

Ассоциация полиморфных вариантов генов фолатного цикла и интегринов с невынашиванием беременности

Машкина Е.В., Коваленко К.А., Гутникова Л.В., Деревянчук Е.Г., Шкурат Т.П.

Научно-исследовательский институт биологии Южного федерального университета, 344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1, факс 863-2978913, e-mail: lenmash@mail.ru

Проведено исследование полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, *ITGB3*, *ITGA2*, *FGB*, *SERPINE1* у женщин с невынашиванием беременности в первом триместре. Не выявлено ассоциации полиморфизма генов *MTHFR* и *MTRR* с повышенным риском развития невынашивания беременности. Частота аллеля 2756G гена *MTR* в группе женщин с невынашиванием беременности превышает данный показатель для контрольной группы женщин ($\chi^2=5,3$; $p=0,02$). По полиморфизмам генов интегринов, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена не выявлено различий как по частотам генотипов, так и по частотам аллелей между женщинами двух групп. Повышенный риск невынашивания беременности выявлен для женщин, имеющих в своём генотипе полиморфные варианты генов *MTRR*, *MTR* и *SERPINE1* ($OR=2,3$; $p=0,013$). Среди женщин с невынашиванием беременности статистически значимо выше доля лиц, характеризующихся наличием в генотипе полиморфных вариантов одновременно трёх генов: *MTRR*, *MTR* и *ITGB3* ($OR=5,9$; $p=0,003$).

Ключевые слова: невынашивание беременности, полиморфизм генов, фолатный цикл, интегрины

Введение

Причины патологии ранних сроков беременности многочисленны и многообразны. В настоящее время установлено, что определённый вклад в развитие патологии состоит при беременности может вносить носительство полиморфных вариантов ряда генов. Эти гены можно условно разделить на несколько функциональных групп, каждая из которых является самостоятельной генной сетью.

На сегодня известно, что причиной развития акушерской патологии более чем в 50% случаев являются наследственные и приобретённые аномалии гемостаза. По данным литературы [2], наследственные тромбофилии среди причин привычной потери беременности составляют 10–30% и чаще встречаются у женщин с различными акушерскими и тромботическими осложнениями.

В условиях нормы система гемостаза находится в состоянии равновесия, обеспечиваемого слабой активацией коагуляционного каскада и противостоящей ей активностью естественной антикоагулянтной и фибринолитической систем, что предотвращает развитие спонтанных тромбозов. Беременность является состоянием, многократно увеличивающим риск венозных тромбозов.

Успех беременности во многом зависит от адекватной имплантации, трансформации спиральных артерий (в результате инвазии трофобласта) и плацентации с установлением полноценного кровотока в системе *мать—плацента—плод*. Данные этапы развития могут быть нарушены при тромботической тенденции и в случае генетических тромбофилий [16]. Так как полноценное плацентарное кровообращение зависит от сбаланси-

рованного соотношения прокоагулянтных и антикоагулянтных механизмов, наследственные тромбофилии могут приводить не только к развитию тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде, но и к различным плацентарным сосудистым осложнениям, следствием которых могут быть нарушения имплантации или развития зародыша [7, 21].

Дефекты свёртывания крови тромбофилического и геморрагического характера могут быть основной причиной как бесплодия, ранних преембрионических потерь, привычной потери беременности, так и отягощённого течения беременности. В условиях генетически обусловленного гипофибринолиза, активации внутрисосудистого свёртывания крови происходит десинхронизация процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. Это мешает адекватному внедрению оплодотворённой яйцеклетки в стенку матки на достаточную глубину.

Наследственные формы тромбофилии могут быть обусловлены мутациями в генах факторов свёртывающей системы крови, ферментов фолатного цикла, фибриногена и его рецепторов, ферментов, обеспечивающих процессы фибринолиза. Вклад полиморфизмов генов фолатного цикла в повышение риска невынашивания беременности может быть обусловлен участием фолатов во многих жизненно важных клеточных процессах, в том числе биосинтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, метилировании ДНК и др. Однако данные литературы об ассоциации полиморфизма генов с риском невынашивания беременности первого триместра противоречивы.

