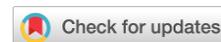


Е.В. Кудрявцева, О.П. Ковтун, В.В. Ковалев

Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Российская Федерация

Клиническое значение моногенных мутаций в геноме эуплоидного эмбриона, ассоциированных с невынашиванием беременности

Обоснование. Хромосомные аномалии эмбриона — самая частая причина невынашивания беременности. Однако в мире ежегодно происходит не менее 100 тыс. случаев повторных потерь беременности, при которых цитогенетические методы определяют в абортном материале эуплоидный хромосомный набор. Одной из причин таких потерь, вероятно, является утрата функции определенных генов. Предполагается, что обнаружение генетических факторов, определяющих этиологию потери беременности, может помочь разработать персонализированные методы диагностики и пренатальной подготовки в тех случаях, когда классический подход с хромосомным анализом оказывается недостаточным. **Цель исследования** — проанализировать накопленный опыт генетического тестирования эуплоидных эмбрионов и выделить наиболее значимые генетические варианты при невынашивании беременности. **Методы.** Был проведен поиск источников научной литературы в базах PubMed и РИНЦ (elibrary). Поиск полнотекстовых статей проведен на сайтах журналов и с помощью базы ResearchGate. В обзор были включены работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях с 2013 по 2023 г. **Результаты.** Исследования, проведенные на животных, и анализ эмбрионов человека при невынашивании беременности позволили выявить перечень генов, утрата функций которых может быть ассоциирована с эмбриональной летальностью. Анализируя данные научной литературы, мы пришли к выводу, что ряд генов, потенциально имеющих отношение к неразвивающейся беременности, может приводить и к различным заболеваниям в постнатальном периоде у детей. **Заключение.** Научные исследования, направленные на поиск моногенных причин невынашивания беременности, имеют большую научную и практическую значимость, поскольку могут способствовать совершенствованию алгоритма обследования и пренатальной подготовки супружеских пар, имеющих потери беременности в анамнезе.

Ключевые слова: невынашивание беременности, клиническое секвенирование экзома, хромосомный микроматричный анализ, преимплантационное генетическое тестирование, секвенирование генома эмбриона

Для цитирования: Кудрявцева Е.В., Ковтун О.П., Ковалев В.В. Клиническое значение моногенных мутаций в геноме эуплоидного эмбриона, ассоциированных с невынашиванием беременности. *Вестник РАМН.* 2024;79(2):123–130. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8378>

123

E.V. Kudryavtseva, O.P. Kovtun, V.V. Kovalev

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Clinical Significance of Monogenic Mutations in the Euploid Embryo Genome Associated with Miscarriage

Background. Chromosomal abnormalities of the embryo are the most common cause of miscarriage. However, at least 100 thousand cases of repeated pregnancy losses occur annually in the world, in which cytogenetic methods determine the chromosome euploid set in the abortive material. One of the causes of miscarriage is probably the loss of function of certain genes. It is assumed that the detection of genetic factors determining the etiology of pregnancy loss can help to develop personalized methods of diagnosis and preconception care in cases where the classical approach with chromosomal analysis is insufficient. **Aims** — to analyze the experience of genetic testing of euploid embryos and identify the most significant genetic variants in miscarriage. **Methods.** A search was conducted for sources of scientific literature in the PubMed and RSCI (elibrary) databases. The search for full-text articles was carried out on the websites of journals and using the ResearchGate database. The review included articles published in peer-reviewed scientific publications in the period from 2013 to 2023. **Results.** Studies conducted on animals and analysis of human embryos during miscarriage have revealed a list of genes which loss of function may be associated with embryo lethality. Analyzing the data of the scientific literature, we concluded that a number of genes potentially related to miscarriage can lead to various diseases in the postnatal period. **Conclusions.** Scientific research aimed at finding monogenic causes of miscarriage is of great scientific and practical importance, since it can contribute to improving the algorithm of examination and pre-conception preparation of married couples with a history of pregnancy loss.

Keywords: miscarriage, clinical sequencing of exome, chromosomal micromatrix analysis, preimplantation genetic testing, embryo genome sequencing

For citation: Kudryavtseva EV, Kovtun OP, Kovalev VV. Clinical Significance of Monogenic Mutations in the Euploid Embryo Genome Associated with Miscarriage. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(2):123–130. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8378>

Обоснование

Невынашивание беременности — самое частое акушерское осложнение. Около половины женщин хотя бы раз в жизни сталкивались с этой проблемой [1]. От 1 до 5% женщин фертильного возраста имеют в анамнезе две или более потери беременности, причем практически в половине случаев причина повторных неблагоприятных исходов беременности точно не установлена [2–4]. При этом как женщины, так и их партнеры хотят понимать, почему произошли самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность и как можно предотвратить подобный исход в дальнейшем [4, 5].

Известно, что самой частой причиной невынашивания беременности независимо от анамнеза женщины является хромосомная патология эмбриона [6–8]. Несбалансированные хромосомные аномалии эмбриона определяются более чем в 50% случаев невынашивания беременности [9]. Первоначально с помощью цитогенетического исследования изучались в основном числовые и грубые структурные аномалии хромосом в абортивном материале. В дальнейшем после внедрения в клиническую практику молекулярного кариотипирования начала уточняться роль и относительно небольших структурных хромосомных аномалий, в том числе вариаций числа копий (*copy number variations*, CNV) участков ДНК небольшого размера у эмбрионов и плодов с эуплоидным кариотипом [10–12].

В то же время в ряде случаев, когда супружеская пара страдает привычным невынашиванием беременности, даже при проведении полного обследования, включая поиск генетических (кариотипирование супругов, цитогенетический анализ абортивного материала) и негенетических (гормональные и тромбофилические факторы, пороки развития матки и инфекционные факторы) причин неблагоприятного исхода гестации, не удается установить причину повторных потерь беременности [5, 6, 13]. Ежегодно в мире происходит не менее 100 тыс. случаев повторного невынашивания беременности с подтвержденным эуплоидным кариотипом эмбриона [14]. В такой ситуации и высокотехнологичная медицинская помощь, включая вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в большинстве случаев оказывается неэффективной, очередная беременность заканчивается неудачей, что приводит как к психологическим последствиям для женщины и ее партнера, так и к ухудшению физического здоровья пациентки [5, 15]. Каждый выкидыш ассоциирован с риском кровотечения, инфекционных осложнений, бесплодия и с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний в течение жизни [16].

