

УДК 618.39-079.6

DOI: 10.17816/pmj38643-51

## ОСОБЕННОСТИ КАРИОТИПА ПАЦИЕНТОК С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

*А.А. Олина, Г.К. Садыкова\*, Е.В. Ширинкина*

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия*

## PECULIARITIES OF KARYOTYPE IN PATIENTS WITH MISCARRIAGE

*A.A. Olina, G.K. Sadykova\*, E.V. Shirinkina*

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

**Цель.** Изучение особенностей кариотипа пациенток с невынашиванием беременности. Анализ полиморфизма хромосом матери, их роли в генезе невынашивания беременности.

**Материалы и методы.** Проведена сравнительная оценка кариотипов женщин, беременность которых протекала без осложнений и закончилась рождением здорового ребенка (75 человек, I группа), и пациенток с невынашиванием беременности (135 человек, II группа), из них 3a группу составили 68 женщин с первой беременностью, закончившейся самопроизвольным прерыванием в I триместре, 3b группу – 67 пациенток с первой и последующей беременностью, прервавшейся в I триместре. Статистическая обработка полученного материала проводилась в программе Excel и StatTech v.2.1.0.

**Результаты.** Достоверно большее число пациенток с нормальным кариотипом было в I группе – 72 (98,1 %). Данные о структуре полиморфизмов хромосом показали, что у пациенток II группы изменения одной хромосомы встречаются у 8,8 % (3 человека), двух хромосом – у 23,5 % (8). Анализ данных II группы показал достоверные различия в подгруппах по частоте встречаемости полиморфизмов хромосом: у пациенток 3a группы отмечены изменения только в одной хромосоме, а в 3b – у каждой пятой женщины выявлен полиморфизм двух хромосом.

**Выводы.** Несмотря на то что генетические поломки относятся к неуправляемым факторам и напрямую воздействовать на них не представляется возможным, перспективным является поиск возможных механизмов, приводящих к ним.

**Ключевые слова.** невынашивание беременности, привычное невынашивание беременности, полиморфизм хромосом, кариотипирование, дефицит цинка.

---

© Олина А.А., Садыкова Г.К., Ширинкина Е.В., 2021

тел. +7 902 479 87 42

e-mail: gulnara-sadykova@mail.ru

[Олина А.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1; Садыкова Г.К. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1; Ширинкина Е.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1].

© Olina A.A., Sadykova G.K., Shirinkina E.V., 2021.

tel. +7 902 479 87 42

e-mail: gulnara-sadykova@mail.ru

[Olina A.A. – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1; Sadykova G.K. (\*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1; Shirinkina E.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1].

**Objective.** To study the features of the karyotype in patients with miscarriage. This article is devoted to the role of maternal chromosome polymorphisms and their role in the genesis of miscarriage.

**Materials and methods.** A comparative assessment of the karyotypes in women, whose pregnancy proceeded without complications and ended in the birth of a healthy child (75 persons, group I), and a group of patients with NB (135 persons, group II) was carried out. Group IIa consisted of 68 women with the first pregnancy that ended in spontaneous abortion in the first trimester, group IIb - 67 women with the first and subsequent pregnancy, interrupted in the first trimester. Statistical processing of the obtained material was carried out using the Exel program, and StatTech v.2.1.0.

**Results.** A significantly greater number of patients with normal karyotype was in group I – 72 persons (98.1 %). Data on the structure of chromosome polymorphisms showed that in patients of group II, changes in one chromosome are found in 8.8 % (3 people), two chromosomes – in 23.5 % (8 persons). Analysis of the data of group II showed significant differences in the subgroups in the frequency of chromosome polymorphisms, in patients of group IIa changes were noted only in one chromosome, and in IIc, every fifth patient had polymorphism of two chromosomes.

**Conclusion.** Despite the fact that genetic breakdowns are uncontrollable factors and it is not possible to directly influence them, the search for possible mechanisms leading to them is promising.

