

УДК 618.3: 575.1

DOI: 10.17816/pmj39433-40

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Е.А. Росюк^{1,2}, А.В. Городничева^{1*}, И.Л. Меньшикова¹, Ю.А. Казанцев¹, А.Г. Шibaева²

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,

²Центр семейной медицины, г. Екатеринбург, Россия

GENETIC CAUSES OF EARLY MISCARRIAGE IN PATIENTS AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

E.A. Rosyuk^{1,2}, A.V. Gorodnicheva^{1*}, I.L. Menshikova¹, Yu.A. Kazantsev¹, A.G. Shibaeva²

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg,

²Center for Family Medicine, Yekaterinburg, Russian Federation

Цель. Проанализировать частоту встречаемости патологического кариотипа при беременности, наступившей естественным путем, с помощью применения вспомогательных репродуктивных технологий. Невынашивание беременности (НБ) – важная проблема современного акушерства, которая остается актуальной на протяжении многих десятилетий. Существует ряд генетических факторов, влияющих на процесс гестации. В настоящее время обсуждается проблема негативного влияния методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на кариотип плода и повышение риска НБ.

Материалы и методы. Использовались данные кариотипирования абортного материала от 256 женщин с диагнозом «неразвивающаяся беременность», с указанием возраста, срока гестации на момент прерывания беременности за период с 2018 по 2020 г., предоставленные АО «Центр семейной медицины» г. Екатеринбурга. Проведен статистический анализ частоты встречаемости патологических кариотипов в разных группах, выделенных на основе способа наступления беременности.

Результаты. В большей степени проблема НБ, ассоциированная с патологическим кариотипом плода, возникает при беременности, наступившей естественным путем, что может быть связано с отсутствием прегравидарной подготовки. При ВРТ, в особенности с применением донорского материала, заведомо происходит отбор клеток без аномалий кариотипа. Проблема же НБ после применения ВРТ может быть связана с другими факторами риска.

© Росюк Е.А., Городничева А.В., Меньшикова И.Л., Казанцев Ю.А., Шibaева А.Г., 2022

тел. +7 912 216 02 74

e-mail: agorodnicheva99@gmail.com

[Росюк Е.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; Городничева А.В. (*контактное лицо) – студентка V курса; Меньшикова И.Л. – студентка V курса; Казанцев Ю.А. – студент V курса; Шibaева А.Г. – цитогенетик, заведующая цитогенетической лабораторией].

© Rosyuk E.A., Gorodnicheva A.V., Menshikov I.L., Kazantsev Yu.A., Shibaeva A.G., 2022

tel. +7 912 216 02 74

e-mail: agorodnicheva99@gmail.com

[Rosyuk E.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; Gorodnicheva A.V. (*contact person) – fifth-year student; Menshikova I.L. – fifth-year student; Kazantsev Yu.A. – fifth-year student; Shibaeva A.G. – cytogeneticist, Head of Cytogenetic Laboratory].

Выводы. Имеющиеся данные обращают внимание исследователей на необходимость проведения преимплантационного генетического тестирования для своевременной диагностики хромосомных аномалий плода. С целью повышения репродуктивного здоровья населения может быть предложен такой метод, как генетический паспорт беременной.

Ключевые слова. Генетические аномалии, невынашивание беременности, кариотип, абортус.

Objective. To analyze the frequency of occurrence of a pathological karyotype during pregnancy that occurred naturally and through the use of ART. Miscarriage (MC) is a significant problem for the medical community. There is a number of factors affecting the process of gestation. Currently, there is an opinion about the impact of assisted reproductive technologies (ART) methods on the fetal karyotype and an increase in the risk for MC when they are used.

Materials and methods. The study used the data of karyotyping of abortive material from 256 women diagnosed the “non-developing pregnancy” with indication of age and gestational age at the time of termination of pregnancy for the period from 2018 to 2020, provided by JSC “Center for Family Medicine” in Yekaterinburg. In the course of the work, a statistical analysis of the frequency of occurrence of pathological karyotypes in different groups, identified on the basis of the method of pregnancy, was carried out.

