

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-85-94>

Генетические причины привычного невынашивания беременности (обзор литературы)

Н.И. Зайцева¹, Д.Б. Ревина^{1,2}, Л.Н. Щербакова^{1,2}, О.Б. Панина^{1,2}¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация;² Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В настоящее время привычное невынашивание беременности рассматривается как полигенное мультифакториальное заболевание, то есть состояние, при котором предрасположенность к невынашиванию обусловлена различными генетическими факторами. Реализация этих факторов во многом зависит от условий окружающей среды. В данной работе проведён анализ современной мировой литературы о влиянии однонуклеотидных полиморфизмов различных генов, ассоциированных с привычным невынашиванием беременности. В обзоре литературы суммированы данные метаанализов, опубликованных в последние годы, касающиеся связи привычной потери беременности с носительством полиморфизмов генов, приводящих к эндотелиальной дисфункции (ген *VEGFA*, гены эндотелиальной NO-синтазы), к наследственным тромбофилиям (мутация Лейдена и полиморфизмы в гене метилентетрагидрофолат-редуктазы, или *MTHFR*), к иммунологическим нарушениям (гены цитокинов: интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа — TNF- α), к изменению рецепторных взаимодействий в эндометрии (гены рецептора прогестерона (PGR) и эстрогенов — ESR1 и ESR2), к дисбалансу между липопротеинами различной плотности (ген аполипопротеина E). Изучение генетической предрасположенности к невынашиванию беременности необходимо для выявления пациенток группы высокого риска, своевременного начала тщательного наблюдения за ними и разработки персонализированной тактики профилактических мероприятий.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности; однонуклеотидный полиморфизм генов; фактор роста эндотелия сосудов; эндотелиальная NO-синтаза; аполипопротеин E; рецепторы эстрогенов и прогестерона; наследственные тромбофилии; цитокины.

Как цитировать:

Зайцева Н.И., Ревина Д.Б., Щербакова Л.Н., Панина О.Б. Генетические причины привычного невынашивания беременности (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 2. С. 85–94. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-85-94

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-85-94>

Genetic origins of recurrent miscarriage: A review of the literature

Natalia I. Zaytseva¹, Daria B. Revina^{1,2}, Liya N. Shcherbakova^{1,2}, Olga B. Panina^{1,2}

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

² Medical scientific and educational center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, recurrent miscarriage is considered a polygenic multifactorial disease, that is, a condition in which the predisposition to miscarriage is related to various genetic factors. The realization of these factors depends largely on the environment. This paper analyzes the current world literature on the effect of single-nucleotide polymorphisms of genes associated with recurrent miscarriage. The literature review summarized data from recent meta-analyses regarding the association between recurrent miscarriage and genetic polymorphisms leading to endothelial dysfunction (vascular endothelial growth factor A gene and endothelial NO synthase genes), hereditary thrombophilia (Leiden mutation and polymorphisms in the methylene tetrahydrofolate reductase gene), immunological disorders (cytokine genes, including interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha), altered receptor interactions in the endometrium (progesterone receptor and ESR1 and ESR2 estrogen receptor genes), and imbalance between lipoproteins of different densities (apolipoprotein E gene). The study of genetic predisposition to miscarriage is necessary to identify high-risk cases, initiate timely and careful monitoring, and develop personalized preventive techniques.

Keywords: recurrent miscarriage; single nucleotide polymorphism; vascular endothelial growth factor; endothelial NO synthase; apolipoprotein E; estrogen and progesterone receptors; hereditary thrombophilia; cytokines.

To cite this article:

Zaytseva NI, Revina DB, Shcherbakova LN, Panina OB. Genetic origins of recurrent miscarriage: A review of the literature. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(2):85–94. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-85-94

Received: 10.11.2022

Accepted: 15.03.2023

Published: 25.06.2023

Привычное невынашивание беременности (ПНБ), согласно определению Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE), — это два невынашивания беременности подряд и более сроком до 24 недель [1]. Частота ПНБ составляет около 5% среди пар репродуктивного возраста. К этиологическим факторам привычного невынашивания относятся инфекции, аутоиммунные заболевания, анатомические аномалии, хромосомные нарушения, однако около 50% случаев ПНБ остаются необъяснимыми.

В настоящее время привычное невынашивание рассматривают как полигенное мультифакториальное заболевание, то есть состояние, при котором предрасположенность к невынашиванию обусловлена различными генетическими факторами беременности, реализация которых зависит от влияния окружающей среды. Самым частым типом генетических перестроек являются однонуклеотидные полиморфизмы, или SNP (single nucleotide polymorphisms), — замена одного нуклеотида в последовательности ДНК, вследствие чего может меняться функция белка.

Целью данной работы стал анализ современной мировой литературы, посвящённой влиянию однонуклеотидных полиморфизмов различных генов, ассоциированных с ПНБ.

Одним из важных белков, связанных с невынашиванием беременности, считают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Семейство VEGF включает несколько белков, в том числе VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD и плацентарный фактор роста PlGF. VEGFA — наиболее важный ангиогенный гликопротеин, главным образом участвующий 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 [2].

При проведении исследований по изучению пространственного и временного изменения экспрессии VEGF в эндометрии в течение менструального цикла обнаружено значительное увеличение экспрессии VEGF в середине лютеиновой фазы, что указывает на роль эндометриального VEGF во время имплантации эмбриона [3]. Эксперименты по ингибированию VEGF у беременных мышей приводили к нарушению эмбрионального роста, что указывает на критическую роль этого белка во время беременности [4]. Показано также, что экспрессия VEGF в ворсинках хориона и децидуальных тканях, полученных от женщин с ПНБ, значительно снижена по сравнению с таковой у здоровых женщин [5]. Ген *VEGFA* расположен на хромосоме 6 (локус 6p21.3) и состоит из 8 экзонов и 7 интронов.

