Россия)
Мареев Вячеслав Юрьевич – д.м.н., проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Матвеев Всеволод Борисович – чл.-корр. РАН, проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Матвейчук Игорь Васильевич – д.б.н., проф., Научно-исследовательский и учебно-методический центр биомедицинских технологий (Москва, Россия)
Орлова Яна Артуровна – д.м.н., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Павликова Елена Петровна – д.м.н., проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Панина Ольга Борисовна – д.м.н., проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Парфенова Елена Викторовна – д.м.н., проф., НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Пирогов Юрий Андреевич – д.ф.-м.н., проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Северин Александр Евгеньевич – д.м.н., проф., РУДН (Москва, Россия)
Синицин Валентин Евгеньевич – д.м.н., проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Твердислов Всеволод Александрович – д.ф.-м.н., проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
Цыганов Дмитрий Иванович – д.т.н., проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
Черняев Александр Петрович – д.ф.-м.н., проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

Содержание

Биомаркеры как инструменты медико-биологического мониторинга и контроля
(Обзор литературы. Часть 2)
Тихонова Г.А., Котов О.В., Маркин А.А. **5**

Динамика изменений показателей толерантности к неопределенности,
демонстрируемых добровольцами с различным уровнем притязаний
в условиях антиортостатической гипокинезии
Поляниченко А.А., Иванов А.В., Варламова К.М. **19**

Активность НАД(Ф)Н-оксидоредуктаз и оксидативный гомеостаз при раке эндометрия и шейки матки
Проскурнина Е.В., Фёдорова М.В., Вознесенский В.И., Соснова Е.А. **31**

Оценка биосовместимости конструктов, изготовленных из фотополимерных смол методом 3D-печати
***Чембарова Т.В., Филиппова С.Ю., Межевова И.В., Гненная Н.В.,
Новикова И.А., Чапек С.В.*** **45**

Полиморфизм генов предрасположенности к атеросклерозу, факторов ангиогенеза
и функции эндотелия и привычное невынашивание беременности неясного генеза
***Нагаева О.А., Щербакова Л.Н., Ревина Д.Б., Алексеенкова М.В., Зайцева Н.И.,
Кириллова К.И., Самоходская Л.М., Панина О.Б.*** **53**

Оценка скорости роста атеросклеротических бляшек в стенках кровеносных сосудов
Матвеев Ю.И., Аверьянова Е.В. **64**

Оценка уровня селектинов и гликопротеинового лиганда PSGL-1 у пациентов с артериальным тромбозом
Короткова Н.В., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Никифоров А.А., Захаров А.С. **72**

Пищевая аллергия и пищевая непереносимость. Проблемы клинического контроля (обзор литературы)
Гончарова А.Г., Тихонова Г.А., Гончаров И.Н., Маркин А.А. **80**

Физиологическая неустойчивость вегетативных функций организма у студентов вуза
Сулейманова Р.Г., Магомедова У.А., Муслимов М.О., Нурмагомедова Д.К. **93**

Металлотионеин – универсальный клеточный ответ на повреждение ушной раковины у Acomys cahirinus
***Билялов А.И., Филатов Н.С., Козлова О.С., Воронина Т.А., Несмелов А.А.,
Филимошина Д.Д., Билялова А.А., Титова А.А., Титова М.А.,
Шагимарданова Е.И., Гусев О.А., Киясов А.П.*** **101**

Действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты
на микроциркуляторно-метаболические процессы в коже крыс,
находящихся в условиях стресса разной продолжительности
Раваева М.Ю., Черетаев И.В., Чуян Е.Н. **112**

Влияние экстракта *Ginkgo biloba* и его биологически активных веществ
на накопление липофусцина в теле *Caenorhabditis elegans*
Фасхутдинова Е.Р., Милентьева И.С., Лосева А.И., Асякина Л.К., Остапова Е.В. **121**

**Список статей, опубликованных в журнале
«Технологии живых систем» в 2023 году** **131**

Established in 2004 ISSN 2070-0997

vol. 20, no. 4, 2023

Technologies of Living Systems/ Tekhnologii zhivykh sistem

International scientific theoretical and practical journal elucidating fundamental and applied problems of life sciences

Editor–in–Chief

Armais Albertovich Kamalov – Academician of RAS, MREC of Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Deputy of the Chapter of the Editor:

Archipenko Yury Vladimirovich – Dr.Sc. (Biol.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Matskeplishvili Simon Tejmurasowitsch Corresponding Member of RAS, MREC of Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Rozanov Vladimir Viktorovich – Dr. Sc. (Biol.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Responsible secretary:

Samokhodskaya Larisa Mikhaelovna Ph.D. (Med.), Associate Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Archakov Alexander Ivanovich – Academician of RAS, Institute of Biomedical Chemistry n.a. V.N. Orekhovich (Moscow, Russia)
Buravkova Lyudmila Borisovna – Corresponding Member of RAS, Institute of Biomedical Problems of RAS (Moscow, Russia)
Bykov Valery Alekseyevich – Academician of RAS, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)
Varfolomeyev Sergey Dmitrievich – Corresponding Member of RAS, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Vladimirov Yury Andreevich –Academician of RAS, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Kolesnikov Sergey Ivanovich – Academician of RAS, RAS (Moscow, Russia)
Kubyshkin Valery Alekseyevich – Academician of RAS, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Tkachuk Vsevolod Arsenyevich – Academician of RAS, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Tutelyan Victor Aleksandrovich – Academician of RAS, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)
Ushakov Igor Borisovich – Academician of RAS, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Akopyan Vladimir Sergeyevich – Dr.Sc. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Akopyan Zhanna Alekseevna – Ph. D. (Med.), MREC of Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Alexandrov Vladimir Vasilyevich – Dr. Sc. (Phys.-Math.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Dorohin Aleksandr Ivanovich – Dr.Sc. (Med.), N.N. Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Moscow, Russia)
Goncharova Anna Georgievna – Dr.Sc. (Med.), Institute of Biomedical Problems of RAS (Moscow, Russia)
Kushlinskii Nikolay Evgenyevich – Academician of RAS, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin (Moscow, Russia)
Mareev Vyacheslav Yuryevich – Dr.Sc. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Matveev Vsevolod Borisovich – Member Corresponding of RAS, Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Matveychuk Igor Vasilyevich – Dr. Sc. (Biol.), Prof., Research and Study Center for Biomedical Technologies (Moscow, Russia)
Orlova Yana Arturovna – Dr.Sc. (Med.), Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Pavlikova Elena Petrovna – Dr.Sc. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Panina Olga Borisovna – Dr.Sc. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Parfyonova Elena Viktorovna – Dr.Sc. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology
Pirogov Yury Andreevich – Dr. Sc. (Phys.-Math.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Severin Alexander Evgenyevich – Dr.Sc. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
Sinitsyn Valentin Evgenyevich – Dr.Sc. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Tverdislov Vsevolod Aleksandrovich – Dr. Sc. (Phys.-Math.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
Tsyganov Dmitry Ivanovich – Dr.Sc.(Eng.), Prof., Russian Medical Academy continuing vocational education (Moscow, Russia)
Chernyaev Alexander Petrovich – Dr. Sc. (Phys.-Math.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Contents

Biomarkers in the practice of biology and medicine (Literature review. Part 2)
Tikhonova G.A., Kotov O.V., Markin A.A. **16**

Dynamics of changes in indicators of tolerance to uncertainty demonstrated by volunteers with different levels of claims in conditions of head-down bed rest
Polyanichenko A.A., Ivanov A.V., Varlamova K.M. **29**

Activity of NAD(P)H-oxidoreductases and oxidative homeostasis in endometrial and cervical cancer
Proskurnina E.V., Fedorova M.V., Voznesensky V.I., Sosnova E.A. **42**