**Keywords.** Miscarriage, recurrent miscarriage, chromosome polymorphism, karyotyping, zinc deficiency.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения последних лет в области диагностики и профилактики невынашивания беременности (НБ), частота этой патологии сохраняется на прежнем уровне – 10–15 % от клинически диагностированных беременностей [1]. Дискутабельным остается вопрос об этиологической структуре НБ. По-видимому, это обусловлено многообразием причин, ведущих к прерыванию беременности, часто НБ является следствием не одной, а нескольких причин, действующих одновременно или последовательно. При обследовании супружеской пары с данной патологией требуется междисциплинарный подход с участием врачей различных специальностей: медицинского генетика, гематолога, эндокринолога, уролога-андролога, терапевта и др. В 50 % случаев после полного обследования супругов причины прерывания беременности остаются неизвестными («идиопатический выкидыш») [2].

В структуру НБ включают случаи самопроизвольных выкидышей и неразвивающиеся беременности. Отдельно выделяют понятие «привычное невынашивание беременности» (ПНБ). Согласно российским

клиническим рекомендациям, в настоящее время ПНБ диагностируют при трех и более спонтанных прерываний беременности в сроке до 22 недель [3]. Международные гайдлайны ESHRE (European society of human reproduction and embryology, Европейское общество репродукции человека и эмбриологии), ASRM (American society for reproductive medicine, Американское общество репродуктивной медицины) и российские клинические рекомендации «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация» определяют данное состояние как два самопроизвольных прерывания беременности и более [2–5]. Предполагают, что ПНБ регистрируют у 1–3 % супружеских пар [6].

Одной из ведущих причин НБ на ранних сроках принято считать генетический фактор. НБ является мультифакториальным осложнением беременности: результат действия «функционально ослабленных» вариантов (аллелей) множества генов на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов [7]. В мире в настоящее время изучен аллельный полиморфизм более 40 генов, относящихся к генной сети НБ. Согласно современным представлениям, проблему НБ

нельзя решать только во время беременности. Для выяснения причин выкидышей, а также для оценки состояния репродуктивной системы супругов необходимо комплексное обследование (женщин и мужчин) вне беременности. Особую важность приобретают разработки новых диагностических и профилактических подходов, направленных на раннее, досимптоматическое выявление супружеских пар высокого риска по НБ [8].

Хромосомные структурные перестройки у родителей как причина прерываний беременности выявляются в 1,5 % случаев, и при рецидиве выкидыша этот показатель выше [9]. У 2–5 % супружеских пар с ПНБ при кариотипировании выявляют структурные перестройки хромосом, что значительно выше по сравнению с общей популяцией (0,3 %) [10]. Чаще всего встречаются транслокации, инверсии и инсерции [2]. Например, наличие сбалансированной транслокации у одного из родителей может привести к возникновению несбалансированной транслокации у плода, и последующий фенотип зависит от наличия специфических удвоенных или отсутствия сегментов хромосом. При этом у фенотипически нормальных родителей возможно рождение детей или спонтанное прерывание беременности, при этом плод имеет патологические изменения в виде удвоения хромосомы или отсутствия участка в результате нормальной сегрегации в процессе мейоза [11]. Частота сбалансированных транслокаций у женщин выше, чем у мужчин. И чаще встречается в семьях с мертворождением в анамнезе или у детей с аномалиями, рожденных живыми [12].

Международные клинические рекомендации ассоциаций акушеров-гинекологов и репродуктологов по вопросам проведения генетических исследований супружеской пары при ПНБ значительно различаются. Американское общество репродуктивной медицины (ASRM – American Society for Reproductive Medicine) рекомендует карио-

типирование супружеской пары, но не генетическое тестирование плодного материала [2]. Согласно протоколам Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology) не показано рутинное кариотипирование и генетическое исследование плодного материала, а только после оценки индивидуальных рисков [4]. По данным Королевского колледжа акушеров-гинекологов (RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), кариотипирование супругов проводится в случае выявления несбалансированной хромосомной аномалии плода, генетическое исследование абортуса проводится при третьем и последующих выкидышах [13]. Другие ученые рекомендуют кариотипирование пары с ПНБ, и при выявлении генетических аномалий у будущих родителей или у эмбриона показана консультация генетика для оценки шансов рождения здорового ребенка [14].