Описано несколько полиморфизмов, которые могут изменять экспрессию VEGF и, следовательно, влиять на развитие беременности. В большинстве исследований,

касающихся ПНБ, наибольшее внимание уделяется полиморфизмам rs1570360 (-1154G/A) и rs3025039 (+936C/T) гена *VEGFA*. Изучение данных полиморфизмов, в частности, легло в основу метаанализа, проведённого в 2022 году индийскими исследователями (21 исследование случай-контроль, 3241 пациентка с ПНБ). Анализ влияния полиморфизмов гена *VEGFA* проводили с учётом этнической принадлежности пациенток: азиаты, европеоиды и смешанная популяция. Выявлено, что полиморфизм rs1570360 (-1154G/A) ассоциирован с ПНБ в смешанной популяции, тогда как полиморфизм rs3025039 (+936C/T) связан с ПНБ в азиатской популяции. Соответствующие гомозиготные рецессивные генотипы значительно повышали риск ПНБ [6]. В российской популяции также обнаружена связь аллеля 936T гена *VEGFA* с риском формирования неразвивающейся беременности, авторы предполагают максимально неблагоприятным наличие аллеля 936T одновременно у матери и плода [7]. В 2017 году опубликован другой метаанализ, изучающий помимо вышеописанных полиморфизмов другие SNP гена *VEGFA*: rs833061, rs2010963 и rs699947. Однако не выявлено статистически значимой разницы в распространении аллелей и генотипов данных полиморфизмов среди пациенток, страдающих ПНБ, и среди здоровых женщин.

Несмотря на полученные убедительные данные, исследования относительно влияния описанных выше и других SNP гена *VEGFA* на риск ПНБ продолжают. Например, в недавних исследованиях обнаружена значимость полиморфизмов rs3025020 [8], rs10434 [9], rs3025053 [9], rs35569394 [10] в увеличении риска ПНБ. В то же время не выявлено достоверных различий в распределении аллелей и генотипов для SNP rs3025040 [9], rs25648 [11] между женщинами с ПНБ и здоровыми пациентками.

Ещё одним важным фактором репродуктивной физиологии является оксид азота (NO), его считают основной сосудорасширяющей молекулой. NO играет важную роль в патогенезе иммунологических, неврологических, сердечно-сосудистых заболеваний; функциональную полноценность NO во многом определяет фермент эндотелиальная NO-синтаза. В контексте беременности NO участвует в инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, регуляции сосудистой реактивности фетально-плацентарного кровообращения и апоптозе клеток трофобласта [12].

NO высвобождается во время превращения L-аргинина в L-цитруллин под действием ферментов семейства NO-синтаз (NOS). Существуют три изоформы синтаз NO, выполняющие различные физиологические функции в разных тканях: нейрональные (nNOS), индуцируемые (iNOS) и эндотелиальные (eNOS).

Наиболее важный член этого семейства с точки зрения её роли в регуляции репродуктивной системы во время нормальной беременности — eNOS. Документально подтверждено, что eNOS экспрессируется в сосудах ворсин хориона, а также в слоях цитотрофобласта

и синцитиотрофобласта в течение первого триместра беременности, а уровень eNOS увеличивается по мере течения беременности [13]. Снижение продукции NO может привести к нарушению плацентарной перфузии, нарушению доставки кислорода и питательных веществ к плоду и, как следствие, к гибели плода.

Связь полиморфизмов генов eNOS с ПНБ является предметом интереса многих исследователей. В частности, крупный метаанализ провели в 2021 году иранские специалисты (19 работ, опубликованных с 2003 по 2019 год, суммарно 2660 пациенток с ПНБ и 2557 женщин контрольной группы). В исследование вошли азиатская, европейская и африканская популяции; проанализирована значимость полиморфизмов +894G>T, VNTR 4b/a и -786C>T в развитии ПНБ. Показано, что имеется статистически значимая связь между полиморфизмами VNTR 4b/a и риском ПНБ между всеми популяциями в общей сложности, но не для каждой в отдельности. Выявлена также значимая статистическая связь между полиморфизмом +894G>T и риском ПНБ для всех вместе взятых популяций, хотя при изучении каждой из них в отдельности значимая взаимосвязь отмечена только для азиатской и африканской, но не для европейской популяции. Для SNP -786C>T связь с ПНБ обнаружена только при трёх и более потерях беременности в ранние сроки [14].

Тромбофилические состояния традиционно считаются одной из ведущих причин привычной потери беременности. Обследование женщин с проблемой невынашивания беременности на наследственные тромбофилии внедрено в рутинную практику. Тем не менее, согласно рекомендациям ESHRE, при двух и более невынашиваниях беременности рекомендуется скрининг на антифосфолипидный синдром, в то время как обследование на наследственные тромбофилии показано только при повышенном риске тромбоза эмболических событий [1].

Связь мутаций, относящихся к наследственным тромбофилиям, и ПНБ изучают давно, и до сих пор учёные получают противоречивые результаты. Одними из самых важных и распространённых мутаций, приводящих к повышению свёртываемости крови, являются мутация Лейдена и полиморфизмы в гене метилентетрагидрофлатредуктазы (*MTHFR*).