Целью данной работы было проведение анализа частоты регистрации полиморфизмов генов, функциони-

рование которых может быть ассоциировано с процессами тромбообразования, среди женщин с невынашиванием беременности первого триместра.

Материал и методы исследования

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови 124 женщин с невынашиванием беременности в первом триместре. В контрольную группу вошли 114 женщин с нормально протекающей беременностью. Анализ наличия эндогенных (например, соматических хронических заболеваний) и экзогенных (например, вредные привычки, вредные факторы производства и др.) факторов, способных оказать влияние на характер течения беременности, не выявил различий между сравниваемыми группами женщин. Все женщины подписали информированное согласие об участии в исследовании.

Полиморфизмы *C677T* (rs1801133) гена *MTHFR*, *A66G* (rs1801394) гена *MTRR*, *A2756G* гена *MTR*, *T1565C* (rs5918) гена *ITGB3*, *C807T* гена *ITGA2*, *-455G-A* гена *FGB*, *-675 5G/4G* гена *SERPINE1* исследовали с использованием наборов реагентов SNP-экспресс (Литех, Москва). Разделение продуктов амплификации проводили методом горизонтального электрофореза в 3%-ном агарозном геле. Анализ электрофореграмм проводили под УФ на трансиллюминаторе GelDoc (BioRad).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного пакета MS Excel. Соот-

ветствие распределения частот генотипов равновесию Харди—Вайнберга определяли по стандартным формулам в программе [23]. Оценку различий в распределении полиморфных вариантов генов в обследованных группах осуществляли по критерию χ^2 при помощи программы BIOSTAT [3]. О риске развития невынашивания беременности судили по отношению шансов (odds ratio — OR), которое вычисляли в соответствии с формулой:

$$OR = (A/B) / (D/C),$$

где:

A и C — количество имеющих «мутантный» генотип женщин с невынашиванием беременности и нормальной беременностью соответственно;

B и D — количество не имеющих «мутантный» генотип женщин обеих групп.

OR указан с 95%-ным доверительным интервалом (CI).

Результаты исследования

Характер распределения генотипов по полиморфизму *C677T* гена *MTHFR* одинаков в двух группах женщин и соответствует равновесию Харди—Вайнберга (табл. 1). Среди женщин с невынашиванием беременности частота аллеля *677T* не отличается от контрольной группы. Не выявлено различий и по частоте генотипов по полиморфизму *A66G* гена *MTRR*.

Среди женщин с невынашиванием беременности на 12% меньше лиц, не имеющих полиморфизм *A2756G* гена *MTR* (табл. 1). В то же время количество гетерозигот

Таблица 1

Частоты генотипов (%) и аллелей по исследуемым полиморфизмам генов фолатного цикла в клетках крови женщин двух групп

Ген, полиморфизм	Контроль, абс. (%)	НБ, абс. (%)	OR (95% CI)	χ^2 (p)
<i>MTHFR C677T</i>				
CC	54 (47,4%)	58 (46,8%)		0,23 (0,89)
CT	51 (44,7%)	58 (46,8%)	1,09 (0,65–1,81)	
TT	9 (7,9%)	8 (6,4%)	0,8 (0,3–2,16)	
Частота аллеля <i>677T</i>	0,3	0,29		0,01 (0,92)
Соответствие PХВ	p=0,7	p=0,35		
<i>MTRR A66G</i>				
AA	30 (26,3%)	24 (19,4%)		2,26 (0,32)
AG	60 (52,6%)	66 (53,2%)	1,02 (0,62–1,7)	
GG	24 (21,1%)	34 (27,4%)	1,42 (0,78–2,58)	
Частота аллеля <i>66G</i>	0,47	0,54		1,85 (0,15)
Соответствие PХВ	p=0,64	p=0,61		
<i>MTR A2756G</i>				
AA	78 (68,4%)	70 (56,5%)		5,36 (0,07)
AG	33 (28,9%)	44 (35,5%)	1,35 (0,78–2,33)	
GG	3 (2,6%)	10 (8,1%)	3,25 (0,87–12,1)	
Частота аллеля <i>2756G</i>	0,17	0,26		5,3 (0,02)
Соответствие PХВ	p=0,92	p=0,56		
Примечание. НБ — женщины с невынашиванием беременности первого триместра; PХВ — равновесие Харди—Вайнберга				