*Цель исследования* – изучение особенностей кариотипа пациенток с невынашиванием беременности.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведено цитогенетическое исследование крови пациенток с НБ, которое включало в себя анализ числа и морфологической структуры хромосом стандартным цитогенетическим методом – кариотипированием [13]. Для кариотипирования использовали препараты хромосом, полученные стандартной методикой стимулирования лимфоцитов периферической крови фитогемагглютинином с последующей фиксацией клеток в стадии метафазы и G-окрашиванием. При метафазном анализе учитывали не менее 11 метафазных пластинок. Визуализацию препаратов осуществляли микроскопированием при увеличении 1125, с использованием системы «Видео-Тест-

Карио», версия 3.0. Заключение о кариотипе составляли в соответствии с правилами Международной номенклатуры хромосом ISCN – 2005 [11].

Также у респондентов оценивали уровень цинка (Zn) в плазме крови на автоматизированном электрохемилюминесцентном лабораторном комплексе «Элексис 2010» («Хоффманн-Ла Рош Лтд.»). Согласно рекомендациям производителя, референсный уровень Zn в плазме крови составляет 10,4–16,4 мкмоль/л.

Проведена сравнительная оценка кариотипов женщин, беременность которых протекала без осложнений и закончилась рождением здорового ребенка (75 человек, I группа) и пациенток с НБ (135 человек, II группа), из них IIa группу составили 68 женщин с первой беременностью, закончившейся самопроизвольным прерыванием в I триместре, IIb группу – 67 с первой и последующей беременностью, прервавшейся в I триместре (ПНБ). Набор материала проведен в период с 2014 по 2020 г. Группы были сопоставимы по возрасту ( $29,9 \pm 0,2$  и  $31,4 \pm 0,4$  соответственно в I и II группах).

Статистическая обработка полученного материала проводилась в программе Excel, а также с помощью программы StatTech v.2.1.0 (ООО «Статтех», Россия, 2020. Регистрационное удостоверение Федеральной службы по интеллектуальной собственности, № 2020615715 от 29.05.2020). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*). При оценке статистической достоверности различий (*p*) в условиях отсутствия нормального распределения применялись *U*-критерий Манна – Уитни (*U*) и хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверно большее ( $\chi^2 = 14,908$ ,  $p = 0,000049$ ) число пациенток с нормальным кариотипом (46, XX) было в I группе – 72 (98,1 %). Результаты анализа показали преобладание кариотипов с полиморфными изменениями хромосом во II группе ( $\chi^2 = 35,472$ ,  $p < 0,001$ ): I группа – 3 пациентки (2,2 %), II группа – 34 (25,2 %), т.е. вероятность НБ у пациенток с полиморфизмами хромосом в 8 раз выше, чем у женщин с нормальным кариотипом (ОШ = 8,079; 95 % ДИ = 2,389–27,327). Варианты полиморфизма по одной и двум хромосомам представлены в табл. 1.

Данные о структуре полиморфизма хромосом (табл. 2) показывают, что во II группе изменения одной хромосомы встречаются у 8,8 % (3 женщины), двух хромосом – у 23,5 % (8). При этом среди акроцентрических хромосом полиморфизм чаще встречается в 14-й паре (40 %), а полиморфизм гетерохроматиновых сегментов – в 1-й паре хромосом (52,9 %).