Results. To a greater extent, the problem of MC associated with a pathological fetal karyotype, occurs during natural pregnancy. This may be due to the lack of pregravid preparation. In addition, during ART, especially with the use of donor material, the cells without karyotype abnormalities are selected. The problem of MC after the use of ART may be associated with other somatic or functional risk factors.

Conclusions. The available data on the possible genetic causes of early MC draw attention to the need for preimplantation genetic testing to make a timely diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. In order to improve the reproductive health of the population, such method as a pregnant woman genetic passport can be proposed.

Keywords. Genetic abnormalities, miscarriage, karyotype, abortion.

ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание беременности (НБ) является значимой медико-социальной проблемой, имеющий особое значение в аспекте неблагоприятной демографической ситуации в стране и регионе [1]. Частота НБ составляет от 10 до 25 % в популяции. От 50 до 70 % случаев данной патологии приходится на I триместр беременности [2]. К потере беременности на ранних сроках в значительной части случаев приводит нарушение генетической структуры кариотипа [1]. Среди причин, вызывающих генетически-обусловленное НБ, можно выделить две основные группы: генетические аномалии со стороны матери и патологический генотип плода.

К НБ со стороны матери приводят мутации в генах, играющих ключевую роль в обеспечении нормальной гестации [3]: гены, кодирующие гемостатическую функцию

(обеспечение имплантации эмбриона) [8], гены иммунологической системы (обеспечение выживаемости полуаллогенного плода) [5, 6], гены эндотелиальной дисфункции [6], гены фоллатного цикла (обеспечение активного роста и дифференцировки тканей эмбриона) [4], гены энергетического обмена, а также гены, кодирующие гормоны и их рецепторы [7].

Учитывая идентичность генотипа плода и плаценты, отклонение от нормальной структуры генотипа плода является фактором НБ по ряду причин: во-первых, аномальный кариотип может привести к формированию летальных пороков развития плода, что приводит к прерыванию беременности [15, 17, 20]. Во-вторых, генетические мутации могут нарушать структуру генов плаценты, обеспечивающих нормальное развитие беременности: гены, кодирующие ангиогенез, ремоделирование спиральных артерий, инвазию трофобласта [15].

Причинами генетических аномалий плода выступают сбалансированные структурные хромосомные перестройки родителей (5–7 % семей), приводящие к формированию патологических гамет [15, 16], и факторы внешней среды (экологические, инфекционные, токсические и др.), обуславливающие их случайные мутации [17, 18].

В настоящее время единственной возможностью родить здорового ребенка у таких семей является обращение к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [7, 8], однако даже при их использовании частота НБ составляет 30 % [11, 12], а доля хромосомных аномалий – 50–65 % [13]. Учитывая, что у пар, включенных в программы ВРТ, имеются факторы дополнительного риска для НБ, утверждение о роли ВРТ в увеличении риска развития хромосомных нарушений, распространенное в медицинских кругах, – сомнительно. В связи с этим представляется значимым анализ частоты встречаемости патологического кариотипа плода как при естественной беременности, так и после ВРТ.

Цель исследования – проанализировать частоту встречаемости патологического кариотипа при беременности, наступившей естественным путем, а также с помощью применения ВРТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое когортное ретроспективное сравнительное исследование данных кариотипирования абортивного материала от 256 женщин с диагнозом «неразвивающаяся беременность», с указанием возраста, срока гестации на момент прерывания беременности за период с 2018 по 2020 г. на базе АО «Центр семейной медицины», г. Екатеринбург.

Пациентки были распределены на две группы:

– 1-я группа (132 человека) – случаи нормального кариотипа абортуса (51,6 %);

– 2-я группа (124 человека) – случаи с аномальным кариотипом абортуса (48,4 %).

Критерии включения в исследование: наличие диагноза «неразвивающаяся беременность» в сроке до 22 недель гестации, наличие результата кариотипа абортуса.

Критерии исключения из исследования: срок потери беременности свыше 22 недель гестации, отсутствие исследования кариотипа плодного яйца (эмбриона).