и гомозигот по данному полиморфизму превышает таковые показатели для контрольной группы. Для гомозигот *2756GG* гена *MTR* выявлен повышенный риск развития невынашивания беременности, которое является мультифакторной патологией ($OR=3,25$). Частота мутантного аллеля *2756G* гена *MTR* в группе женщин с невынашиванием беременности статистически значимо превышает данный показатель для контрольной группы женщин (табл. 1).

Мутации генов фолатного обмена в различных сочетаниях могут повышать риск развития нарушений плацентарного кровообращения. Сочетанный анализ полиморфизмов трёх генов фолатного цикла показал, что в генотипе каждой пятой женщины из контрольной группы присутствуют полиморфные варианты одновременно двух генов фолатного цикла — *MTRR* и *MTR*. Частоты генотипов по полиморфизмам данных двух генов представлены в табл. 2. Среди женщин с невынашиванием беременности в 1,5 раза выше доля лиц, в генотипе которых сочетаются аллели *66G* гена *MTRR* и *2756G* гена *MTR*.

Нами был проведён анализ и частоты регистрации полиморфизма генов, кодирующих интегриновые рецепторы для фибриногена, гена фибриногена и ингибитора активатора плазминогена. Результаты анализа данных полиморфизмов у женщин двух сравниваемых групп представлены в табл. 3. Распределение частот генотипов и аллелей по исследуемым полиморфизмам в обеих группах женщин соответствует равновесию Харди—Вайнберга. Ни по одному из исследуемых полиморфизмов не выявлено различий как по частотам генотипов, так и по частотам аллелей между женщинами контрольной группы и женщинами с невынашиванием беременности первого триместра.

При наличии полиморфных вариантов по нескольким генам одной функциональной сети возможен аддитивный эффект, когда многочисленные незначительные изменения в итоге обуславливают качественно новое проявление фенотипа. Поэтому в дальнейшем мы провели сочетанный анализ носительства полиморфных вариантов всех исследуемых генов.

В табл. 4 представлены варианты генотипов по исследуемым полиморфизмам. Повышенный риск невы-

нашивания беременности в первом триместре выявлен для женщин, имеющих в своем генотипе полиморфные варианты генов *MTRR*, *MTR* и *SERPINE1* ($OR=2,3$; $p=0,013$) (табл. 4). При таком генотипе склонность к гипергомоцистеинемии и повышенному тромбообразованию сочетается с повышением уровня *SERPINE1* и снижением фибринолитической активности.

Среди женщин с невынашиванием беременности статистически значимо выше доля лиц, характеризующихся наличием в генотипе полиморфных вариантов одновременно трёх генов: *MTRR*, *MTR* и *ITGA2* (табл. 4). Ещё более значимо одновременное носительство полиморфных вариантов генов *MTRR*, *MTR* и *ITGB3* ($OR=5,9$) (табл. 4). При таком генотипе повышенная вероятность гипергомоцистеинемии сочетается с повышенной склонностью тромбоцитов к агрегации, что увеличивает риск тромбообразования.

Обсуждение

В проведённом нами исследовании не выявлено ассоциации полиморфизма генов *MTHFR* и *MTRR* с повышенным риском развития невынашивания беременности первого триместра. В то же время установлено, что наличие полиморфизма *A2756G* гена *MTR* ассоциировано с повышением риска невынашивания беременности. Нами показано, что в группе женщин с невынашиванием беременности статистически значимо чаще регистрируется сочетание в одном генотипе полиморфных вариантов двух генов фолатного цикла: *MTRR* и *MTR*. У женщин, имеющих полиморфные варианты обоих указанных генов фолатного цикла, возникает ситуация, при которой снижена функциональная активность двух ферментов: метионин-синтазы, осуществляющей метилирование гомоцистеина с образованием метионина, и метионин-синтазы-редуктазы, восстанавливающей активность *MTR*. Последствием может быть повышение риска развития гипергомоцистеинемии и тромбообразования.