Анализ данных II группы показал достоверные различия в подгруппах по частоте встречаемости полиморфизма хромосом ( $\chi^2 = 28,405$ ,  $p < 0,001$ ): у пациенток IIa группы отмечены изменения только в одной хромосоме, а в IIb – у каждой пятой женщины выявлен полиморфизм двух хромосом. В обеих подгруппах среди изменений в одной хромосоме преобладали полиморфизмы 14-й пары (66,6 и 42,1 % во IIa и IIb подгруппах соответственно). Также выявлены отличия по частоте полиморфизмов в гетерохроматиновых сегментах хромосом, изменения встречались у значительно большего числа пациенток с ПНБ ( $\chi^2 = 8,761$ ;  $p = 0,004$ ). Следует отметить, что в данной группе выявлен полиморфизм в 1-й, 9-й и 16-й парах хромосом, в то время как во IIa – только в 1-й паре.

При сравнении полиморфизма акроцентрических хромосом отмечено преобладание данного варианта у пациенток IIa группы в 22-й хромосоме (38,1 %) и IIb – в 14-й хромосоме (42,1 %).

Таблица 1

**Варианты полиморфизма**

Варианты полиморфизма одной хромосомы	Варианты полиморфизма двух хромосом
Увеличение размеров спутников 13 хромосомы	Увеличение размеров спутников 13 и 22 хромосомы
Увеличение размеров спутников 14 хромосомы	Увеличение размеров спутников 13 и 21 хромосомы
Увеличение размеров спутников 15 хромосомы	Увеличение размеров спутников 14 и 21 хромосомы
Увеличение размеров спутников 21 хромосомы	Увеличение размеров спутников 14 и 22 хромосомы
Увеличение размеров спутников 22 хромосомы	–
Двойные спутники 14 хромосомы	–
Увеличение размеров гетерохроматинового сегмента 1 хромосомы	–
Увеличение размеров гетерохроматинового сегмента 9 хромосомы	–
Увеличение размеров гетерохроматинового сегмента 16 хромосомы	–

Таблица 2

**Кариотипы с вариантами нормального полиморфизма хромосом, абс.**

Показатель	Полиморфизм акроцентрических хромосом						Полиморфизм гетерохроматиновых сегментов хромосом			Полиморфизм двух хромосом				Всего
	46,XX,13ps+	46,XX,14ps+	46,XX,15ps+	46,XX,21ps+	46,XX,22ps+	46,XX,14pss	46,XX,1qh+	46,XX,9qh+	46,XX,16qh+	46,XX,13ps+,21ps+	46,XX,13ps+,22ps+	46,XX,14ps+,21ps+	46,XX,14ps+,22ps+	
Группа I, n = 75	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	3
Группа II	Всего, n = 135	3	2	3	2	4	3	2	2	3	4	1	3	34
	IIa, n = 68	1	1	1	2	1	1	0	0	1	1	0	1	11
	IIb, n = 67	2	1	2	0	1	3	2	2	2	3	1	2	23

Несмотря на то что роль полиморфизма хромосом и генных мутаций в настоящее время имеет достаточно высокий уровень разработанности, мировое научное сообщество продолжает изучение этой темы в аспекте поиска внешних факторов, которые могут влиять на формирование генетического аппарата внутриутробно. Данные факторы рассматриваются как управляемые, т.е. при их нивелировании, как предполагается,

можно минимизировать вероятность хромосомных aberrаций. В частности, рассматриваются такие механизмы воздействия, как влияние радиации, вирусных инфекционных заболеваний и особенности питания матери во время беременности [15]. Зарубежные коллеги подчеркивают актуальность изучения рациона будущей матери, так как этот фактор наиболее доступен для коррекции. Вместе с этим литературные данные

о влиянии питания матери во время беременности на генетический материал плода весьма немногочисленны.

