

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

О. В. Юсеф¹, Б. Р. Ибрагимов², М. П. Клименко¹✉, А. А. Герасимова³, А. Б. Айметдинова¹, Е. Г. Марнат¹, Д. Д. Абрамов⁴, П. А. Клименко¹, М. А. Курцер¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

³ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

⁴ Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Замершая беременность относится к числу наиболее распространенных форм ранних репродуктивных потерь и остается актуальной проблемой акушерства и гинекологии. Несмотря на достижения в области репродуктивной медицины, молекулярные механизмы, лежащие в основе прекращения развития эмбриона на ранних сроках гестации, изучены недостаточно. Целью сравнительного одноцентрового исследования было оценить уровень экспрессии генов *TGF-β* и *MMP-9* в периферической крови женщин с физиологической и замершей беременностью и определить их потенциальную прогностическую значимость при оценке риска ранних репродуктивных потерь. В исследование были включены 40 беременных женщин: 20 пациенток с физиологически протекающей беременностью сроком 9–11 недель (контрольная группа) и 20 женщин с диагнозом замершей беременности (основная группа). Уровень экспрессии генов *TGF-β* и *MMP-9* определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени после выделения тотальной РНК из периферической крови. Для статистической обработки результатов использовали критерий Манна–Уитни и ROC-анализ. Статистически значимых различий между исследуемыми группами по уровням экспрессии генов *TGF-β* и *MMP-9* выявлено не было. Вместе с тем ROC-анализ позволил определить пороговые значения исследуемых показателей, обладающие определенной диагностической информативностью. Для *MMP-9* наиболее информативным оказалось значение $Ct \leq 29$, обеспечивающее чувствительность 80% и специфичность 60%. Для *TGF-β* пороговое значение $Ct \leq 27,4$ характеризовалось чувствительностью 75% и специфичностью 70%. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной прогностической значимости исследуемых генов при оценке риска замершей беременности.

Ключевые слова: экспрессия генов *TGF-β* и *MMP-9*, физиологическая и замершая беременность, прогнозирование течения беременности

Финансирование: работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) (№ 122030100170-5).

Вклад авторов: О. В. Юсеф — сбор клинического материала, проведение лабораторных исследований; Б. Р. Ибрагимов — статистическая обработка, анализ результатов; М. П. Клименко — формирование базы данных; А. А. Герасимова — ультразвуковое исследование, клиническая оценка результатов; А. Б. Айметдинова — клинико-функциональное обследование пациентов; Е. Г. Марнат — проведение лабораторных исследований (ПЦР); Д. Д. Абрамов — анализ литературы, интерпретация результатов, подготовка текста рукописи; П. А. Клименко — дизайн исследования, организация клинического этапа, интерпретация результатов; М. А. Курцер — концепция и дизайн исследования, научное руководство, утверждение рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол № 258 от 16 февраля 2026 г.). Все обследованные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ Для корреспонденции: Петр Афанасьевич Клименко
Севастопольский пр-т, д. 24а, г. Москва, 117209; pa.klimenko@mail.ru

Статья получена: 24.06.2026 Статья принята к печати: 05.08.2026 Опубликовано онлайн: 18.08.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.043

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF PREDICTING EARLY PREGNANCY LOSS

Yusef OV¹, Ibragimov BR², Klimenko MP¹✉, Gerasimova AA³, Aimetdinova AB¹, Marnat EG¹, Abramov DD⁴, Klimenko PA¹, Kurtser MA¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

³ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁴ Institute of Immunology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Missed abortion is one of the most prevalent forms of early pregnancy loss that remains a pressing issue of obstetrics and gynecology. Despite advances in reproductive medicine, the molecular mechanisms underlying the embryo development termination in early gestation are poorly understood. A comparative single-center study aimed to assess the expression of *TGF-β* and *MMP-9* genes in peripheral blood of women with physiological and missed abortion and assess their potential prognostic value for evaluation of the risk of early pregnancy loss. A total of 40 pregnant women were included in the study: 20 patients with the 9–11 week physiological pregnancy (control group) and 20 women diagnosed with missed abortion (index group). The *TGF-β* and *MMP-9* gene expression was determined by the real-time polymerase chain reaction method after the total RNA isolation from peripheral blood. The Mann–Whitney U-test and ROC analysis were used for statistical data processing. No significant differences in the *TGF-β* and *MMP-9* gene expression between the studied groups were revealed. At the same time, ROC analysis made it possible to determine the threshold values of the studied indicators having some diagnostic information content. As for *MMP-9*, the threshold value $Ct \leq 29$ ensuring the 80% sensitivity and 60% specificity turned out to be the most informative. As for *TGF-β*, the threshold value $Ct \leq 27.4$ was characterized by the 75% sensitivity and 70% specificity. The findings suggest the potential prognostic value of the studied genes for evaluation of the risk of missed abortion.

Keywords: expression of *TGF-β* and *MMP-9* genes, missed abortion, physiological pregnancy, prognosis of pregnancy course

Funding: the study was conducted as part of the Program for Basic Research in the Russian Federation for the Long Term (2021–2030) (No. 122030100170-5).

Author contribution: Yusef OV — clinical material collection, laboratory testing; Ibragimov BR — statistical processing, analysis of results; Klimenko MP — database creation; Gerasimova AA — ultrasound examination, clinical assessment of results; Aimetdinova AB — clinical and functional assessment of patients; Marnat EG — laboratory testing (PCR); Abramov DD — literature review, interpretation of results, manuscript writing; Klimenko PA — study design, clinical phase arrangement, interpretation of results; Kurtser MA — study concept and design, academic advising, manuscript approval.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University (protocol No. 258 dated February 16, 2026). All the surveyed individuals submitted the informed consent to take part in the study.

✉ Correspondence should be addressed: Pyotr A. Klimenko
Sevastopolsky prospekt, 24a, Moscow, 117209; pa.klimenko@mail.ru

Received: 24.06.2026 Accepted: 05.08.2026 Published online: 18.08.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.043

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Замершая беременность является одной из наиболее значимых проблем современной репродуктивной медицины и занимает важное место в структуре ранних репродуктивных потерь. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, частота данной патологии остается высокой. Нарушение развития эмбриона на ранних сроках гестации обусловлено комплексом генетических, иммунологических, эндокринных, инфекционных и сосудистых факторов, вклад каждого из которых может различаться в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Нормальное течение беременности обеспечивается согласованным взаимодействием между организмом матери и развивающимся эмбрионом. Успешная имплантация и дальнейшее формирование плацентарного комплекса требуют адекватной инвазии трофобласта, ремоделирования внеклеточного матрикса, формирования сосудистой сети и поддержания иммунологической толерантности. Нарушение любого из указанных процессов может привести к прекращению развития беременности.

В ранее выполненных исследованиях выявлены молекулярные особенности тканей, полученных при замершей беременности. Установлено, что ранние репродуктивные потери сопровождаются изменениями содержания рибосомной ДНК [1, 2], нарушением экспрессии ряда плацентоспецифических белков семейства PSG [3, 4], а также снижением экспрессии белка ретикулона-4 (RTN4), участвующего в регуляции процессов апоптоза и клеточной дифференцировки. Полученные результаты свидетельствуют о наличии комплексных молекулярных нарушений, затрагивающих различные этапы эмбрионального развития и формирования плаценты

[1–6]. Вместе с тем механизмы иммунной регуляции и ремоделирования тканей при замершей беременности остаются недостаточно изученными. В связи с этим особый интерес представляют гены трансформирующего фактора роста β (*TGF- β*) и матриксной металлопротеиназы 9 (*MMP-9*), играющие важную роль в обеспечении иммунологической толерантности, инвазии трофобласта и формировании плацентарного ложа.

MMP-9 является ферментом, участвующим в деградации компонентов внеклеточного матрикса. Ее активность имеет важное значение для миграции и инвазии трофобластических клеток, ремоделирования тканей эндометрия и формирования плацентарного комплекса. Нарушение регуляции *MMP-9* может сопровождаться дефектами плацентации и осложненным течением беременности [7–13].