Также для проведения сравнительного анализа было выделено три группы в зависимости от способа наступления беременности:

I группа ($n = 36$) – беременность наступила естественным путем;

II группа ($n = 149$) – беременность наступила в результате ЭКО+ИКСИ;

III группа ($n = 26$) – беременность наступила в результате ЭКО+ИКСИ с донорскими клетками (яйцеклетка и / или сперматозоид).

Работа проведена в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации (2013). Статистическая обработка исследуемых данных выполнена при помощи пакета программ для статистической обработки данных Statistica для Windows 10 и Microsoft Excel 2010. Проверку на нормальность распределения проводили по критерию Колмогорова – Смирнова. Распределение по возрасту и сроку гестации на момент аборта соответствует нормальному.

Для качественных показателей представлены абсолютные и относительные величины (%). Статистическая достоверность оценивалась по методу одностороннего критерия Стьюдента для двух долей. Для количественных показателей представлены средние значения со стандартной ошибкой среднего, стандартное отклонение. Статистическую значимость количественных показателей определяли с помощью t -критерия Стьюден-

та. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Абортивный материал был получен от женщин в возрасте от 23 до 46 лет, средний возраст женщин составил $34,6 \pm 0,27$ г. В большинстве случаев возраст женщин находится в диапазоне 30,3–38,9 г. ($\sigma = 4,3$). В группах с нормальным ($n = 132$) и патологическим ($n = 124$) кариотипом, средний возраст женщин составил $34,2 \pm 0,38$ и $35 \pm 0,39$ г. соответственно. Различия незначительны и статистически не значимы ($p = 0,1337$).

Нормальный кариотип был выявлен в 132 случаях, что составляет 51,6 %, оставшиеся 48,4 % приходятся на патологический кариотип ($n = 124$).

Среди аномалий кариотипа (случаи второй группы) наиболее часто встречались анеуплоидии – в 87,1 % случаев ($n = 108$): моносомии ($n = 14$), трисомии ($n = 94$). Оставшуюся часть в доле аномалий занимают полиплоидии, среди которых встречались кариотипы с трехкратным ($n = 8$) и четырехкратным ($n = 2$) набором хромосом.

Срок аборта был указан в 237 случаях. В исследуемой выборке аборт происходил от 3-й до 11-й недели гестации, в среднем на $6,05 \pm 0,14$ недели. В большинстве случаев аборт происходил в интервале от 3,8 до 8,2 недели гестации ($\sigma = 2,2$).

В группах с нормальным и патологическим кариотипом средний срок аборта составил $5,9 \pm 0,19$ и $6,2 \pm 0,21$ недели гестации соответственно. Различия незначительны и статистически не значимы ($p = 0,2761$).

В 215 случаях был указан способ наступления беременности: беременность, наступившая естественным путем, – 36 (16,7 %), беременность, наступившая с помощью ВРТ, – 179 (83,3 %). Из них у 149 женщин беременность наступила путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с инъекцией сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ) (83,2 %), у 26 женщин – ЭКО с ИКСИ с применением донорских клеток (14,5 %), у 2 – суррогатное материнство, у 2 – контролируемая индукция овуляции для дальнейшего естественного оплодотворения.

На основании способа наступления беременности были выделены три исследуемые группы, в которых осуществлен анализ частоты встречаемости нормальных и патологических кариотипов абортусов: I группа – кариотипы абортусов от беременностей, наступивших естественным путем (36 случаев), II группа – кариотипы абортусов от беременностей, наступивших путем ЭКО с ИКСИ с применением собственных клеток (149 случаев), III группа – кариотипы абортусов от беременностей, наступивших путем ЭКО с ИКСИ с применением донорских клеток (26 случаев) (таблица).

Частота встречаемости нормального и патологического кариотипа абортусов в исследуемых группах

Группа	Нормальный кариотип		Патологический кариотип	
	абс.	%	абс.	%
I, $n = 36$	13	36,1	23	63,9
II, $n = 149$	81	54,4	68	45,6*
III, $n = 26$	17	65,4	9	34,6**

Примечание: * – различия между I и II группами статистически достоверны, $p = 0,0495$; ** – различия между I и III группами статистически достоверны, $p = 0,0229$.