Мутация Лейдена (FVL) представляет собой замену гуанина на аденин в положении 1691 в гене фактора свёртываемости крови V, расположенном на хромосоме 1 (локус 1q23), и приводит к замене аминокислоты аргинина на глутамин в положении 506 (rs6025). В результате данной мутации фактор свёртываемости V становится устойчивым к расщеплению и деактивации, тем самым предотвращая подавление образования тромбина, что в конечном итоге приводит к состоянию гиперкоагуляции. Чаще встречается гетерозиготный генотип (G/A), тогда как уровень гомозиготности (A/A) составляет около 1% всех мутаций и приводит к более тяжёлой реализации процессов на клиническом уровне [15].

За последнее время проведено два крупных метаанализа касательно связи FVL и риска невынашивания беременности. Первый из них, опубликованный в 2021 году, включает преимущественно европейское население. Авторы проанализировали исследования, проведённые с 2000 по 2020 год и включившие 2782 женщины с тремя и более невынашиваниями беременности и 1119 пациенток контрольной группы. Выявлено, что ни для гетерозиготного, ни для гомозиготного носительства мутации Лейдена нет достоверной разницы в частоте встречаемости между основной и контрольной группами [16]. Однако в более раннем метаанализе, включавшем преимущественно европейскую популяцию и опубликованном в 2015 году, мутация FVL достоверно чаще встречалась среди женщин с невынашиванием беременности [17].

MTHFR — фермент, играющий ключевую роль в фолатном цикле. Он катализирует восстановление 5, 10-метилентетрагидрофлата в 5-метилентетрагидрофлат, который, в свою очередь, участвует в превращении гомоцистеина в метионин. Считается, что полиморфизмы гена *MTHFR* могут приводить к снижению активности этого фермента, в результате чего уровень гомоцистеина в крови повышается. Гипергомоцистеинемия ассоциирована с риском ряда сердечно-сосудистых заболеваний, а также с осложнениями беременности, в том числе с привычным невынашиванием. Избыточный гомоцистеин, помимо вероятных токсических эффектов, может повреждать эндотелий сосудов и приводить к тромбозу и становится, таким образом, этиологическим фактором тромбофилии.

Ген *MTHFR* расположен на локусе 1p36.3 хромосомы 1 и содержит 11 экзонов. Известно более 100 полиморфизмов этого гена, наиболее изученные из них — C677T (rs1801133), приводящий к замене аминокислоты аланина на валин в положении 222, и A1298C (rs1801131), вызывающий замену аминокислоты глутамата на аланин в положении 429. Известно, что при носительстве генотипа TT или CT полиморфизма C677T сохраняется лишь 30 и 65% активности фермента по сравнению с генотипом CC, соответственно [18]. По некоторым данным, гомозиготы CC по полиморфизму A1298C также имеют снижение активности фермента (60% от уровня для гомозигот по доминантному аллелю), тем не менее эта информация противоречива. Рецессивные аллели по данным полиморфизмам наиболее часто встречаются среди населения Европы, Северной Америки и многих азиатских стран, где носительство гомозиготных генотипов составляет 10–15%, и наименее распространено среди афроамериканцев [19].

В метаанализе, опубликованном в 2019 году другими китайскими учёными, изучали не только азиатскую, но и европейскую популяцию. Всего обследовали 8907 пациенток с ПНБ и 13 636 пациенток контрольной группы. Выявлено различие в распространении генотипов полиморфизма C677T между группами, более выраженное

для азиатского населения. Для полиморфизма A1298C значимой связи с ПНБ обнаружено не было [20].

Большой интерес представляет такая этиологическая основа привычного невынашивания, как иммунологические факторы. Плод является наполовину чужеродным для материнского организма, и гомеостатический баланс между компонентами иммунного ответа критически важен для нормального течения беременности. Цитокины представляют собой сигнальные молекулы, продуцируемые различными иммунными клетками, и во многих исследованиях показана их связь с патологией беременности, в частности с невынашиванием. Известно, что для успешной беременности характерна повышенная экспрессия материнских Т2-хелперных (Th2) цитокинов (гуморальный иммунитет), которые, как считается, играют центральную роль в индукции и поддержании толерантности к аллотрансплантату. Напротив, Т1-хелперные (Th1) эффекторные механизмы (клеточный иммунитет) могут вызывать его отторжение, и их экспрессия при нормальной беременности снижена [21]. В последнее время в контексте ПНБ внимание учёных привлекают полиморфизмы в генах различных цитокинов, среди которых наиболее значимы интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α).

IL-1 β — один из важнейших регуляторных цитокинов, он влияет на баланс Th1/Th2-иммунного ответа. Его продуцирует широкий спектр клеток, преимущественно макрофаги и моноциты, а на ранних сроках беременности также синтезируют клетки синцитиотрофобласта. Показано, что уровень экспрессии IL-1 снижен в эндометрии у женщин с ПНБ [22]. Ген IL-1 β расположен на локусе 2q13–21 хромосомы 2. Наиболее изученным полиморфизмом является 511C/T (rs16944), расположенный в промоторной области. Носительство аллели 511T ассоциировано с повышенным уровнем IL-1 β и большей активностью воспалительных процессов [23].

В 2017 году опубликован крупный метаанализ, касающийся влияния полиморфизмов генов некоторых интерлейкинов на риск ПНБ. Для статистического расчёта в группу IL-1 β были включены 1052 пациентки с ПНБ и 915 здоровых женщин. Установлено, что рецессивный генотип по полиморфизму 511C/T ассоциирован с ПНБ [24]. В метаанализе, посвящённом генетическим вариантам IL-1 β и различным осложнениям беременности, обнаружено, что в рецессивной модели полиморфизм 511C/T повышает риск преждевременных родов в 1,29 раза [25].