В нескольких работах, где использовалась эмбриоскопия, было показано, что при невынашивании беременности часто выявляются морфологические аномалии эмбриона, причем даже при отсутствии хромосомной патологии [1, 17]. Их причиной могут быть мутации с менделевским наследованием [17].

К настоящему времени проведены многочисленные исследования, посвященные поиску каузативных генов, вовлеченных в патогенез неразвивающейся беременности [6]. Данные, полученные как у людей, так и на животных, свидетельствуют о том, что многие гены при их функциональном нокауте могут приводить к эмбриональной летальности и невынашиванию беременности [6]. Эмбриолетальные варианты могут возникать *de novo* или передаваться по наследству [9]. О том, что к потере беременности имеется генетическая предрасположен-

ность, в частности, свидетельствует тот факт, что сиблинги пациентов из пар с привычным невынашиванием беременности также имеют повышенный риск этой патологии [18].

В качестве одной из генетических причин невынашивания беременности рассматривается наличие у эмбриона и/или плода так называемых LoF-мутаций (*loss of function*) в определенных генах [19]. Особенно важным представляется поиск летальных рецессивных аллелей, гетерозиготное носительство которых никак себя не проявляет, а гомозиготное приводит к остановке развития эмбриона, поскольку при носительстве подобных генетических вариантов в паре 25% эуплоидных эмбрионов будут иметь LoF-мутации в гомозиготном состоянии [19].

Большой прогресс в изучении генома зародышей человека и поиске генов, необходимых для развития человеческого эмбриона, был достигнут благодаря высокорезолюционным молекулярно-генетическим технологиям, таким как матричная сравнительная геномная гибридизация (*array comparative genome hybridization*, aCGH) и секвенирование нового поколения (*next generation sequencing*, NGS) [6, 11, 20]. Возможная польза полногеномного секвенирования и/или полного секвенирования экзона для выявления причин потери беременности обсуждается в течение последних 10 лет, однако, несмотря на обнадеживающие результаты, вопрос о необходимости проведения поиска генетических мутаций у эуплоидного абортуса остается открытым [21, 22].

В научной литературе выдвинуто предположение о том, что многие гены, ассоциированные с ранними потерями беременности, не идентифицированы и не отражены в текущих базах данных наследственных болезней из-за того, что молекулярная основа этого фенотипа недостаточно изучена [23, 24], а среди генов, которые описаны как ассоциированные с эмбриолетальностью, 19% связано также с пре- или постнатальной летальностью [23].

Предполагается, что обнаружение генетических факторов, определяющих этиологию потери беременности, может помочь разработать персонализированные методы диагностики и преконцепционной подготовки (включая преимплантационное генетическое тестирование (ПТГ)) в тех случаях, когда классический подход с хромосомным анализом оказывается недостаточным [25].

Цель исследования — проанализировать накопленный опыт генетического тестирования эуплоидных эмбрионов и выделить наиболее значимые генетические варианты при невынашивании беременности.

Методы

Поиск источников научной литературы для оценки исследований генетического вклада в невынашивание беременности был проведен в базах PubMed и РИНЦ (eLibrary). Использовались комбинации ключевых слов: «miscarriage» + «gene» («невынашивание беременности» + «ген»), «recurrent miscarriage» + «monogenic diseases» («привычное невынашивание беременности» + «моногенные заболевания»), «embryonic lethal genetic variants» («эмбриональные летальные гены»), «miscarriage» + «euploid embryo» («невынашивание беременности» + «эуплоидный эмбрион»), «embryo genome sequencing» («секвенирование генома эмбриона»). Дополнительно часть научных источников была извлечена из библиографических списков. Поиск полнотекстовых статей проведен

на сайтах журналов и с помощью базы ResearchGate. В обзор включены только работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях с 2013 по 2023 г. Дублирующие источники были исключены.

Предпочтение отдавалось исследованиям, посвященным генам эмбриона, ассоциированным с невынашиванием беременности, с менделевским наследованием. Работы, посвященные невынашиванию беременности, но не содержащие генетического контента, были исключены.

Для управления библиографической информацией и хранения выбранных источников литературы использовался модуль Mendeley Desktop (версия 1.19.8).

Исследования на животных

Изначально различные стадии эмбриогенеза, начиная с преимплантационной, и их генетическая регуляция изучались в экспериментах на животных [20]. Проведено несколько исследований на мышинных моделях с использованием нокаутных технологий CRISPR (Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats) [23]. У крупных животных, например лошадей и свиней, для лучшего понимания роли ряда генов, в том числе ассоциированных с эмбриолетальностью, применяется генетическая импутация. Результаты этих исследований могут быть использованы для улучшения породы [26, 27].

В работе А. Cheong (2020) в экспериментах на мышинных эмбрионах была показана роль генов, кодирующих митохондриальные рибосомальные протеины (MRP) в эмбриогенезе. Нокаут этих генов приводил к эмбриолетальности в 95% случаев [28]. Причиной эмбриолетальности у мышей могут быть и LoF-мутации гена *NUBPL*, гомозиготные варианты которого у человека связаны с дефицитом митохондриального комплекса I (причем до 2023 г. в мире было зарегистрировано лишь 19 пациентов с этим заболеванием и гомозиготными мутациями гена *NUBPL*, что позволяет предположить, что в большинстве случаев данный генетический вариант и у человека приводит к гибели эмбриона) [29].