Данные литературы по анализу ассоциаций полиморфизма генов фолатного цикла с невынашиванием и другой патологией беременности противоречивы. В ряде работ показано, что наличие аллеля *677T* гена *MTHFR* увеличивает риск потери плода в несколько раз

Таблица 2

Анализ сочетанного носительства полиморфизмов генов фолатного цикла среди женщин двух групп

Группа	Генотип	<i>MTRR 66AG</i>	<i>MTRR 66GG</i>	<i>MTRR 66AG</i> или <i>66GG</i>
Контроль (n=114)	<i>MTR 2756AG</i>	12 (10,5%)	9 (7,9%)	21 (18,4%)
	<i>MTR 2756GG</i>	0	3 (2,6%)	3 (2,6%)
	<i>MTR 2756AG</i> или <i>2756GG</i>			24 (21,05%)
НБ (n=124)	<i>MTR 2756AG</i>	20 (16,1%)	14 (11,3%)	34 (27,4%)
	<i>MTR 2756GG</i>	2 (1,6%)	4 (3,2%)	6 (4,8%)
	<i>MTR 2756AG</i> или <i>2756GG</i>			40 (32,2%)*

Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при $p<0,05$

[10, 13, 22]. Однако в других работах не выявлено различий в частоте регистрации полиморфизма *C677T* гена *MTHFR* среди женщин контрольной группы и группы сравнения [14, 17]. В метаанализе 2427 случаев привычного невынашивания беременности показано наличие ассоциации *677TT* генотипа гена *MTHFR* для лиц монголоидной расы [18]. В то же время для европеоидов такая ассоциация не выявлена.

Полиморфизм *A66G* гена *MTRR* ассоциирован с риском возникновения синдрома Дауна и дефектов формирования нервной трубки [4]. По данным литературы, известно, что снижение метилирования в клетке, связанное с недостаточной активностью ферментов фолатного обмена или с дефицитом метильных групп, может приводить к изменению профиля метилирования центральных районов некоторых хромосом, нарушению расхождения хромосом в процессе формирования гамет и возникновению анеуплоидии у плода [8, 12].

В немногочисленных работах показана ассоциация аллеля *66G* гена *MTRR* и аллеля *2756G* гена *MTR* у женщин с преждевременными родами в анамнезе [5]. В ряде работ показано, что невынашивание беременности ас-

социировано с наличием полиморфизма генов фолатного цикла не только у матери, но и у плода [22], что указывает на необходимость анализа генотипов отцов.

В случае генетически обусловленной сниженной активности ферментов фолатного цикла изменения характера функционирования звеньев противосвёртывающей системы крови увеличивают риск развития тромботических осложнений. Риск повышенного тромбообразования может быть связан и с полиморфизмом генов, кодирующих факторы свёртывающей системы крови, интегрины, белки, участвующие в фибринолизе. Известно, что при гетерозиготном носительстве полиморфизма *5G/4G* гена *SERPINE1* повышается риск развития осложнений беременности, так как данный полиморфизм наследуется по аутосомно-доминантному типу. В случае гомозиготы *4G* риск повышается в 4 раза по сравнению с вариантом нормы (*5G/5G*) [19]. Аллель *4G* ассоциирован с повышенной продукцией ингибитора активатора плазминогена 1, что приводит к ингибированию процессов фибринолиза. Фибринолиз необходим не только для лизиса тромбов, но и для деградации коллагена и процессов ангиогенеза.