В I группе частота встречаемости патологического кариотипа составила 63,9 % ($n = 23$), во II – 45,6 % ($n = 68$), в III – 34,6 % ($n = 9$).

Во II (45,6 %) и III (34,6 %) группах, где наступление беременности произошло с помощью методов ВРТ, аномалии кариотипа встречаются статистически реже в сравнении с I группой (63,9 %), $p = 0,0495$ и $p = 0,0229$ соответственно. Статистически значимых различий во встречаемости патологического кариотипа между II и III группами выявлено не было, $p = 0,2962$.

В большей степени проблема НБ, ассоциированная с патологическим кариотипом плода, возникает при беременности, наступившей естественным путем. Это может быть связано с отсутствием в ряде случаев прегравидарной подготовки при естественном наступлении беременности. Кроме того, при ВРТ, в особенности при ВРТ с применением донорского материала, заведомо происходит отбор клеток без аномалий кариотипа. Проблема же НБ после применения ВРТ может быть связана с другими факторами риска, соматическими или функциональными, которые имеются у пациенток.

С целью повышения репродуктивного здоровья населения может быть предложен такой перспективный метод, как генетический паспорт беременной, который будет включать в себя диагностическую панель вариантов определенных патологических полиморфизмов генов, играющих важную роль в нарушении детородной функции и бесплодии. Это позволит пациенткам, минув несколько эпизодов НБ, истощающих организм матери, сразу обратиться к помощи ВРТ для профилактики НБ по поводу патологического кариотипа плода.

Выводы

1. Средний возраст женщин с диагнозом НБ с нормальным и аномальным кариоти-

пом абортуса не отличается и составляет 34–35 лет.

2. Патологический кариотип абортуса наиболее часто встречается у пациенток с естественно наступившей беременностью (63,9 %), тогда как после ВРТ аномальный кариотип отмечается в 34–45 % случаев.

3. Таким образом, имеющиеся данные о возможных генетических причинах НБ на ранних сроках обращают внимание исследователей на необходимость проведения преимплантационного генетического тестирования для своевременной диагностики хромосомных аномалий плода.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Свияжкова А.А., Шипицына Е.В., Будилова О.В., Болотских В.М., Савичева А.М. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности. Журнал акушерства и женских болезней 2019; 2: 59–70, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-anamnesticheskie-i-mikrobiologicheskie-prediktory-nevynashivaniya-beremennosti>.
2. Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К. Анализ частоты и структуры невынашивания беременности. Современные проблемы науки и образования 2018; 6: 141.
3. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов фоллатного цикла у женщин с невынашиванием беременности. Вестник ИВГМА 2019; 1: 33–36, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-genov-foltnogo-tsikla-u-zhenschin-s-nevynashivaniem-beremennosti>.
4. Perez N., Ostojić S., Kapović M., Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. Fertil Steril. 2017; 107 (1): 150–9.
5. Shi X., Xie X., Jia Y., Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recur-

rent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Clin Genet. 2017; 91 (2): 265–84.

6. Трифонова Е.А., Ганьжа О.А., Габидулина Т.В., Степанов В.А. Роль генов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в формировании структуры наследственной предрасположенности к привычному невынашиванию беременности. Медицинская генетика 2018; 17 (3): 34–42.

7. Babia W., Finan R.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.

8. Зайкова В.В. Прогнозирование плацентарных нарушений при беременности после экстракорпорального оплодотворения: дис. канд. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 2021; 128.

9. Лебедев Г.С. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология 2019; 4: 4–13.

10. Коришунов М.Н., Коришунова Е.С., Кастрикин Ю.В., Даренков С.П. Мужской фактор бесплодия в аспекте невынашивания беременности. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2021; 3: 78–82.

11. Смирнова А.А., Зыряева Н.А., Жорданидзе Д.О., Анишина М.Б., Кира Е.Ф. Невынашивание беременности как показание к преимплантационному генетическому тестированию. Журнал акушерства и женских болезней 2019; № 5, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevynashivanie-beremennosti-kak-pokazanie-k-preimplantatsionnomu-geneticheskomu-testirovaniyu>.