Evaluation of the biocompatibility of constructs made from photopolymer resins by 3D printing
Chembarova T.V., Filippova S.Yu., Mezhevova I.V., Gnennaya N.V., Novikova I.A., Chapek S.V. **51**

Polymorphism of genes predisposing to atherosclerosis, factors of angiogenesis and endothelial function and unexplained recurrent pregnancy loss
Nagaeva O.A., Shcherbakova L.N., Revina D.B., Alexeenkova M.V., Zaytseva N.I., Kirillova K.I., Samokhodskaya L.M., Panina O.B. **62**

Estimate of growth rates of atherosclerotic plaques in the walls of bloods in the walls of blood vessels
Matveev Yu.I., Averyanova E.V. **70**

Assessment of the selectins and glycoprotein ligand PSGL-1 level in patients with arterial thrombosis
Korotkova N.V., Kalinin R.E., Suchkov I.A., Mzhavanadze N.D., Nikiforov A.A., Zakharov A.S. **78**

Food allergy and food intolerance. Problems of clinical control (literature review)
Goncharova A.G., Tikhonova G.A., Goncharov I.N., Markin A.A. **91**

Physiological instability of vegetative functions of the students body
Suleymanova R.G., Magomedova U.A., Muslimov M.O., Nurmagomedova J.K. **99**

Metallothionein – the universal cellular response for damage of the auricle in Acomys cahirinus
Bilyalov A.I., Filatov N.S., Kozlova O.S., Voronina T.A., Nesmelov A.A., Filimoshina D.D., Bilyalova A.A., Titova A.A., Titova M.A., Shagimardanova E.I., Gusev O.A., Kiyasov A.P. **110**

The effect of low-intensity extremely high frequency electromagnetic radiation on microcirculatory and metabolic processes in the skin of rats under stress of different duration
Ravaeva M.Yu., Cheretaev I.V., Chuyan E.N. **119**

Effect of *Ginkgo biloba* extract and its biologically active substances on lipofuscin accumulation
Faskhutdinova E.R., Milentyeva I.S., Loseva A.I., Asyakina L.K., Ostapova E.V. **129**

Все статьи, представленные в данном выпуске журнала, соответствуют номенклатуре специальностей научных работников (Приказ Минобрнауки РФ от 23.10.2017 № 1027).

Учредитель ООО Издательство Радиотехника. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-76557 от 9 августа 2019 г.
Подписано в печать 20.12.2023. Формат 60×88 1/8. Бумага офсетная.
Печ.л. 16,5. Тираж 500 экз. Изд. № 82.
ООО «Издательство «Радиотехника»: 107031, Москва, К-31, Кузнецкий мост, д. 20/6. Тел./факс: +7(495)625-92-41.
107031, Russian Federation, Moscow, Kuznetsky Most, 20/6, tel./fax +7(495)625-92-41.
Http://www.radiotec.ru
E-mail: info@radiotec.ru

Дизайн и допечатная подготовка ООО «САЙНС-ПРЕСС».
Отпечатано с предоставленных готовых файлов в типографии ООО «Паблит».
127282, Москва, ул. Полярная, д. 31В, стр. 1. Тел.: (495) 859-48-62.
Заказ №

ISSN 2070-0997

© ООО «Издательство «Радиотехника», 2023 г.

Незаконное тиражирование и перевод печатного материала, включенного в журнал, в электронном и любом другом виде запрещено и карается административной и уголовной ответственностью по закону РФ «Об авторском праве и смежных правах»

Научная статья
УДК 618
DOI: https://doi.org/10.18127/j20700997-202304-05

Полиморфизм генов предрасположенности к атеросклерозу, факторов ангиогенеза и функции эндотелия и привычное невынашивание беременности неясного генеза

О.А. Нагаева[1], Л.Н. Щербакова[2], Д.Б. Ревина[3], М.В. Алексеенкова[4], Н.И. Зайцева[5], К.И. Кириллова[6], Л.М. Самоходская[7], О.Б. Панина[8]

[1–5,8] ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)
[2,6,7] Медицинский научно-образовательный центр
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», (Москва, Россия)
[1] nagaeva.99@inbox.ru, [2] lll2906@gmail.com, [3] lozinskaya.daria@gmail.com, [4] m.alexeenkova@gmail.com,
[5] tata-zaitseva@mail.com, [6] dkkirillova@gmail.com, [7] slm@fbm.msu.ru, [8] olgapanina@yandex.ru

Аннотация

Постановка проблемы. Привычное невынашивание беременности остается актуальной проблемой современного акушерства. Продолжается поиск генетических полиморфизмов, задействованных в патогенезе привычного невынашивания беременности.
Цель работы – исследование ассоциации полиморфизмов генов предрасположенности к атеросклерозу, факторов ангиогенеза и функции эндотелия у пациенток с привычным невынашиванием беременности неясного генеза.
Результаты. Методом ПЦР в реальном времени были определены генотипы для 13 однонуклеотидных полиморфизмов (single-nucleotide polymorphism, SNP): MTHFR 1298 A>C (rs1801131), MTHFR 677 C>T (rs1801133), F5 1691 G>A (rs6025), ESR1 -397 T>C (rs2234693), PGR -413 G>A (rs10895068), APOE 176 C>T (rs429358), NOS3 -786 T>C (rs2070744), NOS3 894 G>T (rs1799983), VEGFA -634 G>C (rs2010963), VEGFA 936 C>T (rs1109324), TNF -238 G>A (rs361525), IL1β -511 C>T (rs16944), IL6 -174 G>C (rs1800795). У пациенток с привычным невынашиванием беременности в 2 раза чаще встречается генотип GC -634 G>C гена VEGFA и генотип GC -174 G>C гена IL6; полученные различия между пациентками с привычным невынашиванием беременности и контрольной группой достоверны. Носительство генотипа GC полиморфизма -634 G>C гена VEGFA повышает риск привычного невынашивания беременности в 4 раза (ОШ 4,00 ДИ 95% (1,38-11,56)). Носительство генотипа GC полиморфизма -174 G>C гена IL6 повышает риск привычного невынашивания беременности в 3,11 раза (ОШ 3,11 ДИ 95% (1,08-8,96)).
Практическая значимость. Определение генотипов GC -634 G>C гена VEGFA и GC -174 G>C гена IL6 может быть использовано для выявления пациенток с высоким риском невынашивания беременности.

Ключевые слова

Привычное невынашивание беременности, VEGF, SNP, эндотелиальная дисфункция, факторы ангиогенеза, гены предрасположенности

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, с использованием оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития Московского университета, обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова.

Для цитирования

Нагаева О.А., Щербакова Л.Н., Ревина Д.Б., Алексеенкова М.В., Зайцева Н.И., Кириллова К.И., Самоходская Л.М., Панина О.Б. Полиморфизм генов предрасположенности к атеросклерозу, факторов ангиогенеза и функции эндотелия и привычное невынашивание беременности неясного генеза // Технологии живых систем. 2023. Т. 20. № 4. С. 53–63. DOI: https://doi.org/10.18127/j20700997-202304-05

A brief version in English is given at the end of the article

Введение

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) остается актуальной проблемой современного акушерства. Опубликовано большое количество работ по поиску причин невынашивания беременности, и проведение новых исследований, посвященных этой проблеме, не утратило своей значимости.

Поиск генетических причин – генотипов полиморфизмов генов, ассоциированных с ПНБ, является актуальной проблемой и активно изучается. Предполагают несколько групп генов белков, участвующих в патогенезе ПНБ: рецепторы эстрогенов и прогестерона, факторы предрасположенности к атеросклерозу, факторы ангиогенеза и функции эндотелия, факторы свертываемости крови, цитокины.

© Авторы, 2023

Имплантация плодного яйца, инвазия трофобласта и нормальная функция плаценты зависят от эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий, нарушение которых может приводить ко многим акушерским патологиям, в частности к ПНБ.