Таблица 3

Частоты генотипов (%) по исследуемым полиморфизмам генов факторов свёртывающей системы в клетках крови женщин двух групп

Ген, полиморфизм	Контроль, абс. (%)	НБ, абс. (%)	OR (95% CI)	χ^2 (p)
<i>ITGB3 T1565C</i>				
TT	66 (57,9%)	84 (67,8%)	0,79 (0,45–1,36)	3,8 (0,15)
TC	39 (34,2%)	36 (29,0%)		
CC	9 (7,9%)	4 (3,2%)		
Частота аллеля <i>1565C</i>	0,25	0,18		3,7 (0,05)
Соответствие PXB	p=0,49	p=1,0		
<i>ITGA2 C807T</i>				
CC	36 (31,6%)	46 (37,1%)	0,65 (0,39–1,08)	2,8 (0,24)
CT	60 (52,6%)	52 (41,9%)		
TT	18 (15,8%)	26 (20,9%)		
Частота аллеля <i>807T</i>	0,42	0,42		0,003 (0,97)
Соответствие PXB	p=0,59	p=0,3		
<i>FGB -455G-A</i>				
GG	69 (60,5%)	66 (53,2%)	1,16 (0,69–1,95)	2,6 (0,27)
GA	42 (36,8%)	50 (40,3%)		
AA	3 (2,6%)	8 (6,5%)		
Частота аллеля <i>-455A</i>	0,21	0,27		2,0 (0,16)
Соответствие PXB	p=0,39	p=0,74		
<i>SERPINE1 -675 5G/4G</i>				
5G5G	15 (13,2%)	24 (19,4%)	0,98 (0,59–1,64)	2,1 (0,35)
5G4G	63 (55,3%)	68 (54,8%)		
4G4G	36 (31,5%)	32 (25,8%)		
Частота аллеля <i>4G</i>	0,59	0,54		1,7 (0,19)
Соответствие PXB	p=0,27	p=0,44		

Примечание. НБ — женщины с невынашиванием беременности первого триместра; PXB — равновесие Харди–Вайнберга

Сочетанный анализ генотипов по исследуемым полиморфизмам генов у женщин двух групп

Ген, генотип	MTRR 66AG / 66GG + MTR 2756AG / 2756GG		OR (95% CI)	p
	Контроль	НБ		
<i>ITGB3</i> 1565TC или 1565CC	3 (2,6%)	16 (12,9%)	5,9 (1,6–20,1)	0,003
<i>ITGA2</i> 807CT или 807TT	15 (13,1%)	30 (24,2%)	2,2 (1,1–4,35)	0,03
<i>FGB</i> -455GA или -455AA	12 (10,5%)	22 (17,7%)	1,9 (0,9–4,1)	0,09
<i>SERPINE1</i> -675 5G4G или -675 4G4G	18 (15,8%)	36 (29,0%)	2,3 (1,2–4,3)	0,013

Гены тромбоцитарного рецептора фибриногена кодируют α - и β -субъединицы интегрин-комплекса поверхностного рецептора тромбоцитов. Полиморфизм *C807T* гена *ITGA2* ассоциирован с увеличением плотности рецепторов на тромбоцитах и увеличением индуцируемой коллагеном агрегации тромбоцитов. *ITGB3* участвует в межклеточной адгезии и сигнализации. Данный рецептор обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови, в результате чего происходят агрегация тромбоцитов и образование тромба. Мутация *1565C* гена *ITGB3* приводит к повышенной склонности тромбоцитов к агрегации. По некоторым данным литературы, полиморфизм гена *ITGB3* ассоциирован с риском потери беременности на ранних сроках [6, 15]. Однако, по другим данным, такая ассоциация отсутствует [11, 20].