12. Исмаилова М.К. Значимость проведения предимплантационной генетической диагностики в программе экстракорпорального оплодотворения. Медицинский вестник

Башкортостана 2018; 6 (78): 28–33, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachimost-provedeniya-predimplantatsionnoy-geneticheskoy-diagnostiki-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreniya>.

13. Кузьмин В.Н., Машина М.А. О влиянии факторов риска на исходы беременности, наступившей вследствие вспомогательных репродуктивных технологий. Лечащий врач 2020; (1): 52–54.

14. Гончук Е. Н. Пути улучшения репродуктивных исходов при ВРТ – современная доказательная база и практическое значение. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2019; 9 (4): 512–520.

15. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В., Миляева Н.М., Лаврентьева И.В. Генетические аспекты невынашивания беременности: учебное пособие. Екатеринбург 2022; 104.

16. Смирнова А.А. и др. Преимплантационное генетическое тестирование с целью профилактики невынашивания беременности после ЭКО. Репродуктивная медицина 2019; 3 (40): 65–71.

17. Фетисова И.Н., Мальшикина А.И., Семенов С.С., Бойко Е.Л., Полумискова Е.В., Фетисов Н.С. Преимплантационная генетическая диагностика эмбрионов в программе экстракорпорального оплодотворения как способ профилактики наследственной патологии. Вестник ИВГМА 2018; 3: 10–13, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/preimplantatsionnaya-geneticheskaya-diagnostika-embrionov-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreniya-kak-sposob-profilaktiki>.

18. Фетисова И.Н., Посисеева Л.В., Поляков А.В. Наследственные факторы при различных формах нарушения репродуктивной функции супружеской пары. Иваново: Иваново 2009; 240.

19. Зотова Н.В., Казьмина Н.В., Маркова Е.В., Полстяная Г.Н., Махалова Н.А., Новосельцева А.В. Диагностика генетических факторов невынашивания беременности.

Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина 2007; 5 (3): 12–15.

20. Тумалаева О.М., Магомедов М.Г., Магомедова Д.М. Экспериментальное моделирование неразвивающейся беременности при воздействии неблагоприятных экологогигиенических факторов окружающей среды. Проблемы экологической медицины: материалы IX научно-практической конференции, Махачкала, 18 октября 2019 года. Махачкала: Дагестанский государственный медицинский университет 2019; 232–242.

21. Кокорина Н.В., Грак Л.В., Альферович Е.Н. Тератогенез: учебно-методическое пособие. Минск: ИВЦ Минфина 2018; 64, available at: <https://elib.bsu.by/handle/123456789/218735>.

REFERENCES

1. Sinjakova A.A., Shipicyna E.V., Budilovskaja O.V., Bolotskih V.M., Savicheva A.M. Clinical, anamnestic and microbiological predictors of miscarriage. *Zh. akush. i zhen. bolezni*. 2019; 2: 59–70, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-anamnesticheskie-i-mikrobiologicheskie-prediktory-nevynashivaniya-beremennosti>.
2. Samigullina A.Je., Kusbubekova A.K. Analysis of the frequency and structure of miscarriage. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2018; 6: 141 (in Russian).
3. Fetisova I.N., Malysbkina A.I., Fetisov N.S. Polymorphism of folate cycle genes in women with miscarriage. *Vestnik IvGMA* 2019; 1: 33–36, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-genov-folatnogo-tsikla-u-zhenschin-s-nevynashivaniem-beremennosti>.
4. Perez N., Ostojić S., Kapović M., Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 2017; 107 (1): 150–9.e2.
5. Shi X., Xie X., Jia Y., Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet*. 2017; 91 (2): 265–84.
6. Trifonova E.A., Gan'zba O.A., Gabidulina T.V., Stepanov V.A. The role of angiogenesis and endothelial dysfunction genes in the formation of the structure of hereditary predisposition to recurrent miscarriage. *Medicinskaja genetika* 2018; 17 (3): 34–42 (in Russian).
7. Babia W., Finan R.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.
8. Zajkova V.V. Prediction of placental disturbances in pregnancy after ivf fertilization: dis. kand. med. nauk: 14.01.01 – Akusherstvo i ginekologiya. FGBOU VO «Yuzhno-Ural'skiy Gosudarstvennyy meditsinskiy universitet» Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii 2021; 128 (in Russian).
9. Lebedev G.S. i dr. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija* 2019; 4: 4–13 (in Russian).
10. Korsbunov M.N., Korsbunova E.S., Kastrikin Ju.V., Darenkov S.P. Male factor of infertility in the aspect of miscarriage. *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik* 2021; 3: 78–82 (in Russian).
11. Smirnova A.A., Zyrjaeva N.A., Zbor-danidze D.O., Anshina M.B., Kira E.F. Miscarriage as an indication for preimplantation genetic testing. *Zh. akush. i zhen. bolezni*. 2019; 5, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevynashivanie-beremennosti-kak-pokazanie-k-preimplantatsionnomu-geneticheskomu-testirovaniyu>.
12. Ismajlova M.K. Significance of preimplantation genetic diagnosis in the program of in vitro fertilization. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* 2018; 6 (78): 28–33, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachimost>