В. J. Houston et al. (2020) исследовали роль в развитии мышинных эмбрионов гена *PDCD21*. Ранее были получены данные, что этот ген ассоциирован с глобулозооспермией и мужским бесплодием. Однако в экспериментах на мышах при нокауте данного гена происходила остановка эмбрионов в развитии на разных стадиях [30]. Различный фенотип может быть связан со степенью потери функции гена. При этом окончательная причина эмбриолетальности у животных с полной потерей его функции остается неуточненной [30]. Авторы указывают на то, что требуются дополнительные исследования, чтобы установить, могут ли гомозиготные LoF-мутации гена *PDCD21* приводить к эмбриолетальности у человека [30].

В исследовании, проведенном китайскими авторами Х. Chen et al. (2021), была продемонстрирована летальность эмбрионов мышей с гомозиготными мутациями гена *PIGK*, кодирующего ключевой компонент гликозил-фосфатидилинозитол трансмидазы [31]. У людей мутации этого гена ассоциированы с заболеваниями из группы врожденного нарушения гликозилирования [32].

В 2020 г. было проведено исследование на свиньях породы дюрок, в результате которого выявлен ряд рецессивных летальных аллелей. Оказалось, что для 990 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) отсутствует один из гомозиготных вариантов, для 205 из них имелось значимое отклонение от равновесия Харди–Вайнберга. Это может свидетельствовать о том, что данные генетические

варианты в гомозиготном состоянии приводят к остановке внутриутробного развития эмбриона или плода и не совместимы с живорождением (либо значительно снижают его вероятность). Среди генов-кандидатов оказалось несколько генов, по которым имеется информация, что они связаны с развитием нервной системы, ангиогенезом, дифференцировкой клеток и другими процессами в организме млекопитающих [19]. Многие из этих генов ассоциированы с заболеваниями различных органов и тканей и у человека [19]. Например, одним из генов-кандидатов, мутации в котором могут приводить к остановке развития эмбриона свиней, оказался ген *EPHB4*, продукт которого играет роль в формировании нейронов, костей и в ангиогенезе [19]. В каталоге OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man — online-каталог человеческих генов и генетических заболеваний) указано, что у человека ряд мутаций в этом гене в гетерозиготном состоянии приводит в артериовенозной и/или лимфатической мальформации [32]. Другой пример — ген *LRRC32*, который у свиней играет важную роль в иммунной регуляции, а LoF-мутации в нем предположительно приводят к гибели зародыша [19]. У человека гомозиготное носительство мутаций этого гена ассоциировано с расщелиной неба, пролиферативной ретинопатией и задержкой развития [32].

Еще одно исследование было проведено на свиньях породы ландрак, где изучались мумифицированные мертворожденные поросята. В этой работе в качестве наиболее значимого в регуляции эмбрионального развития был выделен ген *CDK8* [26]. Циклинзависимая киназа 8 (Cyclin-dependent kinase 8, CDK8) модулирует регуляторы транскрипции. В экспериментах на рыбах дано было показано, что инактивация *CDK8* приводит к множественным структурным anomalies эмбриона [33]. У человека патогенные миссенс-варианты *CDK8* описаны при синдромальных формах задержки развития с аутосомно-доминантным типом наследования [32].

Исследование эмбрионов при невынашивании беременности у женщин

«Летальные» фенотипы у эмбриона и/или плода могут быть обусловлены аутосомно-доминантными, аутосомно-рецессивными и X-сцепленными заболеваниями [34].

Накоплено определенное количество исследований, в которых методом NGS, либо с помощью секвенирования по Сэнгеру, либо иными методами был проанализирован геном эмбрионов при невынашивании беременности в первом триместре. В большинстве этих работ выделено значительное количество генов-кандидатов, причем у многих потенциально каузативных генетических вариантов клиническая значимость не определена. Например, в исследовании R. Dawes et al. (2019) выделено 3435 генов-кандидатов, связанных с летальностью на различных этапах пренатального развития [24]. В работе P. Quintero-Ronderos et al. (2020) биоинформатический анализ данных был сосредоточен на 234 генах-кандидатах привычного невынашивания беременности [18]. Лишь в немногих работах выделены конкретные гены, изменения в которых авторы считают значимой причиной невынашивания беременности, что определяет тактику преемственной подготовки в супружеской паре.

М. Fu et al. (2018) было проведено полное секвенирование экзона 19 эмбрионов с нормальным кариотипом, полученных от неродственных пар с неразвивающейся

беременностью [35]. В 15 образцах было идентифицировано 36 вариантов последовательностей в 32 генах, потенциально связанных с гибелью эмбриона. Дальнейший биоинформатический анализ показал, что наиболее значимыми из них оказались *LDB1* и *DIDO1* [35].

E.G. Berkay et al. провели аналогичное исследование и определили 43 генетических варианта в 39 генах, потенциально ассоциированных с привычным невынашиванием беременности, причем 7 из них вносили вклад в олигогенное наследование [25]. Эти гены были связаны с имплантацией, плацентацией, коагуляцией, метаболизмом, иммунной системой, эмбриологическим развитием, процессами, связанными с клеточным циклом, и функциями яйчников [25].

J. Kline et al. (2021) также исследовали абортный материал при неразвивающейся беременности (были отобраны эуплоидные эмбрионы) и геном родителей с помощью полного секвенирования экзона [9]. Это исследование включало всего 19 образцов эмбриональных тканей при неразвивающейся беременности, и в 3 образцах были выявлены мутации в потенциально эмбриолетальных генах — *de novo* гетерозиготные мутации *BAZIA* и *FBN2* и компаунд-гетерозиготная мутация *FBN2* [9]. Миссенс-мутации в гене *BAZIA* описаны у пациентов с мульти-системными синдромальными фенотипами (в том числе с нарушением развития нервной системы), а нонсенс-мутации, по мнению авторов, являются эмбриолетальными [9, 36, 37].