В нашем исследовании не выявлено ассоциации отдельных полиморфизмов генов *ITGA2*, *ITGB3*, *FGB*, *SERPINE1* с повышенным риском невынашивания беременности первого триместра (табл. 3). Однако выявлено повышение риска для женщин, в генотипе которых полиморфные варианты генов фолатного цикла сочетаются с наличием полиморфизма по генам *SERPINE1* или генам интегринов (табл. 4). Дисбаланс маточно-плацентарного фибринолитического контроля в результате повышенной продукции *SERPINE1* связан не только с повышением уровня фибрина в маточных сосудах и снижением маточно-плацентарного кровотока, но также играет важную роль в снижении степени инвазии трофобласта на ранних сроках беременности, что может обуславливать ассоциацию данного полиморфизма гена *SERPINE1* с осложнениями беременности ранних сроков [1, 9, 11]. Носительство полиморфных вариантов генов фибринолитической системы может сопровождаться гиперкоагуляцией, тромбообразованием в ранних сосудах плаценты, приводить к нарушению жизнедеятельности имплантировавшегося плодного яйца. Наличие полиморфизма по генам фолатного цикла — *SERPINE1*, *ITGA2*, *ITGB3* — среди как женщин, так и эмбрионов может тормозить фибринолиз, снижать степень инвазии трофобласта, интенсивность маточно-плацентарного кровотока, а следовательно, повышать риск нарушения формирования и функционирования плаценты и невынашивания беременности.

Таким образом, в отличие от большинства работ, публикуемых по данной тематике, нами проведен сочетанный анализ влияния полиморфизмов двух групп генов на риск невынашивания беременности. Установлено, что риск потери беременности в первом триместре повышен у женщин, имеющих одновременно полиморфные варианты генов как фолатного обмена, так и интегринов. При этом возможны нарушения ранних этапов развития эмбриона из-за дисбаланса метильных групп, а также тромботические процессы в формирующейся системе новых кровеносных сосудов плаценты. Совокупность подобных неблагоприятных факторов увеличивает риск спонтанного прерывания беременности.

Список литературы

1. Макацария А., Бицадзе В. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии // Росс. Мед. журнал. — 2006. — Спец. вып. — С. 2—10.
2. Bick R.L., Madden J., Heller K.B., Toofanian A. Recurrent miscarriage: causes, evaluation, and treatment // Medscape Womens Health. — 1998. — Vol. 3. — P. 2—13.
3. Biostatistica, primer of biostatistics version 4.03 by Stanton A. Glanz, McGraw Hill (1998), Перевод на русский язык программа Biostat (для IBM PC) Практика (1998).
4. Bosco P., Gueant-Rodriguez R.M., Anello G. et al. Methionine synthase (*MTR*) 2756 (*A* → *G*) polymorphism, double heterozygosity methionine synthase 2756 AG/methionine synthase reductase (*MTRR*) 66 AG, and elevated homocysteinemia are three risk factors for having a child with Down syndrome // Am. J. Med. Genet. A. — 2003. — Vol. 121, №3. — P. 219—224.
5. Engel S.M., Olshan A.F., Siega-Riz A.M., Savitz D.A., Chasnock S.J. Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 195. — P. 1231—1251.
6. Goodman C., Coulam C., Jeyendran R., Acosta V., Rousev R. Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? // Am. J. Reprod. Immunol. — 2006. — Vol. 56. — P. 230—236.
7. Grandone E., Margaglione M. Inherited thrombophilia and gestational vascular complications // Best Practice & Research Clin. Haematol. — 2003. — Vol. 16. — P. 321—332.
8. Hassold T.J., Burrage L.C., Chan E.R., Judis L.M., Schwartz S., James S.J., Jacobs P.A., Thomas N.S. Maternal folate polymorphisms and the etiology of human nondisjunction // Am. J. Hum. Genet. — 2001. — Vol. 69, №2. — P. 434—439.