provedeniya-predimplantatsionnoy-geneticheskoy-diagnostiki-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreniya.

13. Kuz'min V.N., Mashina M.A. On the influence of risk factors on the outcomes of pregnancy due to assisted reproductive technologies. *Lechashhij Vrach* 2020; (1): 52–54 (in Russian).

14. Gopchuk E.N. Ways to improve reproductive outcomes in ART – modern evidence base and practical value. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa* 2019; 9 (4): 512–520 (in Russian).

15. Kovalev V.V., Kudrjavceva E.V., Miljaeva N.M., Lavrent'eva I.V. Uchebnoe posobie: Genetic aspects of miscarriage. Ekaterinburg 2022; 104 (in Russian).

16. Smirnova A.A. *i dr.* Preimplantation genetic testing to prevent miscarriage after IVF. *Reproduktivnaya medicina* 2019; 3 (40): 65–71 (in Russian).

17. Fetisova I.N., Malysbkina A.I., Semenenko S.S., Bojko E.L., Polumiskova E.V., Fetisov N.S. Preimplantation genetic diagnosis of embryos in the program of in vitro fertilization as a way to prevent hereditary pathology. *Vestnik IvGMA* 2018; 3: 10–13, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/preimplantatsionnaya-geneticheskaya-diagnostika-embrionov-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreniya-kak-sposob-profilaktiki>.

18. Fetisova I.N., Posiseeva L.V., Poljakov A.V. Hereditary factors in various forms of

impaired reproductive function of a married couple. Ivanovo: Ivanovo 2009; 240 (in Russian).

19. Zotova N.V., Kaz'mina N.V., Markova E.V., Polstyanaya G.N., Makhalova N.A., Novosel'tseva A.V. Diagnosis of genetic factors of miscarriage. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina* 2007; 5 (3): 12–15 (in Russian).

20. Tumalaeva O.M., Magomedov M.G., Magomedova D.M. Experimental modeling of non-developing pregnancy under the influence of unfavorable ecological and hygienic environmental factors. *Problemy jekologicheskoy mediciny: materialy IX nauchno-prakticheskoy konferencii, Mahachkala, 18 oktjabrja 2019 goda. Mahachkala: Dagestanskij gosudarstvennyj medicinskij universitet* 2019; 232–242 (in Russian).

21. Kokorina N.V., Grak L.V., Al'ferovich E.N. *Teratogenesis: ucheb.-metod. posobie.* Minsk: IVTs Minfina 2018; 64, available at: <https://elib.bsu.by/handle/123456789/218735> (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.06.2022

Одобрена: 23.06.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Генетические причины невынашивания беременности на ранних сроках у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий / Е.А. Росюк, А.В. Городничева, И.Л. Меньшикова, Ю.А. Казанцев, А.Г. Шибеева // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 33–40. DOI: 10.17816/pmj39433-40

Please cite this article in English as: Rosyuk E.A., Gorodnicheva A.V., Menshikova I.L., Kazantsev Yu.A., Shibaeva A.G. Genetic causes of early miscarriage in patients after assisted reproductive technologies. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 33-40. DOI: 10.17816/pmj39433-40