На данный момент считают, что нарушение функции эндотелия в первую очередь связано со снижением уровня оксида азота (NO) или изменением его биодоступности [1, 2]. Учитывая протективную роль эндотелиальной синтазы оксида азота в этиологии сердечно-сосудистых заболеваний, было проведено большое количество исследований распространенности генотипов полиморфизмов гена NOS 3 для различных заболеваний, с предполагаемым участием в патогенезе эндотелиальной дисфункции [3, 4].

Ц е л ь р а б о т ы – изучение распространенности полиморфизмов генов предрасположенности к атеросклерозу, факторов ангиогенеза и функции эндотелия у пациенток с ПНБ неясного генеза.

Материалы и методы

Настоящее исследование проводилось с 2021 по 2022 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова. В исследование были включены 87 пациенток. У 65 пациенток в анамнезе были две и более последовательные потерями беременности, они составили основную группу; 22 женщины с тремя и более своевременными родами, без эпизодов потери беременности сформировали контрольную группу. Критериями исключения из исследования явились подтвержденные хромосомные аномалии плода. Средний возраст пациенток основной группы составил от 20 до 43 лет (среднее значение), контрольной группы – от 27 до 42 лет (среднее значение). Достоверных различий в возрасте пациенток, индексе массы тела, сопутствующей соматической патологии между группами выявлено не было.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом, протокол заседания №7 от 12.07.2021 г. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Для данного исследования было выбрано 13 однонуклеотидных полиморфизмов (single-nucleotide polymorphism, SNP) генов белков: MTHFR 1298 A>C (rs1801131); MTHFR 677 C>T (rs1801133); F5 1691 G>A (rs6025); ESR1 -397 T>C (rs2234693); PGR -413 G>A (rs10895068); APOE 176 C>T (rs429358); NOS3 -786 T>C (rs2070744); NOS3 894 G>T (rs1799983); VEGFA -634 G>C (rs2010963); VEGFA 936 C>T (rs1109324); TNF -238 G>A (rs361525); IL1β -511 C>T (rs16944); IL6 -174 G>C (rs1800795).

ДНК получали из цельной венозной крови пациенток с помощью реактивов “ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА” (ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ, Россия). Генотипирование осуществлялось методом ПЦР real time при использовании готовых наборов для определения SNP (ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ, Россия). Амплификация фрагментов ДНК производилась в детектирующем термоциклере “ДТпрайм” (ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ, Россия).

Для статистической обработки генетических данных использовалась программа SNPstats [https://www.snpstats.net]. С её помощью производилась оценка распределения генотипов, их соответствие равновесию Харди-Вайнберга методом χ^2. Генотип считался соответствующим равновесию при $p>0{,}05$. Для оценки ассоциации исследуемых SNP с развитием патологии был применен логистический регрессионный анализ с учетов всех типов наследования (рецессивная, доминантная, кодоминантная, овердоминантная, аддитивная). Предпочтение отдавалось модели с наименьшим значением информационного критерия Байеса (Bayesian information criterion, BIC). Для оценки риска, связанного с тем или иным генотипом или аллелью, рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

Результаты и их обсуждение

В данном исследовании было изучено влияние полиморфизмов белков: MTHFR 1298 A>C (rs1801131); MTHFR 677 C>T (rs1801133); F5 1691 G>A (rs6025); ESR1 -397 T>C (rs2234693); PGR -413 G>A (rs10895068); APOE 176 C>T (rs429358); NOS3 -786 T>C (rs2070744); NOS3 894 G>T (rs1799983); VEGFA -634 G>C (rs2010963); VEGFA 936 C>T (rs1109324); TNF -238 G>A (rs361525); IL1β -511 C>T (rs16944); IL6 -174 G>C (rs1800795) на риск невынашивания беременности. Распределение генотипов в исследованных группах представлено в табл. 1 и 2. Все исследованные полиморфизмы были распределены в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга.

Таблица 1. ***Частота генотипов у пациенток с невынашиванием беременности и в группе сравнения***

SNP	Генотип	Основная группа (*n*=65)		Группа сравнения (*n*=22)	
		Число (%)	*p*	Число (%)	*p*
rs2010963 VEGFA -634G>C	G/G	26 (40%)	0,019	16 (73%)	1
	G/C	37 (57%)		6 (27%)	
	C/C	2 (3%)		0	
rs1800795 IL6-174 G>C	G/G	23 (35%)	0,3	11 (50%)	0,067
	G/C	35 (54%)		6 (27%)	
	C/C	7 (11%)		5 (23%)	
rs1801131 MTHFR 1298 A>C	A/A	32 (49%)	0,55	11 (50%)	1
	A/C	29 (45%)		9 (41%)	
	C/C	4 (6%)		2 (9%)	
rs1801133 MTHFR 677 C>T	C/C	36 (55%)	0,22	9 (41%)	0,36
	C/T	22 (34%)		12 (54,5%)	
	T/T	7 (11%)		1 (4,5%)	
rs6025 F5 1691 G>A	G/G	59 (91%)	1	43 (98%)	1
	G/A	6 (9%)		1 (2%)	
rs2234693 ESR1 -397 T>C	T/T	19 (29%)	1	5 (23%)	0,42
	T/C	32 (49%)		9 (41%)	
	C/C	14 (22%)		8 (36%)	
rs10895068 PGR -413 G>A	G/G	61 (94%)	1	21 (95%)	1
	G/A	4 (6%)		1 (5%)	
rs429358 APOE 176 C>T	C/C	61 (94%)	1	21(95%)	1
	C/T	4 (6%)		1 (5%)	
rs2070744 NOS3 -786 T>C	T/T	33 (51%)	0,38	7 (32%)	0,68
	T/C	24 (37%)		12 (55%)	
	C/C	8 (12%)		3 (14%)	
rs1799983 NOS3 894 G>T	G/G	35 (54%)	1	11 (50%)	0,62
	G/T	26 (40%)		8 (36%)	
	T/T	4 (6%)		3 (14%)	
rs1109324 VEGFA 936 C>T	C/C	41 (63%)	0,43	13 (59%)	0,54
	C/T	23 (35%)		9 (41%)	
	T/T	1 (2%)		0 (0%)	
rs361525 TNF -238 G>A	G/G	63 (97%)	1	21 (95%)	1
	G/A	2 (3%)		1 (5%)	
rs16944 IL1β -511 C>T	C/C	32 (49%)	0,57	8 (36%)	0,42
	C/T	26 (40%)		9 (41%)	
	T/T	7 (11%)		5 (23%)	

Таблица 2. ***Частота аллелей у пациенток с невынашиванием беременности и в группе сравнения***

SNP	Аллель	Основная группа, %	Группа сравнения, %	Распространенность в популяции, %		
				Европа	Азия	Общая
rs2010963	G	68	86	67	85	63
	C	32	14	33	15	37
rs1800795	G	62	64	56	100	64
	C	38	36	44	0	36
rs1801131	A	72	70	69	70	75
	C	28	30	31	30	25
rs1801133	C	72	68	65	66	66
	T	28	32	35	34	34
rs6025	G	95	98	97	100	97
	A	5	2	3	0	3
rs2234693	T	54	43	54	61	55
	C	46	57	46	39	45
rs10895068	G	97	98	94	100	95
	A	3	2	6	0	5
rs429358	C	97	98	93	96	92
	T	3	2	7	4	8
rs2070744	T	69	59	63	90	65
	C	31	41	37	10	35
rs1799983	G	74	68	68	85	68
	T	26	32	32	15	32
rs1109324	C	81	80	88	97	89
	T	19	20	12	3	11
rs361525	G	98	98	95	96	95
	A	2	2	5	4	5
rs16944	C	69	57	34	48	36
	T	31	43	66	52	64

Результаты анализа влияния генетических маркеров на риск невынашивания беременности приведены в табл. 3 (представлены данные для моделей наследования с наименьшим BIC).