9. Ivanov P., Komsa-Penkova R., Ivanov I., Konova E., Kovacheva K., Simeonova M., Tanchev S. Plasminogen activator inhibitor type 1 activity in women with unexplained very early recurrent pregnancy loss // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. — 2010. — Vol. 49. — P. 3–8.
10. Isotalo P.A., Wells G.A., Donnelly J.G. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 67. — P. 986–990.
11. Jeddi-Tehrani M., Torabi R., Zarnani A.H., Mohammadzadeh A., Arefi S., Zeraati H., Akhondi M.M., Chamani-Tabriz L., Idali F., Emami S., Zarei S. Analysis of plasminogen activator inhibitor-1, integrin beta3, Beta fibrinogen, and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in Iranian women with recurrent pregnancy loss // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2011. — Vol. 66. — P. 149–156.
12. Kim S.Y., Park S.Y., Choi J.W., Kim do J., Lee S.Y., Lim J.H., Han J.Y., Ryu H.M., Kim M.H. Association between *MTHFR* 1298A>C polymorphism and spontaneous abortion with fetal chromosomal aneuploidy // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2011. — Vol. 66, №4. — P. 252–258.
13. Nair R.R., Khanna A., Singh K. *MTHFR* C677T polymorphism and recurrent early pregnancy loss risk in north Indian population // *Reprod. Sci.* — 2012. — Vol. 19. — P. 210–215.
14. Rey E., Kahn S., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 901–908.
15. Ruzzi L., Ciarafoni I., Silvestri L., Semeraro M.L., Abeni D. Association of *PLA2* polymorphism of the *ITGB3* gene with early fetal loss // *Fertil Steril.* — 2005. — Vol. 83. — P. 511–512.
16. Scifres C., Nelson D. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death // *J. Physiol.* — 2009. — Vol. 587. — P. 3453–3458.
17. Slezak R., Laczanski L., Karpinski P., Reszczynska-Slezak D. The role of 1691G>A (Leiden) mutation in Factor V gene, 20210G>A in prothrombin gene and 677C>T in *MTHFR* gene in etiology of early pregnancy loss // *Ginekol. Pol.* — 2011. — Vol. 82. — P. 446–450.
18. Wu X., Zhao L., Zhu H., He D., Tang W., Luo Y. Association Between the *MTHFR* C677T Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss: A Meta-Analysis // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* — 2012. — Vol. 7. [Epub ahead of print]
19. Yamada N., Arinami T., Yamakawa-Kobayashi K., Watanabe H., Sohda S., Hamada H., Kubo T., Hamaguchi H. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia // *J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 45. — P. 138–141.
20. Yilmaz S., Bayan K., Tuzun Y., Batun S., Altintas A. A comprehensive analysis of 12 thrombophilic mutations and related parameters in patients with inflammatory bowel disease: data from turkey // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2006. — Vol. 22. — P. 205–212.
21. Younis J.S., Samueloff A. Gestational vascular complications // *Best Practice & Research Clin. Haematol.* — 2003. — Vol. 16. — P. 332–338.
22. Zetterberg H. Methylenetetrahydrofolate reductase and transcobalamin genetic polymorphisms in human spontaneous abortion: biological and clinical implications // *Reprod. Biol. Endocr.* — 2004. — Vol. 2. — P. 33.
23. www.oege.org/software/Hardy-Weinberg-equilibrium-calculator

Association of folate cycle and integrins genes polymorphisms with miscarriage

Mashkina E.V., Kovalenko K.A., Gutnikova L.V., Derevyanchuk E.G., Shkurat T.P.

Research Institute of Biology of Southern Federal University,
344090, Rostov-on-Don, av. Stachki, 194/1, Fax: 863-2978913; e-mail lenmash@mail.ru

Polymorphism of the gene *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, *ITGB3*, *ITGA2*, *FGB*, *SERPINE1* were studied in women with miscarriage in the first trimester. There was no association of *MTHFR* and *MTRR* gene polymorphism with increased risk of miscarriage. The frequency of allele 2756G *MTR* gene in women with recurrent miscarriages was higher than for the control group ($\chi^2=5,3$; $p=0.02$). The frequencies of polymorphisms of integrins, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor genes were similar in both groups. The increased risk of developing complications during pregnancy was established for women with polymorphic variants of genes *MTRR*, *MTR* and *SERPINE1* (OR=2,3; $p=0,013$). The presence of polymorphisms of three genes simultaneously (*MTRR*, *MTR* and *ITGB3*) was significantly higher among women were miscarriage (OR=5,9; $p=0.003$).

Key words: miscarriage, genetic polymorphism, folate cycle, integrins