IL-6 представляет собой Th2-хелперный интерлейкин, действующий как про- и противовоспалительный цитокин. Он также синтезируется децидуальными клетками и имеет большое значение для стимулирования имплантации эмбриона и поддержания беременности. Показано, что у здоровых беременных женщин концентрация IL-6 в сыворотке крови значительно выше, чем у беременных женщин с ПНБ [26]. Ген IL-6 находится на хромосоме 7 (локус 7p21-24), наиболее

изучены полиморфизмы, находящиеся в его промоторной области: 174G/C (rs1800795) и 634G/C (rs1800796). Изучение полиморфизмов гена IL-6 при невынашивании беременности показало наличие статистически значимой связи между данным SNP и риском ПНБ в гетерозиготной модели. При анализе популяционных подгрупп данная связь подтверждена только для азиатского, но не для европейского населения. В исследование полиморфизма 634G/C было включено 1523 пациентки с ПНБ и 1554 здоровые женщины, в этом случае также найдена достоверная связь в гетерозиготной модели, в особенности для азиатской популяции [27]. В другом метаанализе, опубликованном в 2019 году китайскими учёными, выявлена значимая ассоциация полиморфизма 174G/C как для азиатской, так и для европейской популяции [26]. Тем не менее есть и противоположные результаты: в упомянутом выше метаанализе от 2017 года не обнаружено достоверной связи с ПНБ для полиморфизма 174G/C, хотя для SNP 634G/C такая связь была подтверждена [24].

TNF- α — мощный провоспалительный Th1-хелперный цитокин, продуцируемый в основном активированными макрофагами. Предполагается, что TNF- α может участвовать в генезе ПНБ за счёт индукции апоптоза трофобластов и стимулирования экспрессии проапоптотических генов в плодных оболочках [28]. Показано, что при ПНБ в плазме определяется более высокая концентрация TNF- α , чем при нормальном течении беременности [26]. Ген *TNF- α* расположен на хромосоме 6 (локус 6p21.3). В литературе описано и изучено с точки зрения ПНБ множество полиморфизмов этого гена, наиболее интересные из них — 308G/A (rs1800629) и 238G/A (rs361525).

За последнее десятилетие проведено несколько метаанализов и отдельных исследований случай-контроль, посвящённых теме полиморфизмов гена TNF- α и риску ПНБ, но все они получили противоречивые результаты. В недавнем упомянутом выше метаанализе участвовали 2713 женщин с ПНБ и 2793 пациентки группы контроля, и получены статистически значимые различия для полиморфизма 238G/A по различным генетическим моделям [26]. В другом метаанализе, исследовавшем оба полиморфизма, также выявлены достоверные различия для SNP 238G/A, но не для каждой популяции в отдельности. Для полиморфизма 308G/A обнаружена значимая ассоциация с ПНБ, в особенности для азиатского населения [29]. Подобные же результаты получены в метаанализе, проведённом корейскими учёными: SNP 238G/A связан с ПНБ только среди населения Ближнего Востока, 308G/A — везде, и в особенности среди азиатской популяции [30].

Половые гормоны и рецепторы прогестерона и эстрогена играют решающую роль в наступлении и поддержании беременности. Прогестерон — это стероидный гормон, главным образом продуцируемый яичниками и плацентой. Предполагается, что низкий уровень прогестерона может быть ассоциирован с невынашиванием беременности. Препараты прогестерона широко назначают

при угрожающих выкидышах, что не всегда улучшает исход. Прогестерон действует на эндометрий путём связывания цитозольного рецептора прогестерона (PR).

Ген рецептора прогестерона (PGR) локализован на хромосоме 11 (локус 11q22–q23) и включает 8 экзонов. Предполагается, что полиморфизмы данного гена могут изменять рецепцию к прогестерону и вследствие этого быть связанными с репродуктивными проблемами. За последние 20 лет опубликовано множество исследований относительно различных полиморфизмов PGR и ПНБ. Большинство из них касалось варианта PROINS (инсерция Alu-повторов в интроне G и две точечные замены — V660L в экзоне 4 и H770H («молчаливая замена») в экзоне 5, rs1042838) и некоторых других SNP. Поскольку до сих пор не проводилось ни одного метаанализа по данной теме, приведём последние данные по исследованиям случай-контроль.

SNP rs1042839 (C2310T в экзоне 5, молчаливый полиморфизм — не изменяет аминокислотную последовательность H770H) был ассоциирован с ПНБ по данным некоторых исследований [31, 32]. Выявлена также достоверная связь полиморфизма rs3740753 (1031G/C в экзоне 1, приводящего к замене аминокислоты серина на треонин в 344 положении) с ПНБ [31]. Согласно исследованиям W. Bahia и соавт., полиморфизм rs590688 связан с повышенным риском ПНБ [33].

Эстроген — второй основной гормон, влияющий на развитие плода, маточно-плацентарный кровоток, имплантацию, регуляцию репродукции и биосинтез прогестерона. Действие эстрогена опосредуется двумя типами ядерных рецепторов: ER- α и ER- β , кодируемых, соответственно, генами первого (ESR1) и второго (ESR2) типов. ER- α более распространён и присутствует во всех репродуктивных тканях человека. Известно, что самки мышей с нокаутом ER- α бесплодны и ановуляторны, их матка нечувствительна к эстрогенам, тогда как самки мышей с дефицитом ER- β субфертильны и в первую очередь лишены эффективной овуляторной функции [34].