По результатам проведенного генетического исследования было выявлено, что в исследуемой популяции значение для прогнозирования невынашивания беременности имеет изучение полиморфизмов генов VEGFA -634 G>C (rs2010963); IL6 -174 G>C (rs1800795). Частота встречаемости гетерозиготного генотипа полиморфного варианта гена VEGFA -634 G>C составила 57 % у пациенток с ПНБ, что в 2 раза превышало распространенность данного генотипа среди пациенток контрольной группы 27 % ($p < 0,05$), что является подтверждением повышенного риска ПНБ у женщин-носителей генотипа G/C. Было выявлено, что носительство генотипа G/C гена VEGFA -634 G>C повышает риск ПНБ в 4 раза (ОШ 4,00 (1,38-11,56); ДИ 95%).

Частота встречаемости гетерозиготного генотипа полиморфного варианта гена IL6 -174 G>C составила 54% у пациенток с ПНБ, что в 2 раза превышает распространенность данного генотипа в контрольной группе – 27 % ($p < 0,05$), что является подтверждением повышенного риска ПНБ у женщин-носителей генотипа G/C. Было выявлено, что носительство генотипа G/C гена IL6 -174 G>C повышает риск ПНБ в 3,11 раза (ОШ 3,11 (1,08-8,96); ДИ 95%).

Таблица 3. ***Генотип и риск невынашивания беременности***

SNP	Модель	Генотип	*p*-критерий	ОШ (95% ДИ)
rs2010963 VEGFA -634 G>C	Кодоминантная (BIC=104)	G/G	0,02	1,00
		G/C		3,79 (1,31-11,00)
		C/C		0
	Доминантная (BIC=100,1)	G/G	0,0072	1,00
		G/C-C/C		4,00 (1,38-11,56)
	Овердоминантная (BIC=101,4)	G/G-C/C	0,015	1,00
		G/C		3,52 (1,22-10,16)
	Лог-аддитивная (BIC=99,7)		0,0057	3,94 (1,39-11,15)
rs1800795 IL6 -174 G>C	Овердоминантная	G/G-C/C	0,028	1,00
		G/C		3,11 (1,08-8,96)

Связи между носительством полиморфизмов генов MTHFR 1298 A>C (rs1801131); MTHFR 677 C>T (rs1801133); F5 1691 G>A (rs6025); ESR1 -397 T>C (rs2234693); PGR -413 G>A (rs 10895068); APOE 176 C>T (rs429358); NOS3 -786 T>C (rs2070744); NOS3 894 G>T (rs1799983); VEGFA -634 G>C (rs2010963); VEGFA 936 C>T (rs1109324); TNF -238 G>A (rs361525); IL1β -511 C>T (rs16944); IL6 -174 G>C (rs1800795) и риском невынашивания беременности обнаружено не было. Частоты встречаемости полиморфных генотипов, полученные в настоящем исследовании, сопоставимы с популяционными.

С появлением такого направления, как персонализированная медицина, все большее внимание исследователей уделяется генетическим аспектам развития различных заболеваний. Развитие ПНБ также может быть связано с наличием генетической предрасположенности. В нормальном течении важное значение имеют факторы, ответственные за ангиогенез, функцию эндотелия и реологические свойства крови.

Одним из важных белков, ответственных за ангиогенез является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). VEGF участвует в пролиферации, дифференцировке и выживании эндотелиальных клеток, а также в регуляции сосудистой проницаемости. VEGF синтезируется, в том числе, клетками эндометрия и трофобласта и играет критическую роль в ангиогенезе плаценты и эмбриональном васкулогенезе [5]. Учитывая важность ангиогенеза на ранних сроках беременности, предполагается, что наличие предрасполагающих аллелей генов VEGF и/или его рецепторов будет повышать риск возникновения ПНБ [6].

В данном исследовании был выявлен повышенный риск ПНБ у пациенток с полиморфным вариантом гена VEGFA -634 G>C. В то же время частота полиморфизмов гена VEGFA 936 C>T не различалась у пациенток с невынашиванием беременности и в группе сравнения.

Сравнение полученных данных с литературными целесообразно проводить с учетом этнической принадлежности пациенток, включенных в исследование. По результатам метаанализов ассоциация полиморфизма гена VEGF с ПНБ различается в азиатской, европеоидной и смешанных популяциях. Выявлено, что полиморфизм VEGFA 936 C>T связан с ПНБ только в азиатской популяции [7]. Что касается полиморфизмов VEGFA -634 G>C с привычным невынашиванием беременности, то в исследовании I. Amin et al. была доказана связь носительства аллеля C с ПНБ, тогда как, по данным метаанализа, опубликованного в 2017 г., такой связи подтверждено не было [8]. Российские исследования показали, что носительство генотипов GC и CC для полиморфизма гена VEGFA -634 G>C и носительство генотипов CT и TT гена VEGFA 936 C>T достоверно значимо повышали риск ПНБ [7]. В работе Т.Б. Третьяковой и др. также обнаружена связь аллеля CT гена VEGFA 936 C>T с риском формирования неразвивающейся беременности; авторы предполагают, что максимально неблагоприятным является наличие аллеля CT одновременно у матери и плода [9].

Еще одним важным фактором репродуктивной физиологии является NO, который считается основной сосудорасширяющей молекулой. Функциональную полноценность NO во многом определяет фер-

мент эндотелиальная NO-синтаза (eNOS). Известно, что полиморфизмы генов, кодирующих вышеуказанный фермент, приводят к формированию синдрома эндотелиальной дисфункции, который может реализовываться в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы статьи предполагают, что недостаток функции эндотелия, проявляющийся в молодом возрасте невынашиванием беременности, в будущем может быть реализован возникновением гипертонической болезни и/или ишемической болезни сердца. Были изучены полиморфизмы NOS3 894 G>T в экзоне 7, NOS3 -786 T>C в промоторной области. Статистически значимых различий между изучаемыми группами пациенток выявлено не было.

Литературные данные относительно связи полиморфизма гена, кодирующего eNOS, суммированы в крупном метаанализе 2021 г. Исследователями была выявлена статистически значимая связь между полиморфизмом гена NOS3 894 G>T и NOS3 -786 T>C и риском ПНБ [10]. В российской популяции различия в частоте полиморфизма NOS3 894 G>T гена eNOS у пациенток с двумя и более эпизодами потери беременности подряд по сравнению с женщинами с родами в анамнезе выявлено не было [11]. Для генетического варианта NOS3 -786 T>C обнаружена большая частота встречаемости генотипа CC у пациенток с неразвивающейся беременностью неясного генеза в сравнении с женщинами с физиологически протекающей беременностью, однако авторами не была проведена оценка риска, связанного с данным полиморфизмом, что не позволяет сравнить с результатами, полученными авторами [12].

Одной из причин невынашивания беременности могут быть тромбофилические состояния. Согласно действующим клиническим рекомендациям, пациенток с привычным выкидышем целесообразно обследовать на мутации F5 1691 G>A в гене фактора V, определение полиморфизма в гене фактора II свертывания крови, определение активности протеина S в крови (уровень убедительности рекомендаций A) [13]. Обследование женщин с проблемой невынашивания беременности на другие гены предрасположенности к тромбофилическим состояниям в действующих клинических рекомендациях не определено. Одним из наиболее изученных является полиморфизм MTHFR 677 C>T [14, 15]. В то же время, вопреки общепринятому мнению, однозначных данных о риске потери беременности у носителей рецессивных аллелей гена MTHFR в европейской популяции нет [2].