В 2021 г. в исследовании K. Najafi et al. было проведено полногеномное секвенирование на 20 эмбрионах (у которых методом аCGH не было выявлено анеуплоидии и/или патогенных CNV), однако в 65% случаев были обнаружены релевантные изменения в 11 генах (*PIEZO1*, *BBS12*, *FUCA1*, *FRAS1*, *GBE1*, *COL1A1*, *POMT1*, *STIL*, *COG6*, *SCN5A*, *DIS3L2*), а в большинстве случаев определялись гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации [21]. Особенность этой работы в том, что объектом исследования были кровнородственные пары с привычным невынашиванием беременности. Аналогичные данные, подтверждающие выводы авторов, получены и в других исследованиях. Например, в работе M.H. Al-Named также описаны кровнородственные браки с множественными потерями беременности в различные сроки у гетерозиготных носителей мутаций *FRAS1* [38]. L. Dainese описывает случай самопроизвольного выкидыша на 8-й нед беременности, при котором в процессе гистологического исследования ворсин хориона были выявлены многочисленные светло-желтые внутрицитоплазматические включения в цитотрофобластических клетках, а при последующем исследовании возникло подозрение на наличие у эмбриона болезни накопления гликогена IV типа, ассоциированной с мутациями в гене *GBE1*. При генетическом обследовании родителей выяснилось, что они оба были гетерозиготными носителями мутаций *GBE1*, и можно предположить, что у эмбриона возникли компаунд-гетерозиготные мутации, приведшие к аномальному накоплению гликогена, повреждению трофобласта и потере беременности [39]. E. Cristofoli et al. (2017) описали семью с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, где оба супруга и двое их детей оказались гетерозиготными носителями мутаций *STIL* [40]. Много исследований посвящено ассоциации невынашивания беременности с геном *COL1A1*, однако большинство этих работ описывают потери беременности во втором триместре, связанные с истмико-цервикальной недостаточностью.

Существует предположение, что носительство ряда SNP данного гена приводит к повреждению коллагена, в том числе и в структуре шейки матки [41, 42].

Среди генов, ответственных за дифференцировку и пролиферацию тканей эмбриона, описаны гены *FLT1*, *LIFR*, *UBN1* [6]. В двух работах было показано, что к невынашиванию беременности могут приводить компаунд-гетерозиготные мутации в генах *KIF14* и *DYNC2H1*, функциональный анализ на клеточных культурах показал важную роль этих генов в процессах деления клеток хориона [43, 44]. Гены *TRO* и *CHD11*, описанные в работе P. Quintero-Ronderos et al. (2020), как показали исследования, участвуют в клеточной адгезии [6, 18].

Некоторые авторы, например Н.Е. Shamseldin et al. (2013–2018), при проведении полного секвенирования экзона отметили ведущую роль в невынашивании беременности генов эмбриона, вовлеченных в процесс ангиогенеза [22]. Причем мутации, которые авторы выделили как значимые, во всех случаях (за исключением одного) были гомозиготными, преимущественно определялись миссенс-мутации [22]. Интересно, что другие авторы, используя панель из 286 генов, имеющих отношение к летальности эмбриона, напротив, в качестве каузативных в основном определяли гетерозиготные мутации, связанные с эмбриогенезом и клеточной пролиферацией [35, 43]. Существенным недостатком вышеупомянутого исследования является то, что далее не был определен статус носительства выявленных генетических вариантов у родителей, следовательно, не подтверждена их клиническая значимость [22].

В качестве генов, мутации в которых приводят к невынашиванию беременности, описан и ряд генов, связанных с иммунными и воспалительными процессами, например *ALOX15*, *CRI*, *FOXP3*, *TLR3* [6]. В то же время каждый из этих генов в аспекте невынашивания беременности представлен лишь в единичных работах. Например, компаунд-гетерозиготные мутации в гене *ALOX15* у абортуса с последующим подтверждением носительства гетерозиготных мутаций у родителей были продемонстрированы в работе Y. Qiao et al. (2016) [43, 45]. Значимость ряда генетических вариантов в гене *FOXP3*, расположенном в X-хромосоме и ассоциированном с аутоиммунными процессами, была показана W. Rae et al. (2015) в исследовании, проведенном при повторных потерях беременности на эмбрионах с нормальным мужским кариотипом [46]. Другим X-сцепленным геном, мутации в котором определялись у женщин с привычным выкидышем и их эмбрионов мужского пола при неразвивающейся беременности, оказался ген *ATRX* [43].

В ряде исследований была показана роль в неразвивающейся беременности мутаций в генах, ответственных за двигательную активность плода и фетальную акинегию, — *RYR1*, *GLE* и *MuSK* [43, 44].

В 2021 г. L. Kasak et al. было высказано предположение, что в патогенезе привычного невынашивания беременности могут играть роль гены, ассоциированные с синдромом удлиненного интервала QT [47]. Эта гипотеза возникла в результате обследования эстонской семьи, в которой была выявлена мутация в гене ионного канала *KCNQ1* как у матери, так и у двух эмбрионов при неразвивающейся беременности [47]. Ранее в научной литературе были сообщения об ассоциации носительства мутаций *KCNQ1* с антенатальной гибелью плода [48].

Одной из причин самопроизвольного аборта может быть наличие у эмбриона мутаций в гене *NLPH7*, регулирующем множество импринтированных локусов генома

[49–51]. Миссенс- и нонсенс-мутации в этом гене приводят к гипо- и гиперметилированию других участков генома. Описано, что гетерозиготное носительство мутаций *NLRP7* у обоих родителей и, как следствие, гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации у эмбриона могут приводить к неразвивающейся беременности [49].

Еще одним регулятором геномного импринтинга является ген *ZFP57*, кодирующий один из белков группы цинковых пальцев [52, 53]. LoF-мутации материнского происхождения приводят к нарушению метилирования и остановке эмбрионального развития [52]. Множественными эпимутациями (как в ходе эмбрионального развития, так и в постнатальном периоде) сопровождаются некоторые варианты генов *NLRP2*, *NLRP5*, *KHDC3L* и *PADI6* [6, 53–55].