ESR1 расположен на хромосоме 6 (локус 6q25.1), ESR2 — на хромосоме 14 (локус 14q22–24). Наиболее распространёнными и изученными полиморфизмами являются для гена ESR1 rs2234693 (T/C: PvuII) и rs9340799 (A/G: XbaI), расположенные в интроне 1, и rs4986938 (1082G/A: RsaI) в экзоне 5 и rs1256049 (1730A/G: AluI) в экзоне 8 для ESR2. В настоящее время опубликован только один небольшой метаанализ, касающийся полиморфизмов генов рецепторов эстрогена и риска ПНБ. Он затронул в основном китайскую популяцию, и обнаружено, что из всех вышеописанных SNP только rs4986938, RsaI гена ESR2 имеет связь с риском ПНБ: в аддитивной и рецессивной моделях риск ПНБ снижается [35].

Белки, напрямую не относящиеся к беременности, также могут влиять на правильную имплантацию плодного яйца и развитие беременности. Например, исследователи предположили, что аполипопротеин E (APOE) играет роль

в невынашивании беременности. APOE входит в состав семейства аполипопротеинов, являющихся единственными белковыми компонентами липопротеинов (ЛП): они соединяются с липидами, образуя окончательную структуру ЛП. Белок APOE представляет собой полипептид длиной в 299 аминокислот, синтезируется в печени и головном мозге. Функция белка APOE заключается, во-первых, в поддержании структурной целостности ЛП, во-вторых, в транспорте молекулы ЛП в крови, в-третьих, во взаимодействии с соответствующими рецепторами. Ген APOE состоит из четырёх экзонов и трёх интронов, имеет 3597 пар оснований и расположен на длинном плече хромосомы 19 (локус 19q13.2). Он имеет 3 аллельных варианта: ϵ 2, ϵ 3 и ϵ 4, кодирующих три изоформы — ApoE2, ApoE3 и ApoE4, соответственно. Различия аллельных вариантов расположены в экзоне 4 и положениях кодона 112 и 158. Аллель E2 имеет цистеин в обоих положениях (Cys 112, Cys 158), аллель E4 имеет аргинин в обоих положениях (Arg 112 и Arg 158), и аллель E3 имеет цистеин в 112 положении и аргинин в 158 положении (Cys 112, Arg 158). Комбинация этих аллелей создаёт гомозиготные генотипы E2/E2, E3/E3 и E4/E4 и гетерозиготные генотипы E2/E3, E2/E4 и E3/E4 в человеческих популяциях. Из трёх различных аллелей (ϵ 2, ϵ 3 и ϵ 4) наиболее распространённый аллельный вариант — ϵ 3, а частота ϵ 3 составляет 75–79% среди большинства популяций [36].

Полиморфизмы в гене APOE связаны с уровнями липидов. Аллель ϵ 4 аполипопротеина E связан с более высоким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, тогда как аллель ϵ 2 связан с более низким уровнем ЛПНП в сыворотке [37]. Эффективная маточно-плацентарная микроциркуляция необходима для нормального протекания беременности. Высокий уровень ЛПНП может влиять на функцию микроциркуляции в сосудах и способствовать атеросклерозу, что может привести к гиперкоагуляции и отрицательно воздействовать на плацентарный кровоток [38].

Связь полиморфизмов гена APOE с ПНБ изучают в разных странах в течение последних 20 лет. В 2014 году авторы из Китая опубликовали метаанализ, включивший 6 исследований, проведённых с 2009 по 2012 год, где изучались интересные полиморфизмы гена APOE и их влияние на невынашивание беременности. Всего в метаанализ вошли 975 женщин с ПНБ и 1553 здоровые женщины. Выявлено, что аллель E4 ассоциирован с повышенным риском ПНБ, а аллель E3 является защитным. Не было достоверной разницы в распространении аллеля E2 среди пациенток с ПНБ и пациенток группы контроля [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе приведена информация о текущем статусе изучения влияния полиморфизмов различных генов на риск ПНБ по данным мировой литературы,

позволяющая заключить, что по большинству SNP до сих пор нет однозначного ответа о связи с ПНБ. Требуется дальнейшее изучение такой важной и насущной проблемы, как этиология невынашивания беременности, что позволит выполнять качественную диагностику и проводить таргетное лечение пациенток.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval

of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова, обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова.