Авторами не было выявлено достоверных различий в частоте аллелей полиморфизма MTHFR 677 C>T и полиморфизма MTHFR 1298 A>C между двумя изучаемыми группами. MTHFR является ферментом, играющим значимую роль в превращении гомоцистеина в метионин. Полиморфизмы гена MTHFR могут приводить к снижению активности фермента, что в свою очередь влечет развитие гипергомоцистеинемии, которая может вызывать эндотелиальную дисфункцию и приводить к тромбозу. Известно, что повреждения эндотелия сосудов при избыточной продукции гомоцистеина, повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также ПНБ.

Большинство метаанализов, опубликованных в последние годы, касаются изучения полиморфизма гена MTHFR среди азиатского населения. Один из последних метаанализов 2021 г. показал значимые различия в частоте генотипов у пациенток с привычным невынашиванием и здоровых женщин среди китайского населения [16]. По данным метаанализа 2019 г., включавшим женщин европейской популяции, связь полиморфизма MTHFR 677 C>T с привычным невынашиванием была более выражена для азиатского населения и в меньшей степени для европейского [17]. Данные, опубликованные отечественными исследователями, указывают на отсутствие связи полиморфизма гена MTHFR с привычным выкидышем. Так, Ф.У. Рамазановой и др. не найдена корреляция между полиморфизмов в локусе MTHFR 677 C>T и MTHFR 1298 A>C с риском развития неразвивающейся беременности [15]. Аналогичные данные приводит и Т.Б. Третьякова и др.; при анализе распределения частот генотипов MTHFR 677 C>T и MTHFR 1298 A>C достоверных различий в группах пациенток с невынашиванием беременности и контрольной выявлено не было [18].

Для нормального течения беременности важное значение имеет подавление иммунного ответа женщины, в частности, известно у беременных изменяется соотношение материнских T2-хелперных (Th2) и T1-хелперные (Th1) цитокинов. К Th1-хелперным цитокинам относится фактор некроза опухолей (TNF- α), к Th2-хелперным – интерлейкин 6 (IL-6), тогда как интерлейкин 1 (IL-1) является регуляторным цитокином, поддерживающим баланс между Th1/ Th2. В последние годы возрос интерес к изучению полиморфизма генов, кодирующих продукцию вышеперечисленных цитокинов, у пациенток с невынашиванием беременности.

В настоящем исследовании показано, что у пациенток с привычным выкидышем будет повышена частота рецессивных аллелей IL-6, тогда как носительство полиморфизмов генов цитокинов IL-1β, TNF-α в обеих группах совпадало с популяционным и не повышало риск потерь беременности. Литературные данные в отношении данных полиморфизмов противоречивы и требуются дальнейшие исследования в этом направлении, особенно в отношении лиц европейского происхождения. По данным зарубежного метаанализа, с привычным невынашиванием ассоциированы полиморфизм IL1β -511 C>T и полиморфизм IL6 -174 G>C [19]. Для SNP TNF -238 G>A обнаружена ассоциация с привычным невынашиванием у женщин Ближнего Востока [20]. По данным отечественных исследователей, связи между полиморфизмом IL6 -174 G>C выявлено не было, однако авторами найдены статистически значимые различия для полиморфизма TNF -238 G>A у пациенток с тремя и более выкидышами и в контрольной группе [21].

Авторы настоящей статьи провели исследование связи полиморфизма генов предрасположенности к атеросклерозу с невынашиванием беременности. Среди различных генов, ответственных за развитие атеросклероза, был выбран ген аполипопротеина E (APOE). Известно, что белок аполипротеина E участвует в поддержании структурной целостности липопротеинов, в их транспорте в кровь и взаимодействии с соответствующими рецепторами. Ген APOE имеет три аллельных варианта ε2, ε3 и ε4. Предполагается, что разные комбинации этих аллелей могут быть ассоциированы с повышенным риском болезни Альцгеймера, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [22, 23]. В проведенном исследовании не было выявлено связи между APOE 176 C>T и риском невынашивания беременности.

В опубликованном в 2014 г. метаанализе имеется указание, что аллель ε4 APOE ассоциирована с повышенным риском ПНБ, а носительство аллели ε3 является протективным, при котором снижается риск потери беременности. Разницы в распространении аллеля ε2 среди пациенток с невынашиванием и группы контроля выявлено не было [24]. По данным ученых из Белоруссии, исследование полиморфизмов гена APOE (Cys112Arg; Arg158Cys) является менее значимым для определения риска невынашивания беременности в сравнении с такими генами, как F2 20210 G>A, F5 1691 G>A, MTHFR 677 C>T, F11 22771 C>T, NOS3 -786 T>C, F13A1 103 G>T, VEGFA -634 G>C [25]. Имеются единичные отечественные работы, изучавшие связь носительства полиморфных аллелей гена APOE с другими акушерскими патологиями, в частности с преэклампсией, однако достоверных выводов о значимости данного полиморфизма авторами также получено не было [26].

Важное значение в наступлении и прогрессировании беременности имеют рецепторы половых гормонов (эстрогенов и прогестерона). Действие прогестерона на эндометрий опосредовано путем его связывания с рецептором прогестерона, который существует в виде изоформ PR-A и PR-B. Авторами статьи был исследован полиморфизм гена рецептора прогестерона (PGR) у пациенток с привычной потерей беременности. Значимых различий в частоте аллелей у пациенток двух групп сравнения выявлено не было.

Эстрогены при связывании с ядерными рецепторами ER-a и ER-b участвуют в процессах имплантации, формирования маточно-плацентарного кровотока, регуляции репродукции и биосинтеза прогестерона [27]. Рецепторы ER-a и ER-b кодируются соответственно генами первого (ESR1) и второго (ESR2) типов. Известно, что носительство генотипа CC полиморфизма ESR1 -397 T>C сопряжено с риском развития эндотелиальной дисфункции, повышения систолического артериального давления, а следовательно, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [28]. Было высказано предположение, что у пациенток с невынашиванием беременности неясного генеза причиной прерывания беременности также может быть эндотелиальная дисфункция спиральных артерий. Однако значимого вклада носительства полиморфных аллелей гена ESR1 -397 T>C в риск невынашивания беременности в настоящем исследовании выявлено не было. Литературные данные относительно связи полиморфизма генов рецепторов эстрогенов с невынашиванием беременности носят ограниченный характер. По данным метаанализа 2022 г. также не было выявлено связи вышеописанного SNP с прогнозированием исхода беременности [29]. Отечественные исследователи, изучавшие полиморфизм данного локуса гена ESR1, приводят противоречивые данные. Так, в публикации О.А. Мелкозеровой указывается на повышенный риск развития невынашивания беременности, обусловленного «тонким» эндометрием, при носительстве CC генотипа ESR1 -397 T>C [30]. Тогда как в исследовании О.С. Абрамовских, напротив, предполагается снижения риска потерь беременности при носительстве CC генотипа ESR1 -397 T>C [31]. Эти противоречия могут объясняться небольшими выборками пациенток, включенными в исследования случай-контроль и высокой распространённостью аллеля C полиморфизма ESR1 -397 T>C в популяции. С дру-

гой стороны, известно, что при носительстве данного полиморфизма уменьшается биодоступность оксида азота. Возможно, эндотелиальная дисфункция развивается при одномоментных заменах в генах, кодирующих продукцию рецептора ER-a и NO-синтазы [28]. Требуется продолжение работ в данном направлении.

Заключение

По результатам проведенного генетического исследования было выявлено, что в исследуемой популяции значение для прогнозирования невынашивания беременности имеют изучение полиморфизмов генов VEGFA -634 G>C (rs2010963); IL6 -174 G>C (rs1800795). Носительство генотипа GC полиморфизма гена VEGFA -634 G>C повышает риск ПНБ в 4 раза (ОШ 4,00 (1,38-11,56); ДИ 95%), а генотипа GC полиморфизма гена IL6 -174 G>C – в 3,11 раза (ОШ 3,11 (1,08-8,96); ДИ 95%). Выявление данных аллелей может иметь прогностическое значение для выявления пациенток с риском невынашивания беременности.