Некоторые исследователи утверждают, что при нарушении эмбрионального развития и неразвивающейся беременности ряд SNP может иметь плейотропный эффект [11, 54]. Например, в 2019 г. в НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ было проведено исследование, в котором выявлено 22 гена, ассоциированных с эмбриогенезом [11]. Примечательно, что каждый из этих генов связан с той или иной генетической патологией и в постнатальном периоде [11]. Среди них, например, оказались гены *TGIF1*, ассоциированный с голопроэнцефалией, и *LDHA*, мутации в котором могут приводить к болезни накопления гликогена [11, 32].

Использование вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным генетическим тестированием

Само по себе привычное невынашивание беременности не является показанием для направления пары на ВРТ с использованием ПГТ. Было показано, что при идиопатическом привычном выкидыше ПГТ не улучшает клинические исходы беременности и не увеличивает вероятность живорождения [5, 13]. Однако при наличии доказательств значимости определенных генетических вариантов у пар с невынашиванием беременности, выявлении носительства искомым вариантов возможно проведение ПГТ. Например, предложен способ профилактики привычного невынашивания беременности, заключающийся в том, чтобы при наличии множественных эпимутаций у зуплоидного абортуса провести у него секвенирование гена *NLRP7* с последующим анализом супругов на носительство выявленных в этом гене мутаций и, в случае подтверждения их носительства, направлением супружеской пары на ВРТ с ПГТ [56].

В научной литературе обсуждается вопрос: необходимо ли проведение ПГТ для исключения хромосомных анеуплоидий (ПГТ-А) в тех случаях, когда ВРТ проводятся с целью ПГТ на моногенные нарушения (ПГТ-М), цель которого — поиск патогенных вариантов в конкретных генах. С одной стороны, очевидно желание репродуктологов максимально снизить риск наступления беременности с генетически неполноценным эмбрионом, а также снизить количество нерезультативных переносов эмбрионов (ПЭ) [57]. В то же время известно, что результаты анализа при ПГТ-А не всегда отражают истинный потенциал эмбриона и существует риск исключения зуплоидного эмбриона из переноса. P. Scriven et al. в 2022 г. заявили, что, поскольку ПГТ-А значительно снижает риск самопроизвольного выкидыша у женщин в возрасте до 35 лет, при направлении таких пациенток на ВРТ предпочтительнее проведение ПГТ-М без ПГТ-А [57].

Обсуждение

Исследования, направленные на поиск моногенных причин невынашивания беременности, имеют большую научную и практическую значимость, поскольку могут способствовать совершенствованию алгоритма обследования и прекоцеционной подготовки супружеских пар, имеющих потери беременности в анамнезе. Учитывая, что стоимость полногеномного и полноэкзомного секвенирования постепенно снижается, данные исследования все шире внедряются в клиническую практику [6]. В перспективе возможны не только расширение диагностических возможностей, но и разработка новых методов коррекции, в том числе внедрение технологии редактирования генома эмбриона CRISPR [20, 58].

Результаты, полученные в эксперименте на животных, способствуют лучшему пониманию функции ряда генов, изучению их взаимосвязи с развитием эмбриона у человека и получению новых данных об этиопатогенезе невынашивания беременности [19].

В большинстве исследований описываются только отдельные пары с привычным невынашиванием беременности. Опубликовано лишь небольшое количество работ, где рассматриваются когорты пациентов [6]. Кроме того, в большей части публикаций при поиске генов-кандидатов при невынашивании беременности нет совпадений с предыдущими исследованиями: разные авторы выявляют различные генетические варианты, которые считают значимыми [16]. Эта ситуация затрудняет проведение качественного систематического обзора и/или метаанализа [6]. Исследователи, как правило, уделяют внимание лишь индивидам, страдающим привычным невынашиванием беременности. В то же время назрела необходимость в ряде случаев начинать обследование и при спорадическом невынашивании, особенно если определено, что произошла потеря беременности, несмотря на нормальный кариотип эмбриона [8, 59].

Необходимо понимать, что при анализе большого массива генов методом NGS требуется биоинформатическая «фильтрация», от методики и качества биоинформатической обработки могут зависеть итоговые результаты. Для ограничения количества идентифицированных вариантов ряд исследователей применял секвенирование генома (или экзома) и эмбриона, и обоих родителей («трио» пациентов), такой подход существенно увеличивает информативность, но и значительно удорожает проводимое исследование [6, 43].

Генотипы, ассоциированные с «летальными» фенотипами эмбриона, могут иметь разные типы наследования [34]. В случае если патогенные генетические варианты, приводящие к потере беременности, имеют аутосомно-доминантный тип наследования, можно предполагать, что данная мутация у эмбриона является приобретенной *de novo* и риск ее наличия при последующих беременностях низкий (за исключением случаев гонадного мозаицизма). В то же время при аутосомно-рецессивном или X-сцепленном типах наследования имеется высокий риск «летального» фенотипа у эмбриона и в будущем. Благодаря идентификации конкретного патогенного генетического варианта возможно применение технологии ПГТ на моногенные мутации (ПГТ-М) [34]. Помимо этого, в данной ситуации могут быть использованы и донорские гаметы, особенно если у одного из супругов фертильность снижена (например, женщина находится в старшем репродуктивном возрасте либо у мужчины присутствуют выраженные нарушения сперматогенеза).

Анализируя данные научной литературы, мы пришли к выводу, что ряд генов, потенциально имеющих отношение к неразвивающейся беременности, может приводить и к различным заболеваниям в постнатальном периоде у детей [11, 19]. В этом аспекте поиск патогенных генетических вариантов в парах, имеющих идиопатическое привычное невынашивание беременности, представляется особенно важным, так как очередная беременность в этих случаях может завершиться не самопроизвольным прерыванием, а рождением ребенка с тяжелой инвалидизирующей патологией. Невынашивание беременности не всегда является маркером какого-либо нарушения состояния здоровья женщины, планирующей деторождение. Во многих случаях это защитный механизм, предотвращающий рождение потомства с генетическими аномалиями и увеличение генетического груза популяции.