Funding source. This study was carried out within the framework of the state assignment of Lomonosov Moscow State University.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ESHRE Guideline Group on RPL; Atik R.B., Christiansen O.B., Elson J., et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss // *Hum Reprod Open*. 2018. Vol. 2018, N. 2. P. hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004
2. 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 // *J Obstet Gynaecol Res*. 2020. Vol. 46, N. 3. P. 369–375. doi: 10.1111/jog.14192
3. Sugino N., Kashida S., Karube-Harada A., Takiguchi S., Kato H. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy // *Reproduction*. 2002. Vol. 123, N. 3. P. 379–387. doi: 10.1530/rep.0.1230379
4. Klauber N., Rohan R.M., Flynn E., D'amato R.J. Critical components of the female reproductive pathway are suppressed by the angiogenesis inhibitor AGM-1470 // *Nat Med*. 1997. Vol. 3, N. 4. P. 443–446. doi: 10.1038/nm0497-443
5. He X., Chen Q. Reduced expressions of connexin 43 and VEGF in the first-trimester tissues from women with recurrent pregnancy loss // *Reprod Biol Endocrinol*. 2016. Vol. 14, N. 1. P. 46. doi: 10.1186/s12958-016-0179-4
6. 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 // *Thromb Haemost*. 2022. Vol. 122, N. 3. P. 363–376. doi: 10.1055/a-1518-1756
7. 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. doi: 10.17116/repro201622633-37
8. Amin I., Pandith A.A., Manzoor U., et al. Implications of VEGF gene sequence variations and its expression in recurrent pregnancy loss // *Reprod Biomed Online*. 2021. Vol. 43, N. 6. P. 1035–1044. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.08.009
9. An H.J., Kim J.H., Ahn E.H., et al. 3'-UTR Polymorphisms in the Vascular Endothelial Growth Factor Gene (VEGF) Contribute to Susceptibility to Recurrent Pregnancy Loss (RPL) // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N. 13. P. 3319. doi: 10.3390/ijms2013319
10. Vidyadhari M., Sujatha M., Krupa P., Nallari P., Venkateshwari A. Association of genetic polymorphism of vascular endothelial growth factor in the etiology of recurrent pregnancy loss: a triad study // *J Assist Reprod Genet*. 2019. Vol. 36, N. 5. P. 979–988. doi: 10.1007/s10815-019-01431-y
11. Jung Y.W., Ahn E.H., Kim J.O., et al. Association of genetic polymorphisms in VEGF-460, -7 and -583 and hematocrit level with the development of idiopathic recurrent pregnancy loss and a meta-analysis // *J Gene Med*. 2018. Vol. 20, N. 9. P. e3048. doi: 10.1002/jgm.3048
12. Webster R.P., Roberts V.H.J., Myatt L. Protein nitration in placenta — functional significance // *Placenta*. 2008. Vol. 29, N. 12. P. 985–994. doi: 10.1016/j.placenta.2008.09.003
13. Martin D., Conrad K.P. Expression of endothelial nitric oxide synthase by extravillous trophoblast cells in the human placenta // *Placenta*. 2000. Vol. 21, N. 1. P. 23–31. doi: 10.1053/plac.1999.0428
14. Golestanpour H., Bahrami R., Dastgheib S.A., et al. A meta-analysis for association of eNOS VNTR 4b/a, -786 T > C and +894G > T polymorphisms with risk of recurrent pregnancy loss // *Arch Gynecol Obstet*. 2021. Vol. 304, N. 5. P. 1135–1151. doi: 10.1007/s00404-021-06172-x
15. Pritchard A.M., Hendrix P.W., Paidas M.J. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss // *Clin Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 59, N. 3. P. 487–497. doi: 10.1097/GRF.0000000000000226
16. Vomstein K., Herzog A., Voss P., et al. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia // *Am J Reprod Immunol*. 2021. Vol. 85, N. 1. P. e13327. doi: 10.1111/aji.13327
17. 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. Vol. 291, N. 3. P. 671–679. doi: 10.1007/s00404-014-3443-x
18. Frosst P., Blom H.J., Milos R., et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase // *Nat Genet*. 1995. Vol. 10, N. 1. P. 111–113. doi: 10.1038/ng0595-111

19. Yamada K., Chen Z., Rozen R., Matthews R.G. Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001. Vol. 98, N. 26. P. 14853–14858. doi: 10.1073/pnas.261469998
20. Du B., Shi X., Yin C., Feng X. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase in recurrent pregnancy loss: an overview of systematic reviews and meta-analyses // *J Assist Reprod Genet*. 2019. Vol. 36, N. 7. P. 1315–1328. doi: 10.1007/s10815-019-01473-2