Список источников

1. *Raffaelli F., Nanetti L., Vignini A., Mazzanti L., Giannubilo S.R., Curzi C.M., Turi A., Vitali P., Tranquilli A.L.* Nitric oxide platelet production in spontaneous miscarriage in the first trimester // Fertility and sterility. 2010. V. 93. № 6. P. 1976–1982.
2. *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. С. 14–20.
3. *Hefler L.A., Tempfer C.B., Bashford M.T., Unfried G., Zeillinger R., Schneeberger C., Koelbl H., Nagele F., Huber J.C.* Polymorphisms of the angiotensinogen gene, the endothelial nitric oxide synthase gene, and the interleukin-1β gene promoter in women with idiopathic recurrent miscarriage // Molecular human reproduction. 2002. V. 8. № 1. P. 95–100.
4. *Oliveira-Paula G.H., Lacchini R., Tanus-Santos J.E.* Clinical and pharmacogenetic impact of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms on cardiovascular diseases // Nitric Oxide. 2017. V. 63. P. 39–51.
5. *Sajjadi M.S., Ghandil P., Shahbazian N., Saberi A.* Association of vascular endothelial growth factor A polymorphisms and aberrant expression of connexin 43 and VEGFA with idiopathic recurrent spontaneous miscarriage // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2020. V. 46. № 3. P. 369–375.
6. *He X., Chen Q.* Reduced expressions of connexin 43 and VEGF in the first-trimester tissues from women with recurrent pregnancy loss // Reproductive Biology and Endocrinology. 2016. V. 14. P. 1–7.
7. *Subi T.M., Krishnakumar V., Kataru C.R., Panigrahi I., Kannan M.* Association of VEGF and p53 polymorphisms and spiral artery remodeling in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis // Thrombosis and Haemostasis. 2022. V. 122. № 3. P. 363–376.
8. *Sun Y., Chen M., Mao B., Cheng X., Zhang X., Xu C.* Association between vascular endothelial growth factor polymorphism and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2017. V. 211. P. 169–176.
9. *Третьякова Т.Б., Башмакова Н.В., Демченко Н.С.* Роль полиморфных вариантов гена сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF-A в формировании неразвивающейся беременности // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22. № 6. С. 33–37.
10. *Zhao X., Li Q., Yu F., Lin L., Yin W., Li J., Feng X.* Gene polymorphism associated with endothelial nitric oxide synthase (4VNTR, G894T, C786T) and unexplained recurrent spontaneous abortion risk: A meta-analysis // Medicine. 2019. V. 98. № 4. P. e14175.
11. *Садекова О.Н., Князева И.П., Яровая Е.Б., Радзинский В.Е., Демидова Е.М., Самоходская Л.М., Ткачук В.А.* Роль системных нарушений в формировании гестационных осложнений и их генетическая составляющая // Акушерство и гинекология. 2012. № 4–2. С. 21–28.
12. *Ковалёв В.В., Потапов Н.Н.* Молекулярно-генетические факторы неразвивающейся беременности с неустановленной этиологией // Уральский медицинский журнал. 2016. № 2. С. 35–39.
13. Клинические рекомендации “Привычный выкидыш”: стандарты ведения больных для врачей / ред. совет: *Тетруашвили Н.К.* и др. М.: Российское общество акушеров-гинекологов. 2022.
14. *Потапов Н.Н., Кудрявцева Е.В., Ковалёв В.В.* Математическое моделирование потери беременности в I триместре при нормальном кариотипе эмбриона // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. Т. 15. № 4. С. 379–389.
15. *Рамазанова Ф.У., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Азова М.М., Исмаилова А.* Роль полиморфных локусов VDR rs10735810, MTHFR rs1801131, MTHFR rs1801133, MTR rs1805087, MTRR rs1801394, VEGFA rs3025039 в патогенезе неразвивающейся беременности: проспективное когортное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. 2022. Т. 29. № 3. С. 46–61.
16. *Wang G., Lin Z., Wang X., Sun Q., Xun Z., Xing B., Li Z.* The association between 5, 10–methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss in China: A Meta-analysis // Medicine. 2021. V. 100. № 17. P. e25487.
17. *Du B., Shi X., Yin C., Feng X.* Polymorphisms of methalenetetrahydrofolate reductase in recurrent pregnancy loss: an overview of systematic reviews and meta-analyses // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2019. V. 36. P. 1315–1328.
18. *Третьякова Т.Б., Демченко Н.С., Рукосуев Н.Е.* Полиморфизм генов фолатного цикла у женщин Уральского региона в норме и с привычным невынашиванием беременности // Медицинская генетика. 2017. Т. 16. № 5. С. 42–47.
19. *Zhang M., Xu J., Bao X., Niu W., Wang L., Du L., Zhang N., Sun Y.* Association between genetic polymorphisms in interleukin genes and recurrent pregnancy loss–a systematic review and meta-analysis // PloS one. 2017. V. 12. № 1. P. e0169891.

20. *Kim J.A., Bang C.H., Song G.G., Kim J-H., Choi S.J., Jung J.H.* Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: a meta-analysis // Human Fertility. 2018. V. 23. P. 159–169.
21. *Абусуева З.А., Мухтарова М.М., Хашаева Т.Х., Стефанян Н.А., Какваева С.Ш., Магомедова М.А., Мамаева С.М., Алиева С.А.* Компаративная оценка провоспалительных цитокинов у женщин с диагностированными наследственными тромбофилиями различного генеза и их ассоциация с ранними и поздними эмбриональными потерями // Проблемы репродукции. 2022. Т. 28. № 3. С. 10–17.
22. *Messier C.* Diabetes, Alzheimer's disease and apolipoprotein genotype // Experimental gerontology. 2003. V. 38. № 9. P. 941–946.
23. *Cedazo-Mínguez A.* Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: molecular mechanisms and therapeutic opportunities // Journal of cellular and molecular medicine. 2007. V. 11. № 6. P. 1227–1238.
24. *Li J., Chen Y., Wu H., Li L.* Apolipoprotein E (Apo E) gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis // Journal of assisted reproduction and genetics. 2014. V. 31. P. 139–148.
25. *Веремеева В.В., Бухвальд Н.А., Дашкевич Э.В., Седляр Н.Г.* Разработка комплексного алгоритма обследования женщин с риском наследственных тромбофилий при планировании беременности // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2020. Т. 6. № 2. С. 208–216.
26. *Глотов А.С., Вашукова Е.С., Канаева М.Д., Двоеглазова М.О., Данилова М.М., Пакин В.С., Марочкина Е.Ю., Бикмуллина Д.Р., Глебова М.А., Махрова И.А., Образцова Г.И., Глотов О.С., Зайнулина М.С., Иващенко Т.Э., Баранов В.С.* Исследование ассоциации полиморфизма генов APOE, LPL и NOS3 с риском сосудистой патологии у детей и беременных женщин // Экологическая генетика. 2011. Т. 9. № 4. С. 25–34.
27. *Anousha N., Hossein-Nezhad A., Biramijamal F., Rahmani A., Maghbooli Z., Aghababaei E., Nemati S.* Association study of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with spontaneous abortion: is this a possible reason for unexplained spontaneous abortion? // BioMed. Research International. 2013. V. 2013. P. 6.
28. *Clapauch R., Mourao A.F., Mecenas A.S., Maranhao P.A., Rossini A., Bouskela E.* Endothelial function and insulin resistance in early postmenopausal women with cardiovascular risk factors: importance of ESR1 and NOS3 polymorphisms // PLoS One. 2014. V. 9. № 7. P. e103444.
29. *Tang L., Xiang Q., Xiang J., Li J.* The haplotypes GCA and ACA in ESR1 gene are associated with the susceptibility of recurrent spontaneous abortion (RSA) in Chinese Han: A case-control study and meta-analysis // Medicine. 2022. V. 101. № 21. P. e29168.
30. *Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Щедрина И.Д.* Молекулярно-генетические и эпигенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у женщин с низкой массой тела при рождении // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18. №. 4. С. 35–43.
31. *Абрамовских О.С., Логинова Ю.В.* Анализ полиморфных вариантов генов ESR1 и PGR у женщин с невынашиванием беременности // Медицинская генетика. 2022. Т. 21. №. 7. С. 4–7.