Перед тем как рекомендовать внедрение каких-либо новых методов обследования пар с отягощенным акушерским анамнезом в клиническую практику, Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) рекомендует дать ответ на четыре важных вопроса:

1) действительно ли есть связь между результатами тестирования и риском выкидыша;

2) есть ли доказательство того, что именно выявленная в результате тестирования особенность и была причиной потери беременности;

3) имеет ли результат теста какое-то прогностическое значение для будущих беременностей;

4) есть ли доказательства, что предложенное лечение улучшит результаты [5].

В настоящее время касательно большинства упомянутых в данной статье генетических вариантов была выявлена определенная ассоциация между их наличием и риском потери беременности, однако доказательств причинно-следственной связи нет. Поэтому с уверенностью заявлять о прогностической ценности результатов генетического тестирования было бы некорректно. В данной ситуации в качестве терапии выступает единственный доступный метод медицинской помощи — ВРТ с ПГТ, эффективность которого при привычном невынашивании беременности в настоящее время тоже не доказана [13, 17].

Считается, что направление на ВРТ пациенток с идиопатическим привычным невынашиванием беременности нецелесообразно, но при выявлении аномалий кариотипа у одного или обоих супругов следует рекомендовать ЭКО с ПГТ [3, 13]. В то же время не ясно, стоит ли рассматривать вопрос об ЭКО с проведением ПГТ-М при выявлении гомозиготных эмбриолетальных мутаций у эмбриона и подтверждении наличия носительства этих генетических вариантов у супругов. Логично предположить, что если основной причиной невынашивания беременности в паре являются именно мутации с мен-

делевским наследованием, то исключение наличия этой мутации в гомозиготном состоянии у эмбриона повышает шансы на благоприятный исход беременности. С другой стороны, исследований, которые на самом деле доказывали бы, что это умозаключение верно, явно недостаточно. Данные исследования остаются крайне перспективными, поскольку расширение показаний для ПГТ и отбора наиболее генетически качественного эмбриона в будущем могло бы способствовать не только деторождению в семьях с репродуктивными нарушениями, но и снижению генетического груза в популяции. Улучшение качества и увеличение продолжительности жизни больных с врожденными и наследственными заболеваниями (в том числе благодаря внедрению расширенного неонатального скрининга) — позитивная тенденция современной медицины. Вместе с тем с эволюционной точки зрения такой подход будет способствовать постепенному росту количества носителей патогенных генетических вариантов, тогда как ПГТ может способствовать его снижению.

Заключение

В перспективе для исчерпывающего понимания роли генов-кандидатов в самопроизвольном прерывании беременности требуются увеличение объема исследуемых когорт, создание баз данных, каталогизирующих мутации, которые обнаружены при невынашивании беременности на различных сроках, а также их функциональная оценка как в клетках эмбриона, так и в родительских репродуктивных тканях.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данного обзора подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Е.В. Кудрявцева — поиск и систематизация источников литературы, написание текста рукописи, окончательное редактирование и подготовка к публикации; О.П. Ковтун — написание текста рукописи, анализ критически важного содержания; В.В. Ковалев — написание текста рукописи, анализ критически важного содержания. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

Выражение признательности. Коллектив авторов выражает благодарность главному врачу ГАУЗ СО КДЦ «Охрана здоровья матери и ребенка» Е.Б. Николаевой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feichtinger M, Wallner E, Hartmann B, et al. Transcervical embryoscopic and cytogenetic findings reveal distinctive differences in primary and secondary recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2017;107(1):144–149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.037>
2. Peng L, Yang W, Deng X, et al. Research progress on ANXA5 in recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2022;153:103679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103679>
3. Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulos A, et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet*. 2021;397(10285):1675–1682. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00681-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00681-4)
4. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658–1667. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)

5. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. doi: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>
6. Colley E, Hamilton S, Smith P, et al. Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):452–472. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz015>
7. Zhang J, Wang S, Yang Y, et al. [Application of high-throughput whole genome sequencing and STR typing for the analysis of chorea villus tissue samples from spontaneous abortion]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2019;36(12):1171–1174. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.12.005>
8. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Баранов И.И., и др. Роль хромосомных aberrаций эмбриона в генезе привычного и спорадического невынашивания беременности // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2021. — Т. 20. — № 1. — С. 34–39. [Kudryavtseva EV, Kovalev VV, Baranov II, et al. The role of fetal chromosomal aberrations in the genesis of recurrent and sporadic miscarriage. *Vopr ginekolog akus perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(1):34–39. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-1-34-39>
9. Kline J, Vardarajan B, Abhyankar A, et al. Embryonic lethal genetic variants and chromosomally normal pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1351–1358. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.039>
10. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Потапов Н.Н., и др. Сравнительный анализ цитогенетического исследования и хромосомного микроматричного анализа биологического материала при невынашивании беременности // *Медицинская генетика*. — 2018. — Т. 17. — № 5. — С. 23–27. [Kudryavtseva EV, Kovalev VV, Potapov NN, et al. Comparative analysis of standard karyotyping and chromosomal microarray analysis of products of conception obtained with miscarriage. *Medicinskaja Genetika*. 2018;17(5):23–27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.05.23-27>
11. Кашеварова А.А., Скрыбин Н.А., Никитина Т.В., и др. Онтогенетическая плейотропия генов, вовлеченных в CNV у спонтанных абортусов человека // *Генетика*. — 2019. — Т. 55. — № 10. — С. 1158–1171. [Kashevarova AA, Skryabin NA, Nikitina TV, et al. Ontogenetic pleiotropy of genes involved in CNVs in human spontaneous abortions. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55(10):1158–1171. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675819100060>
12. Kowalczyk K, Smyk M, Bartnik-Głaska M, et al. Application of array comparative genomic hybridization (aCGH) for identification of chromosomal aberrations in the recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(2):357–367. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02400-8>
13. *Привычный выкидыш: клинические рекомендации*. — М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2021. — С. 46. [Recurrent miscarriage: clinical guidelines. Moscow: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; 2021. S. 46. (In Russ.)]
14. Robbins SM, Thimm MA, Valle D, et al. Genetic diagnosis in first or second trimester pregnancy loss using exome sequencing: a systematic review of human essential genes. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(8):1539–1548. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01499-6>
15. Miscarriage: worldwide reform of care is needed. *Lancet*. 2021;397(10285):1597. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00954-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00954-5)
16. Laisk T, Soares ALG, Ferreira T, et al. The genetic architecture of sporadic and multiple consecutive miscarriage. *Nat Commun*. 2020;11(1):5980. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19742-5>
17. Carp HJA (ed.). *Recurrent Pregnancy Loss. Causes, Controversies, and Treatment*. 3rd ed. London: Taylor & F. CRC Press; 2020.
18. Quintero-Ronderos P, Laissue P. Genetic Variants Contributing to Early Recurrent Pregnancy Loss Etiology Identified by Sequencing Approaches. *Reprod Sci*. 2020;27(8):1541–1552. doi: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00187-6>
19. Костюнина О.В., Абдельманова А.С., Мартынова Е.У., и др. Поиск геномных областей, несущих летальные рецессивные варианты у свиней породы дюрок // *Сельскохозяйственная биология*. — 2020. — Т. 55. — № 2. — С. 275–284. [Kostyunina OV, Abdelmanova AS, Martynova EU, et al. Search for genomic regions carrying the lethal genetic variants in the duroc pigs. *Agricultural Biology*. 2020;55(2):275–284. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15389/agrobiol.2020.2.275rus>
20. Баранов В.С., Коган И.Ю., Кузнецова Т.В. Прогресс генетики эмбрионального развития человека и вспомогательные репродуктивные технологии // *Генетика*. — 2019. — Т. 55. — № 10. — С. 1109–1121. [Baranov VS, Kogan IY, Kuznetsova TV. Advances in developmental genetics and achievements in assisted reproductive technology. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55(10):1109–1121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675819100023>
21. Najafi K, Mehrjoo Z, Ardalani F, et al. Identifying the causes of recurrent pregnancy loss in consanguineous couples using whole exome sequencing on the products of miscarriage with no chromosomal abnormalities. *Sci Rep*. 2021;11(1):6952. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86309-9>
22. Shamseldin HE, Swaid A, Alkurayy FS. Lifting the lid on unborn lethal Mendelian phenotypes through exome sequencing. *Genet Med*. 2013;15(4):307–309. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2012.130>
23. Cacheiro P, Westerberg CH, Mager J, et al. Mendelian gene identification through mouse embryo viability screening. *Genome Med*. 2022;14(1):119. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01118-7>
24. Dawes R, Lek M, Cooper ST. Gene discovery informatics toolkit defines candidate genes for unexplained infertility and prenatal or infantile mortality. *NPJ Genom Med*. 2019;4:8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41525-019-0081-z>
25. Berkay EG, Şoroğlu CV, Kalaycı T, et al. A new enrichment approach for candidate gene detection in unexplained recurrent pregnancy loss and implantation failure. *Mol Genet Genomics*. 2023;298(1):253–272. doi: <https://doi.org/10.1007/s00438-022-01972-5>
26. Wu P, Chen D, Wang K, et al. Whole-genome sequence association study identifies cyclin dependent kinase 8 as a key gene for the number of mummified piglets. *Anim Biosci*. 2023;36(1):29–42. doi: <https://doi.org/10.5713/ab.22.0115>
27. Reich P, Falker-Gieske C, Pook T, et al. Development and validation of a horse reference panel for genotype imputation. *Genet Sel Evol*. 2022;54(1):49. doi: <https://doi.org/10.1186/s12711-022-00740-8>
28. Cheong A, Lingutla R, Mager J. Expression analysis of mammalian mitochondrial ribosomal protein genes. *Gene Expr Patterns*. 2020;38:119147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gep.2020.119147>
29. Cheng C, Cleak J, Weiss L, et al. Early embryonic lethality in complex I associated p.L104P Nubpl mutant mice. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):386. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02446-y>
30. Houston BJ, Oud MS, Aguirre DM, et al. Programmed Cell Death 2-Like (*Pcdcl2*) Is Required for Mouse Embryonic Development. *G3 (Bethesda)*. 2020;10(12):4449–4457. doi: <https://doi.org/10.1534/g3.120.401714>
31. Chen X, Yin W, Chen S, et al. Loss of PIGK function causes severe infantile encephalopathy and extensive neuronal apoptosis. *Hum Genet*. 2021;140(5):791–803. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02243-2>
32. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available from: <https://www.omim.org/> (accessed: 12.01.2024).
33. Uehara T, Abe K, Oginuma M, et al. Pathogenesis of CDK8-associated disorder: two patients with novel CDK8 variants and in vitro and in vivo functional analyses of the variants. *Sci Rep*. 2020;10(1):17575. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74642-4>
34. Глотов О.С., Чернов А.Н., Глотов А.С., и др. Перспективы применения экзомного секвенирования для решения проблем в репродукции человека (часть II) // *Акушерство и гинекология*. — 2022. — № 12. — С. 40–45. [Glotov OS, Chernov AN,