21. Saini V., Arora S., Yadav A., Bhattacharjee J. Cytokines in recurrent pregnancy loss // *Clin Chim Acta*. 2011. Vol. 412, N. 9–10. P. 702–708. doi: 10.1016/j.cca.2011.01.002
22. Wang Z.C., Yunis E.J., De los Santos M.J., et al. T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in women with a history of recurrent pregnancy loss is associated with polymorphism of the IL1B promoter region // *Genes Immun*. 2002. Vol. 3, N. 1. P. 38–42. doi: 10.1038/sj.gene.6363812
23. Самоходская Л.М., Балацкий А.В., Садекова О.Н., и др. Молекулярно-генетический анализ предрасположенности человека к мультифакторным заболеваниям. Ткачук В.А., научный редактор. Москва : Издательство Московского государственного университета, 2011.
24. Zhang M., Xu J., Bao X., et al. Association between Genetic Polymorphisms in Interleukin Genes and Recurrent Pregnancy Loss — A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N. 1. P. e0169891. doi: 10.1371/journal.pone.0169891
25. Harati-Sadegh M., Sargazi S., Taheri H., et al. Relationship between common interleukin 1-beta gene polymorphisms and the risk of gestational disorders: An updated meta-analysis // *Med J Islam Repub Iran*. 2021. Vol. 35. P. 25. doi: 10.47176/mjiri.35.25
26. Zhao X., Jiang Y., Ping Y., et al. Associations between tumor necrosis factor- α and interleukin-6 polymorphisms and unexplained recurrent spontaneous abortion risk // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, N. 46. P. e17919. doi: 10.1097/MD.00000000000017919
27. Salimi E., Karimi-Zarchi M., Dastgheib S.A., et al. Association of Promoter Region Polymorphisms of IL-6 and IL-18 Genes with Risk of Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Fetal Pediatr Pathol*. 2020. Vol. 39, N. 4. P. 346–359. doi: 10.1080/15513815.2019.1652379
28. Dong J., Li J., Zhou G., et al. No Association between TNF- α -308G/A Polymorphism and Idiopathic Recurrent Miscarriage: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N. 11. P. e0166892. doi: 10.1371/journal.pone.0166892
29. Aslebahar F., Neamatzadeh H., Meibodi B., et al. Association of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) -308G>A and -338G>A Polymorphisms with Recurrent Pregnancy Loss Risk: A Meta-Analysis // *Int J Fertil Steril*. 2019. Vol. 12, N. 4. P. 284–292. doi: 10.22074/ijfs.2019.5454
30. Kim J.A., Bang C.H., Song G.G., et al. Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: a meta-analysis // *Hum Fertil (Camb)*. 2020. Vol. 23, N. 3. P. 159–169. doi: 10.1080/14647273.2018.1543899
31. Refeat M.M., Shalabi T., El-Bassyouni H.T., Shaker M. The correlation of estrogen receptor 1 and progesterone receptor genes polymorphisms with recurrent pregnancy loss in a cohort of Egyptian women // *Mol Biol Rep*. 2021. Vol. 48, N. 5. P. 4413–4420. doi: 10.1007/s11033-021-06459-x
32. Khan N., Zargar M.H., Ahmed R., et al. Effect of steroid hormone receptor gene variants PROGINS (Alu insertion) and PGR C/T (rs1042839) as a risk factor for recurrent pregnancy loss in Kashmiri population (North India) // *J Obstet Gynaecol Res*. 2021. Vol. 47, N. 12. P. 4329–4339. doi: 10.1111/jog.15054
33. Bahia W., Finan R., Al-Mutawa M., et al. Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a case-control study // *BJOG*. 2018. Vol. 125, N. 6. P. 729–735. doi: 10.1111/1471-0528.14949
34. Hewitt S., Korach K. Oestrogen receptor knockout mice: roles for oestrogen receptors alpha and beta in reproductive tissues // *Reproduction*. 2003. Vol. 125, N. 2. P. 143–149. doi: 10.1530/rep.0.1250143
35. 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 (Baltimore)*. 2022. Vol. 101, N. 21. P. e29168. doi: 10.1097/MD.00000000000029168
36. Walden C.C., Hegele R.A. Apolipoprotein E in Hyperlipidemia // *Ann Intern Med*. 1994. Vol. 120, N. 12. P. 1026–1036. doi: 10.7326/0003-4819-120-12-199406150-00009
37. Bennet A.M., Di Angelantonio E., Ye Z., et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk // *JAMA*. 2007. Vol. 298, N. 11. P. 1300–1311. doi: 10.1001/jama.298.11.1300
38. Li J., Chen Y., Wu H., Li L. Apolipoprotein E (Apo E) gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis // *J Assist Reprod Genet*. 2014. Vol. 31, N. 2. P. 139–148. doi: 10.1007/s10815-013-0128-5