Поддерживая эту идею, мы предположили, что, возможно, существует взаимосвязь между дефицитом цинка (Zn) у матери и развитием полиморфизмов хромосом плода, так как в некоторых литературных источниках есть указания на связь дефицита Zn с хромосомными аномалиями [16]. Zn является эссенциальным компонентом более 200 металлопротеинов, в том числе ДНК-полимеразы (ДНК-полимераза-Zn-зависимый фермент), которая участвует в регуляции дифференцировки, пролиферации клеток и образовании хромосомных транслокаций. Zn стабилизирует структуру ДНК и РНК, он необходим для активации РНК-полимераз (в делении клеток), а также участвует (в составе белков хроматина) в процессах транскрипции и репликации. R.F. Muller et al. [15] указывают, что существуют так называемые, домены «цинковых пальцев» – ДНК-связывающие участки белков, в поддержании структуры которых участвует ион цинка. Вероятно, нарушение структуры такого домена может оказаться губительным для клетки. Дефицит Zn приводит к изменению структуры ДНК-полимеразы и изменению количества данного фермента, что, в свою очередь, ведет к появлению хромосомных аномалий. Данный вывод основывается на доказанном влиянии Zn на репликацию ДНК, которая осуществляется с помощью ДНК-полимеразы, и именно Zn, являясь активным центром, обеспечивает взаимодействие ДНК-полимеразы с той последовательностью нуклеотидов, с которой будет переписываться информация. В результате образуются две цепочки ДНК, заканчивается деление клетки.

Целью данного исследования не стояло изучение особенностей кариотипа абортусов, однако, учитывая, что полиморфизмы могут наследоваться [13], высказано предположение, что, возможно, дефицит Zn матери во время беременности будет увеличивать

риск реализации осложнений у плода при совокупности этих факторов.

Проведен сравнительный анализ уровня Zn у пациенток с различным строением хромосом. Медиана уровня Zn в I группе составила 10,3 мкмоль/мл, при этом у пациенток с нормальным кариотипом показатель составил 10,4 мкмоль/мл, а у пациенток с наличием полиморфизмов выявлен дефицит Zn ( $Me = 6,9$  мкмоль/мл (5,7–9,6)). Во II группе:  $Me = 9,3$  мкмоль/мл (7,1–12,9), при полиморфизме строения хромосом  $Me = 8,3$  мкмоль/мл (6,2–11,8), уровень значимости  $p < 0,05$ . Кроме того, получены интересные данные при сравнении пациенток с изменениями в одной и двух хромосомах.  $Me$  уровня Zn при наличии изменений в одной хромосоме составила 9,0 мкмоль/мл (7,9–11,4), двух хромосомах  $Me = 7,0$  мкмоль/мл (5,5–9,1), уровень значимости  $p < 0,05$ . Полагаем, что полученные данные могут представлять научный интерес и требуют дальнейшего изучения в аспекте поиска возможных механизмов влияния дефицита потребления Zn матерью в комплексе факторов, увеличивающих вероятность формирования хромосомных аномалий плода.

Анализ результатов кариотипирования показал, что у 24,5 % пациенток с однократной потерей беременности встречаются кариотипы с полиморфизмом хромосом, при этом у пациенток с ПНБ их доля значительно выше и составляет 40,1 %. Установленный полиморфизм наиболее характерен для акроцентрических хромосом, отражает наличие и величину спутников в области коротких плеч хромосом. В метацентрических и субметацентрических хромосомах наблюдается варибельность размеров гетерохроматиновых сегментов. У пациенток с ПНБ достоверно выше число полиморфизмов, в том числе больше число полиморфизмов в двух хромосомах у одного индивидуума.

Вопрос влияния полиморфизма строения хромосом остается дискуссионным,

результаты нашего исследования свидетельствуют о возможном влиянии описанных изменений хромосом на течение беременности. Данный вывод подтверждается увеличением шанса развития ПНБ у пациенток с полиморфизмом строения хромосом в 13,1 (ОШ = 13,143; ДИ 95 % = 7,803–37,430). Показатель NNT (число больных, которых необходимо лечить), равный 4,4, свидетельствует, что у каждой из четырех женщин, имеющих полиморфизм строения хромосом, по крайней мере одна будет иметь такое осложнение, как НБ [17, 18].