Информация об авторах

Олеся Александровна Нагаева – студентка 6-го курса, факультет фундаментальной медицины
SPIN-код: не представлен
Лия Ниязовна Щербакова – д.м.н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии,
факультет фундаментальной медицины;
ст. науч. сотрудник, отдел гинекологии и репродуктивной медицины МНОЦ
SPIN-код: 3138-4565
Дарья Борисовна Ревина – к.м.н., ассистент, кафедра акушерства и гинекологии,
факультет фундаментальной медицины;
стажер-исследователь, отдел гинекологии и репродуктивной медицины
SPIN-код: 3524-0297
Мария Владимировна Алексеенкова – к.м.н., ассистент, кафедра акушерства и гинекологии,
факультет фундаментальной медицины
SPIN-код: не представлен
Наталия Игоревна Зайцева – аспирант, кафедра акушерства и гинекологии,
факультет фундаментальной медицины
SPIN-код: не представлен
Карина Игоревна Кириллова – науч. сотрудник, отдел лабораторной диагностики
SPIN-код: 4440-1859
Лариса Михайловна Самоходская – к.м.н., зав. отделом лабораторной диагностики
SPIN-код: 5404-6202
Ольга Борисовна Панина – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии,
факультет фундаментальной медицины; зав. отделом гинекологии и репродуктивной медицины
SPIN-код: 2105-6871

Статья поступила в редакцию 30.06.2023
Одобрена после рецензирования 30.06.2023
Принята к публикации 20.10.2023

Original article

Polymorphism of genes predisposing to atherosclerosis, factors of angiogenesis and endothelial function and unexplained recurrent pregnancy loss

O.A. Nagaeva[1], L.N. Shcherbakova[2], D.B. Revina[3], M.V. Alexeenkova[4], N.I. Zaytseva[5], K.I. Kirillova[6], L.M. Samokhodskaya[7], O.B. Panina[8]

[1–5,8] Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
[2,6,7] Medical scientific and educational center of Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
[1] nagaeva.99@inbox.ru, [2] lll2906@gmail.com, [3] lozinskaya.daria@gmail.com, [4] m.alexeenkova@gmail.com, [5] tata-zaitseva@mail.com, [6] dkkirillova@gmail.com, [7] slm@fbm.msu.ru, [8] olgapanina@yandex.ru

Abstract

Recurrent pregnancy loss (RPL) is one of the major challenges of modern obstetrics. The research of genetic polymorphisms involved in the pathogenesis of RPL is ongoing.

The aim of this work was to study the associations between the single nucleotide polymorphisms of genes, which are responsible for atherosclerosis, endothelial dysfunction, angiogenesis and RPL onset.

87 patients were included in the study. The main group consisted of 65 patients with a history of two or more consecutive pregnancy losses. The control group included 22 women with three or more deliveries at term and without episodes of pregnancy loss. Genotypes for 13 single-nucleotide polymorphisms (single-nucleotide polymorphism, SNP) were determined by real-time PCR: MTHFR 1298 A>C (rs1801131), MTHFR 677 C>T (rs1801133), F5 1691 G>A (rs6025), ESR1 -397 T>C (rs2234693), PGR -413 G>A (rs10895068), APOE 176 C>T (rs429358), NOS3 -786 T>C (rs2070744), NOS3 894 G>T (rs1799983), VEGFA -634 G>C (rs2010963), VEGFA 936 C>T (rs1109324), TNF -238 G>A (rs361525), IL1β -511 C>T (rs16944), IL6 -174 G>C (rs1800795).

The genotype GC -634 G>C of the VEGFA gene and the genotype GC -174 G>C of the IL6 gene are 2 times more common in patients with RPL, the differences between patients with RPL and the control group are significant. The carriage of the GC genotype -634 G>C VEGFA increases the risk of RPL by 4 times (OR 4.00 CI 95% (1.38-11.56)). The carriage of the GC genotype -174 G>C IL6 increases the risk of PNB by 3.11 times (OR 3.11 CI 95% (1.08-8.96)).

Determination of GC genotype -634 G>C VEGFA and GC genotype -174 G>C IL6 can be used to identify patients with a high risk of RPL.

Keywords

Recurrent pregnancy loss, VEGF, single-nucleotide polymorphism, SNP, endothelial dysfunction, factors of angiogenesis

For citation

Nagaeva O.A., Shcherbakova L.N., Revina D.B., Alexeenkova M.V., Zaytseva N.I., Kirillova K.I., Samokhodskaya L.M., Panina O.B. Polymorphism of genes predisposing to atherosclerosis, factors of angiogenesis and endothelial function and unexplained recurrent pregnancy loss. Technologies of Living Systems. 2023. V. 20. № 4. P. 53–63. DOI: https://doi.org/10.18127/j20700997-202304-05 (In Russian).

References

1. Raffaelli F., Nanetti L., Vignini A., Mazzanti L., Giannubilo S.R., Curzi C.M., Turi A., Vitali P., Tranquilli A.L. Nitric oxide platelet production in spontaneous miscarriage in the first trimester. Fertility and sterility. 2010. V. 93. № 6. P. 1976–1982.
2. Trifonova E.A., Ganzha O.A., Gabidulina T.V., Devyatiarova L.L., Sotnikova L.S., Stepanov V.A. Geneticheskiye faktory v razvitii privychnogo nevynashivaniya beremennosti: obzor dannykh meta-analizov. Akusherstvo i ginekologiya. 2017. № 4. S. 14–20. (in Russian).
3. Hefler L.A., Tempfer C.B., Bashford M.T., Unfried G., Zeillinger R., Schneeberger C., Koelbl H., Nagele F., Huber J.C. Polymorphisms of the angiotensinogen gene, the endothelial nitric oxide synthase gene, and the interleukin-1β gene promoter in women with idiopathic recurrent miscarriage. Molecular human reproduction. 2002. V. 8. № 1. P. 95–100.
4. Oliveira-Paula G.H., Lacchini R., Tanus-Santos J.E. Clinical and pharmacogenetic impact of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms on cardiovascular diseases. Nitric Oxide. 2017. V. 63. P. 39–51.
5. Sajjadi M.S., Ghandil P., Shahbazian N., Saberi A. Association of vascular endothelial growth factor A polymorphisms and aberrant expression of connexin 43 and VEGFA with idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2020. V. 46. № 3. P. 369–375.
6. He X., Chen Q. Reduced expressions of connexin 43 and VEGF in the first-trimester tissues from women with recurrent pregnancy loss. Reproductive Biology and Endocrinology. 2016. V. 14. P. 1–7.
7. Subi T.M., Krishnakumar V., Kataru C.R., Panigrahi I., Kannan M. Association of VEGF and p53 polymorphisms and spiral artery remodeling in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Thrombosis and Haemostasis. 2022. V. 122. № 3. P. 363–376.
8. Sun Y., Chen M., Mao B., Cheng X., Zhang X., Xu C. Association between vascular endothelial growth factor polymorphism and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2017. V. 211. P. 169–176.
9. Tretiakova T.B., Bashmakova N.V., Demchenko N.S. Rol polimorfnykh variantov gena sosudisto-endotelialnogo faktora rosta VEGF-A v formirovanii nerazvivayushcheysya beremennosti. Problemy reproduktsii. 2016. T. 22. № 6. C. 33–37. (in Russian).
10. Zhao X., Li Q., Yu F., Lin L., Yin W., Li J., Feng X. Gene polymorphism associated with endothelial nitric oxide synthase (4VNTR, G894T, C786T) and unexplained recurrent spontaneous abortion risk: A meta-analysis. Medicine. 2019. V. 98. № 4. P. e14175.