REFERENCES

- ESHRE Guideline Group on RPL; Atik RB, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004
- Sajjadi MS, 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. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(3):369–375. doi: 10.1111/jog.14192
- Sugino N, Kashida S, Karube-Harada A, Takiguchi S, Kato H. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *Reproduction*. 2002;123(3):379–387. doi: 10.1530/rep.0.1230379
- Klauber N, Rohan RM, Flynn E, D'amato RJ. Critical components of the female reproductive pathway are suppressed by the angiogenesis inhibitor AGM-1470. *Nat Med*. 1997;3(4):443–446. doi: 10.1038/nm0497-443

5. He X, Chen Q. Reduced expressions of connexin 43 and VEGF in the first-trimester tissues from women with recurrent pregnancy loss. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):46. doi: 10.1186/s12958-016-0179-4
6. Subi TM, Krishnakumar V, Kataru CR, Panigrahi I, Kannan M. Association of VEGF and p53 Polymorphisms and Spiral Artery Remodeling in Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2022;122(3):363–376. doi: 10.1055/a-1518-1756
7. Tret'iakova TB, Bashmakova NV, Demchenko NS. The role of polymorphic gene variants of vascular endothelial growth factor VEGF-A in missed miscarriage. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(6):33–37. (In Russ). doi: 10.17116/repro201622633-37
8. Amin I, Pandith AA, Manzoor U, et al. Implications of VEGF gene sequence variations and its expression in recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(6):1035–1044. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.08.009
9. An HJ, Kim JH, Ahn EH, et al. 3'-UTR Polymorphisms in the Vascular Endothelial Growth Factor Gene (VEGF) Contribute to Susceptibility to Recurrent Pregnancy Loss (RPL). *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3319. doi: 10.3390/ijms20133319
10. Vidyadhari M, Sujatha M, Krupa P, Nallari P, Venkateshwari A. Association of genetic polymorphism of vascular endothelial growth factor in the etiology of recurrent pregnancy loss: a triad study. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(5):979–988. doi: 10.1007/s10815-019-01431-y
11. Jung YW, Ahn EH, Kim JO, et al. Association of genetic polymorphisms in VEGF-460, -7 and -583 and hematocrit level with the development of idiopathic recurrent pregnancy loss and a meta-analysis. *J Gene Med*. 2018;20(9):e3048. doi: 10.1002/jgm.3048
12. Webster RP, Roberts VHJ, Myatt L. Protein nitration in placenta — functional significance. *Placenta*. 2008;29(12):985–994. doi: 10.1016/j.placenta.2008.09.003
13. Martin D, Conrad KP. Expression of endothelial nitric oxide synthase by extravillous trophoblast cells in the human placenta. *Placenta*. 2000;21(1):23–31. doi: 10.1053/plac.1999.0428
14. Golestanpour H, Bahrami R, Dastgheib SA, et al. A meta-analysis for association of eNOS VNTR 4b/a, -786 T > C and +894G > T polymorphisms with risk of recurrent pregnancy loss. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(5):1135–1151. doi: 10.1007/s00404-021-06172-x
15. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):487–497. doi: 10.1097/GRF.0000000000000226
16. Vomstein K, Herzog A, Voss P, et al. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(1):e13327. doi: 10.1111/aji.13327
17. 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):671–679. doi: 10.1007/s00404-014-3443-x
18. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10(1):111–113. doi: 10.1038/ng0595-111
19. Yamada K, Chen Z, Rozen R, Matthews RG. Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(26):14853–14858. doi: 10.1073/pnas.261469998
20. Du B, Shi X, Yin C, Feng X. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase in recurrent pregnancy loss: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(7):1315–1328. doi: 10.1007/s10815-019-01473-2
21. Saini V, Arora S, Yadav A, Bhattacharjee J. Cytokines in recurrent pregnancy loss. *Clin Chim Acta*. 2011;412(9–10):702–708. doi: 10.1016/j.cca.2011.01.002
22. Wang ZC, Yunis EJ, De los Santos MJ, et al. T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in women with a history of recurrent pregnancy loss is associated with polymorphism of the IL1B promoter region. *Genes Immun*. 2002;3(1):38–42. doi: 10.1038/sj.gene.6363812
23. Samokhodskaya LM, Balatskiy AV, Sadekova ON, et al. *Molecular genetic analysis of human predisposition to multifactorial diseases*. Tkachuk VA, scientific editor. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta; 2011. (In Russ).
24. Zhang M, Xu J, Bao X, et al. Association between Genetic Polymorphisms in Interleukin Genes and Recurrent Pregnancy Loss — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169891. doi: 10.1371/journal.pone.0169891
25. Harati-Sadegh M, Sargazi S, Taheri H, et al. Relationship between common interleukin 1-beta gene polymorphisms and the risk of gestational disorders: An updated meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2021;35:25. doi: 10.47176/mjiri.35.25
26. Zhao X, Jiang Y, Ping Y, et al. Associations between tumor necrosis factor- α and interleukin-6 polymorphisms and unexplained recurrent spontaneous abortion risk. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(46):e17919. doi: 10.1097/MD.00000000000017919
27. Salimi E, Karimi-Zarchi M, Dastgheib SA, et al. Association of Promoter Region Polymorphisms of IL-6 and IL-18 Genes with Risk of Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(4):346–359. doi: 10.1080/15513815.2019.1652379
28. Dong J, Li J, Zhou G, et al. No Association between TNF- α -308G/A Polymorphism and Idiopathic Recurrent Miscarriage: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166892. doi: 10.1371/journal.pone.0166892
29. Aslebahar F, Neamatzadeh H, Meibodi B, et al. Association of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) -308G>A and -238G>A Polymorphisms with Recurrent Pregnancy Loss Risk: A Meta-Analysis. *Int J Fertil Steril*. 2019;12(4):284–292. doi: 10.22074/ijfs.2019.5454
30. Kim JA, Bang CH, Song GG, et al. Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Hum Fertil (Camb)*. 2020;23(3):159–169. doi: 10.1080/14647273.2018.1543899
31. Refeat MM, Shalabi T, El-Bassyouni HT, Shaker M. The correlation of estrogen receptor 1 and progesterone receptor genes polymorphisms with recurrent pregnancy loss in a cohort of Egyptian women. *Mol Biol Rep*. 2021;48(5):4413–4420. doi: 10.1007/s11033-021-06459-x
32. Khan N, Zargar MH, Ahmed R, et al. Effect of steroid hormone receptor gene variants PROGINS (Alu insertion) and PGR C/T (rs1042839) as a risk factor for recurrent pregnancy

loss in Kashmiri population (North India). *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(12):4329–4339. doi: 10.1111/jog.15054

33. Bahia W, Finan R, Al-Mutawa M, et al. Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a case-control study. *BJOG*. 2018;125(6):729–735. doi: 10.1111/1471-0528.14949

34. Hewitt S, Korach K. Oestrogen receptor knockout mice: roles for oestrogen receptors alpha and beta in reproductive tissues. *Reproduction*. 2003;125(2):143–149. doi: 10.1530/rep.0.1250143

35. 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 (Baltimore)*. 2022;101(21):e29168. doi: 10.1097/MD.00000000000029168

36. Walden CC, Hegele RA. Apolipoprotein E in Hyperlipidemia. *Ann Intern Med*. 1994;120(12):1026–1036. doi: 10.7326/0003-4819-120-12-199406150-00009

37. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*. 2007;298(11):1300–1311. doi: 10.1001/jama.298.11.1300

38. Li J, Chen Y, Wu H, Li L. Apolipoprotein E (Apo E) gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(2):139–148. doi: 10.1007/s10815-013-0128-5

ОБ АВТОРАХ

***Щербакова Лия Ниязовна**, д-р мед. наук, доцент;
адрес: 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2681-4777>;
eLibrary SPIN: 3138-4565;
e-mail: liya.fbm@gmail.com

Зайцева Наталия Игоревна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2849-5191>;
e-mail: tata-zaitseva@mail.ru

Ревина Дарья Борисовна, канд. мед. наук, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9801-7289>;
eLibrary SPIN: 3524-0297;
e-mail: lozinskaya.daria@gmail.com

Панина Ольга Борисовна, д-р мед. наук, профессор,
зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета
фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1397-6208>;
eLibrary SPIN: 2105-6871;
e-mail: olgapanina@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Liya N. Shcherbakova**, MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor;
address: 27 Lomonosovsky Prospekt, bldg. 1, Moscow, 119192;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2681-4777>;
eLibrary SPIN: 3138-4565;
e-mail: liya.fbm@gmail.com

Natalia I. Zaytseva, MD, graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2849-5191>;
e-mail: tata-zaitseva@mail.ru

Daria B. Revina, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9801-7289>;
eLibrary SPIN: 3524-0297;
e-mail: lozinskaya.daria@gmail.com

Olga B. Panina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of Department of obstetrics and gynecology
of faculty of medicine of Lomonosov Moscow State University;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1397-6208>;
eLibrary SPIN: 2105-6871;
e-mail: olgapanina@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author