### Выводы

1. Различие частот полиморфизмов хромосом при спорадическом невынашивании и ПНБ статистически значимо, поэтому можно говорить, что наличие полиморфизма влияет на частоту ПНБ в популяции (вероятность ошибки  $p < 0,05$ ). Расчет отношения шансов показал, что наличие изменений в структуре хромосом, которые считаются нормой, увеличивает риск НБ в 3 раза (ОШ = 3,016; ДИ 95 % = 2,044–4,451), а шанс ПНБ повышается в 4,4 раза.

2. Выявлена связь между дефицитом Zn и полиморфизмом строения хромосом матери. На основании расчета отношения шансов показано, что у пациенток с дефицитом Zn шанс развития изменений в структуре хромосом в 21,1 раза выше, по сравнению с женщинами с нормальным уровнем Zn. Данный факт объясняется тем, что Zn входит в состав фермента ДНК-полимеразы, при его дефиците нарушается функция фермента и возрастает риск развития нарушений в структуре хромосом.

3. Генетические поломки относятся к управляемым факторам и напрямую воздействовать на них не представляется возможным, перспективным является поиск возможных механизмов, приводящих к ним. Важным аспектом является научный поиск

управляемых причин нарушений фертильности как меры сохранения репродуктивного потенциала.

### Библиографический список

1. Батрак Н.В., Мальшикина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Перетятко Л.П., Фатеева Н.В. Медико-социальные факторы и патогенетические механизмы ранней потери беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе. *Акушерство и гинекология* 2020; 7: 79–86.

2. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2012; 98 (5): 1103–1111.

3. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения: клинические рекомендации (Протокол лечения): письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.06.2016 г. № 15-4/10/2-3482. М. 2016.

4. Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J. et al. Recurrent pregnancy loss: ESHRE guideline. *Hum. Reprod. Open* 2018; 2: 004.

5. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация: клинические рекомендации (протокол лечения): письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.03.2019 № 15-4/И/2-1908. М. 2019.

6. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол. Междисциплинарные ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. 2020

7. Толмачева Е.Н., Саженова Е.А., Никитина Т.В., Фонова Е.А., Лопаткина М.Е., Затула Л.А., Лебедев И.Н. Эпигенетические модификации X-хромосомы в семьях с невынашиванием беременности. *Медицинская генетика* 2020; 11 (220): 81–82.

8. Святлова Г.С., Березина Г.М., Муртазалиева А.В. Генетические аспекты идиопатической

тической формы привычного невынашивания беременности. Медицинская генетика 2020; 11 (220): 83–84.

9. Привычное невынашивание беременности: причины, версии и контраверсии, лечение. Под ред. Говарда Дж.А. Карпа. Перевод с англ. под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2017; 592.

10. *Redin C., Brand H., Collins R.L et al.* The genomic landscape of balanced cytogenetic abnormalities associated with human congenital anomalies. *Nat Genet* 2017; 49: 36–45.

11. *Simpson J.I., Meyers C.M., Martin A.O. et al.* Translocation are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but not other abnormal pregnancies. *Fertil Steril* 1989; 51(5): 811–814.

12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. Green-top Guideline 2011; 17.

13. *Бочков Н.П.* Клиническая генетика: учебник. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа 2004; 480.

14. Shaffer L.G., Tommerup N., Karger S. *ISCN (2005): An international system for human cytogenetic nomenclature.* Basel 2005; 130.

15. *Trdin A., Snoj Tratnik J., Stajniko A. et al.* Trace elements and APOE polymorphisms in pregnant women and their new-borns. *Environ Int* 2020; 143: 105626.

16. *Bell L.T., Branstrator M., Roux C., Hurley L.S.* Chromosomal abnormalities in maternal and fetal tissues of magnesium-or zinc-deficient rats. *Teratology* 1975; 12 (3): 221–226.

17. *Muller R.F., Jong I.D.* Emery's Elements of Medical Genetics. Churchill, Livingstone 2001; 225–237.