11. Sadekova O.N., Knyazeva I.P., Yarovaya E.B., Radzinskiy V.E., Demidova E.M., Samokhodskaya L.M., Tkachuk V.A. Rol sistemnykh narusheniy v formirovanii gestatsionnykh oslozhneniy i ikh geneticheskaya sostavlyayushchaya. Akusherstvo i ginekologiya. 2012. № 4–2. S. 21–28. (in Russian).
12. Kovalev V.V., Potapov N.N. Molekulyarno-geneticheskiye faktory nerazvivayushcheysya beremennosti s neustanovlennoy etiologiyey. Uralskiy meditsinskiy zhurnal. 2016. № 2. S. 35–39. (in Russian).
13. Klinicheskiye rekomendatsii "Privychnyy vykidysh": standarty vedeniya bolnykh dlya vrachey. red. sovet: Tetruashvili N. K. i dr. M.: Rossiyskoye obshchestvo akusherov-ginekologov. 2022. (in Russian).
14. Potapov N.N., Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V. Matematicheskoye modelirovaniye poteri beremennosti v I trimestre pri normalnom kariotipe embriona. Akusherstvo. ginekologiya i reproduktsiya. 2021. T. 15. № 4. S. 379–389. (in Russian).
15. Ramazanova F.U., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Azova M.M., Ismailova A. Rol polimorfnykh lokusov VDR rs10735810. MTHFR rs1801131. MTHFR rs1801133. MTR rs1805087. MTRR rs1801394. VEGFA rs3025039 v patogeneze nerazvivayushcheysya beremennosti: prospektivnoye kogortnoye issledovaniye. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2022. T. 29. № 3. S. 46–61. (in Russian).
16. Wang G., Lin Z., Wang X., Sun Q., Xun Z., Xing B., Li Z. The association between 5, 10–methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss in China: A Meta-analysis. Medicine. 2021. V. 100. № 17. P. e25487.
17. Du B., Shi X., Yin C., Feng X. Polymorphisms of methalenetetrahydrofolate reductase in recurrent pregnancy loss: an overview of systematic reviews and meta-analyses. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2019. V. 36. P. 1315–1328.
18. Tretiakova T.B., Demchenko N.S., Rukosuyev N.E. Polimorfizm genov folatnogo tsikla u zhenshchin Uralskogo regiona v norme i s privychnym nevynashivaniyem beremennosti. Meditsinskaya genetika. 2017. T. 16. № 5. S. 42–47. (in Russian).
19. Zhang M., Xu J., Bao X., Niu W., Wang L., Du L., Zhang N., Sun Y. Association between genetic polymorphisms in interleukin genes and recurrent pregnancy loss–a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2017. V. 12. № 1. P. e0169891.
20. Kim J.A., Bang C.H., Song G.G., Kim J-H., Choi S.J., Jung J.H. Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Human Fertility. 2018. V. 23. P. 159–169.
21. Abusuyeva Z.A., Mukhtarova M.M., Khashayeva T.Kh., Stefanyan N.A., Kakvayeva S.Sh., Magomedova M.A., Mamayeva S.M., Aliyeva S.A. Komparativnaya otsenka provospalitelnykh tsitokinov u zhenshchin s diagnostirovannymi nasledstvennymi trombofiliyami razlichnogo geneza i ikh assotsiatsiya s rannimi i pozdnimi embrionalnymi poteryami. Problemy reproduktsii. 2022. T. 28. № 3. S. 10–17. (in Russian).
22. Messier C. Diabetes, Alzheimer's disease and apolipoprotein genotype. Experimental gerontology. 2003. V. 38. № 9. P. 941–946.
23. Cedazo-Mínguez A. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. Journal of cellular and molecular medicine. 2007. V. 11. № 6. P. 1227–1238.
24. Li J., Chen Y., Wu H., Li L. Apolipoprotein E (Apo E) gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Journal of assisted reproduction and genetics. 2014. V. 31. P. 139–148.
25. Veremeyeva V.V., Bukhvald N.A., Dashkevich E.V., Sedlyar N.G. Razrabotka kompleksnogo algoritma obsledovaniya zhenshchin s riskom nasledstvennykh trombofiliy pri planirovanii beremennosti. Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa. 2020. T. 6. № 2. S. 208–216. (in Russian).
26. Glotov A.S., Vashukova E.S., Kanayeva M.D., Dvoyeglazova M.O., Danilova M.M., Pakin V.S., Marochkina E.Yu., Bikmullina D.R., Glebova M.A., Makhrova I.A., Obraztsova G.I., Glotov O.S., Zaynulina M.S., Ivashchenko T.E., Baranov V.S. Issledovaniye assotsiatsii polimorfizma genov APOE. LPL i NOS3 s riskom sosudistoy patologii u detey i beremennykh zhenshchin. Ekologicheskaya genetika. 2011. T. 9. № 4. S. 25–34. (in Russian).
27. Anousha N., Hossein-Nezhad A., Biramijamal F., Rahmani A., Maghbooli Z., Aghababaei E., Nemati S. Association study of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with spontaneous abortion: is this a possible reason for unexplained spontaneous abortion?. BioMed. Research International. 2013. V. 2013. P. 6.
28. Clapauch R., Mourao A.F., Mecenas A.S., Maranhao P.A., Rossini A., Bouskela E. Endothelial function and insulin resistance in early postmenopausal women with cardiovascular risk factors: importance of ESR1 and NOS3 polymorphisms. PLoS One. 2014. V. 9. № 7. P. e103444.
29. Tang L., Xiang Q., Xiang J., Li J. The haplotypes GCA and ACA in ESR1 gene are associated with the susceptibility of recurrent spontaneous abortion (RSA) in Chinese Han: A case-control study and meta-analysis. Medicine. 2022. V. 101. № 21. P. e29168.
30. Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Tretiakova T.B., Shchedrina I.D. Molekulyarno-geneticheskiye i epigeneticheskiye aspekty narusheniya retseptivnosti endometriya u zhenshchin s nizkoy massoy tela pri rozhdenii. Voprosy ginekologii. akusherstva i perinatologii. 2019. T. 18. №. 4. S. 35–43. (in Russian).
31. Abramovskikh O.S., Loginova Yu.V. Analiz polimorfnykh variantov genov ESR1 i PGR u zhenshchin s nevynashivaniyem beremennosti. Meditsinskaya genetika. 2022. T. 21. №. 7. S. 4–7. (in Russian).

Information about the authors

Olesya A. Nagaeva – Student, Faculty of Medicine
Liya N. Shcherbakova – Dr.Sc. (Med.), Associate Professor, Faculty of Medicine;
Senior Research Scientist, Department of Gynecology and Reproductive Medicine
Daria B. Revina – Ph.D. (Med.), Assistant, Facutly of Medicine;
Research-Trainee, Department of Gynecology and Reproductive Medicine
Maria V. Alexeenkova – Ph.D. (Med.), Assistant, Faculty of Medicine
Natalia I. Zaytseva – Post-graduate Student, Faculty of Medicine
Karina I. Kirillova – Research Scientist, Department of Laboratory Diagnostics
Larisa M. Samokhodskaya – Ph.D. (Med.), Head of the Department of Laboratory Diagnostics
Olga B. Panina – Dr.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology;
Head of the Department of Gynecology and Reproductive Medicine

The article was submitted 30.06.2023
Approved after reviewing 30.06.2023
Accepted for publication 20.10.2023