- Glotov AS, et al. Prospects for using exome sequencing to solve problems in human reproduction (part ii). *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2022;12:40–45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.220>
35. Fu M, Mu S, Wen C, et al. Whole exome sequencing analysis of products of conception identifies novel mutations associated with missed abortion. *Mol Med Rep*. 2018;18(2):2027–2032. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9201>
36. Weitensteiner V, Zhang R, Bungenberg J, et al. Exome sequencing in syndromic brain malformations identifies novel mutations in ACTB, and SLC9A6, and suggests BAZ1A as a new candidate gene. *Birth Defects Res*. 2018;110(7):587–597. doi: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1200>
37. Zaghlool A, Halvardson J, Zhao JJ, et al. A Role for the Chromatin-Remodeling Factor BAZ1A in Neurodevelopment. *Hum Mutat*. 2016;37(9):964–975. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23034>
38. Al-Hamed MH, Sayer JA, Alsahan N, et al. Novel loss of function variants in FRAS1 AND FREM2 underlie renal agenesis in consanguineous families. *Journal of Nephrology*. 2021;34(3):893–900. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00795-0>
39. Dainese L, Adam N, Boudjemaa S, et al. Glycogen Storage Disease Type IV and Early Implantation Defect: Early Trophoblastic Involvement Associated with a New GBE1 Mutation. *Pediatr Dev Pathol*. 2016;19(6):512–515. doi: <https://doi.org/10.2350/14-09-1557-CR.1>
40. Cristofoli F, De Keersmaecker B, De Catte L, et al. Novel STIL Compound Heterozygous Mutations Cause Severe Fetal Microcephaly and Centriolar Lengthening. *Mol Syndromol*. 2017;8(6):282–293. doi: <https://doi.org/10.1159/000479666>
41. Alves APVD, Freitas AB, Levi JE, et al. COL1A1, COL4A3, TIMP2 and TGFB1 polymorphisms in cervical insufficiency. *J Perinat Med*. 2021;49(5):553–558. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0320>
42. Alegina EV, Tetrushvili NK, Agadzhanova AA, et al. Role of Collagen Gene Polymorphisms in the Structure of Early Gestation Loss. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(3):360–363. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3171-2>
43. Rajcan-Separovic E. Next generation sequencing in recurrent pregnancy loss—approaches and outcomes. *Eur J Med Genet*. 2020;63(2):103644. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.04.001>
44. Ellard S, Kivuva E, Turmpenny P, et al. An exome sequencing strategy to diagnose lethal autosomal recessive disorders. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(3):401–404. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.120>
45. Qiao Y, Wen J, Tang F, et al. Whole exome sequencing in recurrent early pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(5):364–372. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw008>
46. Rae W, Gao Y, Bunyan D, et al. A novel FOXP3 mutation causing fetal akinesia and recurrent male miscarriages. *Clin Immunol*. 2015;161(2):284–285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.09.006>
47. Kasak L, Rull K, Yang T, et al. Recurrent Pregnancy Loss and Concealed Long-QT Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(17):e021236. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021236>
48. Cuneo BF, Kaizer AM, Clur SA, et al. Mothers with long QT syndrome are at increased risk for fetal death: findings from a multicenter international study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(3):263.e1–263.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.004>
49. Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Молекулярные механизмы нарушений импринтированных генов при патологии эмбрионального развития и привычном невынашивании беременности // *Медицинская генетика*. — 2020. — Т. 19. — №. 11. — С. 79–80. [Sazhenova EA, Lebedev IN. Molecular mechanisms of imprinted gene disturbance in the embryonic development pathology and recurrent pregnancy loss. *Medical Genetics*. 2020;19(11):79–80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.11.79-80>
50. Sazhenova EA, Nikitina TV, Vasilyev SA, et al. NLRP7 variants in spontaneous abortions with multilocus imprinting disturbances from women with recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(11):2893–2908. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02312-z>
51. Fallahi J, Razban V, Momtahan M, et al. A Novel Mutation in NLRP7 Related to Recurrent Hydatidiform Mole and Reproductive Failure. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(2):135–138. doi: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5657>
52. Takahashi N, Coluccio A, Thorball CW, et al. ZNF445 is a primary regulator of genomic imprinting. *Genes Dev*. 2019;33(1-2):49–54. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.320069.118>
53. Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Молекулярные механизмы нарушений импринтированных генов при патологии пре- и постнатального развития // *Медицинская генетика*. — 2018. — Т. 17. — № 11. — С. 3–6. [Sazhenova EA, Lebedev IN. Molecular mechanisms of disturbance of imprinted genes in pathology of pre- and postnatal development. *Medical Genetics*. 2018;17(11):3–6. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.11.3-6>
54. Eggermann T, Yapici E, Blik J, et al. Trans-acting genetic variants causing multilocus imprinting disturbance (MLID): common mechanisms and consequences. *Clin Epigenetics*. 2022;14(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01259-x>
55. Andreasen L, Christiansen OB, Niemann I, et al. NLRP7 or KHDC3L genes and the etiology of molar pregnancies and recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod*. 2013;19(11):773–781. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gat056>
56. Саженова Е.А., Никитина Т.В., Лебедев И.Н. Способ профилактики привычного невынашивания беременности. Патент РФ на изобретение № RU2659152C1. 28.06.2018. [Sazhenova EA, Nikitina TV, Lebedev IN. Prevention of recurrent miscarriage. Patent RUS No. RU2659152C1. 2018.06.28. (In Russ.)]
57. Scriven PN. Combining PGT-A with PGT-M risks trying to do too much. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(9):2015–2018. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02519-8>
58. Ребриков Д.В. Редактирование генома человека // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. — 2016. — № 3. — С. 4–15. [Rebrikov DV. Human genome editing. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2016;3:4–15. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24075/brsmu.2016-03-01>
59. Coomarasamy A, Gallos ID, Papadopoulou A, et al. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet*. 2021;397(10285):1668–1674. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00683-8)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кудрявцева Елена Владимировна, д.м.н., доцент [*Elena V. Kudryavtseva*, MD, PhD, Assistant Professor]; адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina str., 620028, Ekaterinburg, Russia]; e-mail: elenavladropova@yandex.ru, SPIN-код: 7232-3743, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., профессор, академик РАН [*Olga P. Kovtun*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: usma@usma.ru, SPIN-код: 9919-9048, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Ковалев Владислав Викторович, д.м.н., профессор [*Vladislav V. Kovalev*, MD, PhD, Professor]; e-mail: vvkovakev55@gmail.com, SPIN-код: 2061-0704, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>