18. *Ji Youn Kim, Ji Won Kim, Se Ra Sung, Ji Eun Park, Sung Han Shim, Dong Hyun Cha.* Impact of RFC1, MTHFR, and MTHFD1 polymorphism on unexplained pregnancy loss (UPL): comparative analysis of maternal and

fetal components using mother-abortion paired samples. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 152–157.

## REFERENCES

1. *Batrak N.V., Malysbkina A.I., Sotnikova N.Yu., Krosbkina N.V., Peretyatko L.P., Fateeva N.V.* Medical and social factors and pathogenetic mechanisms of early pregnancy loss in women with recurrent miscarriage in history. *Akusberstvo i ginekologiya* 2020; 7: 79–86 (in Russian).

2. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2012; 98 (5): 1103–1111.

3. Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management tactics: Klinicheskie rekomendacii (Protokol lecheniya): pis'mo Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 07.06.2016 g. № 15-4/10/2-3482. Moscow 2016 (in Russian).

4. *Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J. et al.* Recurrent pregnancy loss: ESHRE guideline. *Hum Reprod Open* 2018; 2: 004.

5. Assisted reproductive technologies and artificial insemination: Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya): pis'mo Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 05.03.2019 № 15-4/I/2-1908 Moscow 2019 (in Russian).

6. Pregravid preparation. Klinicheskij protokol. Mezhdisciplinarnye associacii specialistov reproduktivnoj mediciny (MARS). Versiya 2.0. 2020 (in Russian).

7. *Tolmacheva E.N., Sazhenova E.A., Nikitina T.V., Fonova E.A., Lopatkina M.E., Zatula L.A., Lebedev I.N.* Epigenetic modifications of the X chromosome in families with miscarriage. *Medicinskaya genetika* 2020; 11 (220): 81–82 (in Russian).

8. *Svyatova G.S., Berezina G.M., Murtazaliev A.V.* Genetic aspects of idiopathic

recurrent miscarriage. *Medicinskaya genetika* 2020; 11 (220): 83–84 (in Russian).

9. Habitual miscarriage: causes, versions and contraversions, treatment. Pod red. Govarda Dzh.A. Karpa. Perevod s angl. pod red. V.E.Radzinskogo. Moscow: GEOTAR-Media 2017; 592 (in Russian).

10. *Redin C., Brand H., Collins R.L et al.* The genomic landscape of balanced cytogenetic abnormalities associated with human congenital anomalies. *Nat Genet* 2017; 49: 36–45.

11. *Simpson J.I., Meyers C.M., Martin A.O. et al.* Translocation are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but not other abnormal pregnancies. *Fertil Steril* 1989; 51 (5): 811–814.

12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. Green-top Guideline 2011; 17.

13. *Bochkov N.P.* Clinical genetics: Uchebnik. 3-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media 2004; 480 (in Russian).

14. *Shaffer L.G., Tommerup N., Karger S.* ISCN (2005): An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel 2005; 130.

15. *Trdin A., Snoj Tratnik J., Stajniko A. et al.* Trace elements and APOE polymorphisms in

pregnant women and their new-borns. *Environ Int* 2020; 143: 105626.

16. *Bell L.T., Branstrator M., Roux C., Hurley L.S.* Chromosomal abnormalities in maternal and fetal tissues of magnesium-or zinc-deficient rats. *Teratology* 1975; 12 (3): 221–226.

17. *Muller R.F., Jong I.D.* Emery's Elements of Medical Genetics. Churchill, Livingstone 2001; 225–237.

18. *Ji Youn Kim, Ji Won Kim, Se Ra Sung, Ji Eun Park, Sung Han Shim, Dong Hyun Cha.* Impact of RFC1, MTHFR, and MTHFD1 polymorphism on unexplained pregnancy loss (UPL): comparative analysis of maternal and fetal components using mother-abortion paired samples. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 152–157.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 25.07.2021

Принята: 15.08.2021

Опубликована: 24.12.2021