Матриксная металлопротеиназа 9 играет также важную роль в миграции лейкоцитов, остеокластической резорбции костной ткани, принадлежит к семейству пептидаз M10A, функционирует как фактор роста, регулирующий клеточную дифференцировку, миграцию и клеточную смерть, активирует клеточные сигнальные каскады через CD63 и ITGB1. По данным STRING (рис. 1), она также участвует в белково-белковых взаимодействиях.

TGF- β относится к числу ключевых регуляторов клеточной пролиферации, дифференцировки и иммунного ответа. Во время беременности данный цитокин участвует в формировании иммунологической толерантности между организмом матери и плодом, ограничивая развитие избыточных иммунных реакций и способствуя сохранению беременности [14–25].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных роли *TGF- β* и *MMP-9* в репродуктивных

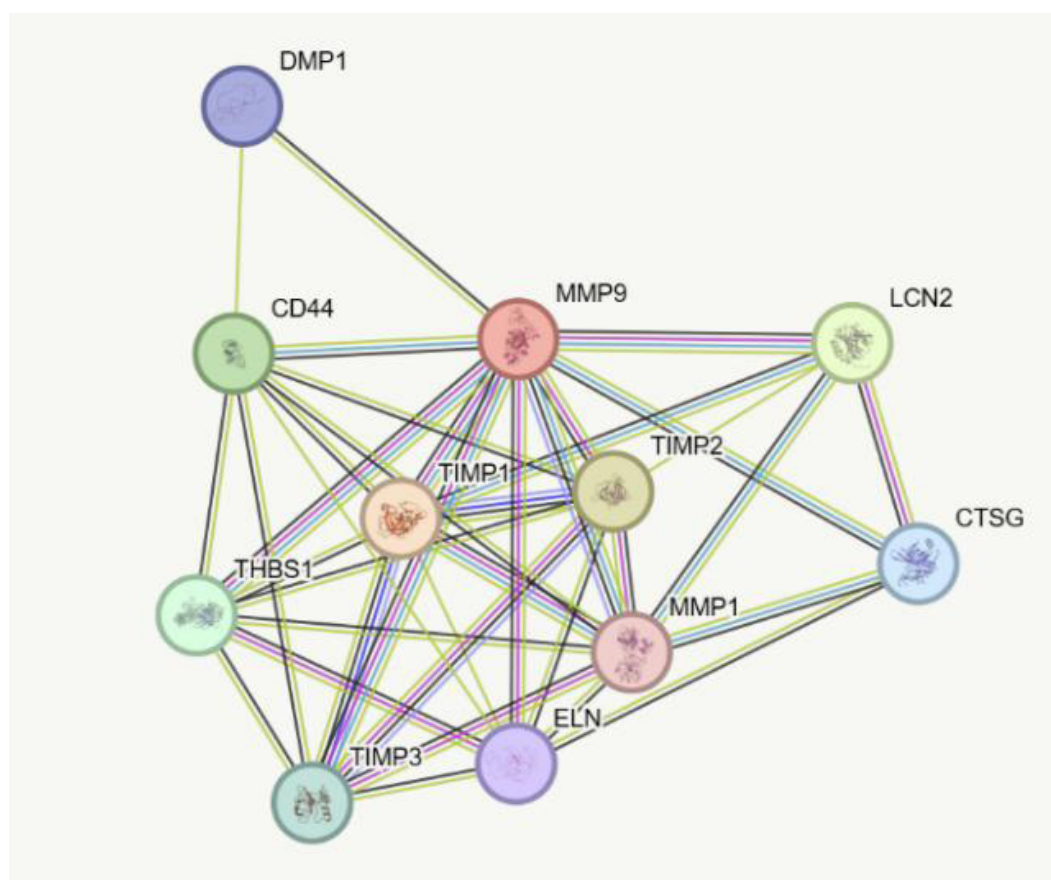


Рис. 1. Белково-белковые взаимодействия MMP-9. Участие биохимических взаимодействий MMP-9 с другими биологически активными веществами. Сеть взаимодействий построена с помощью ресурса STRING (<https://string-db.org>)

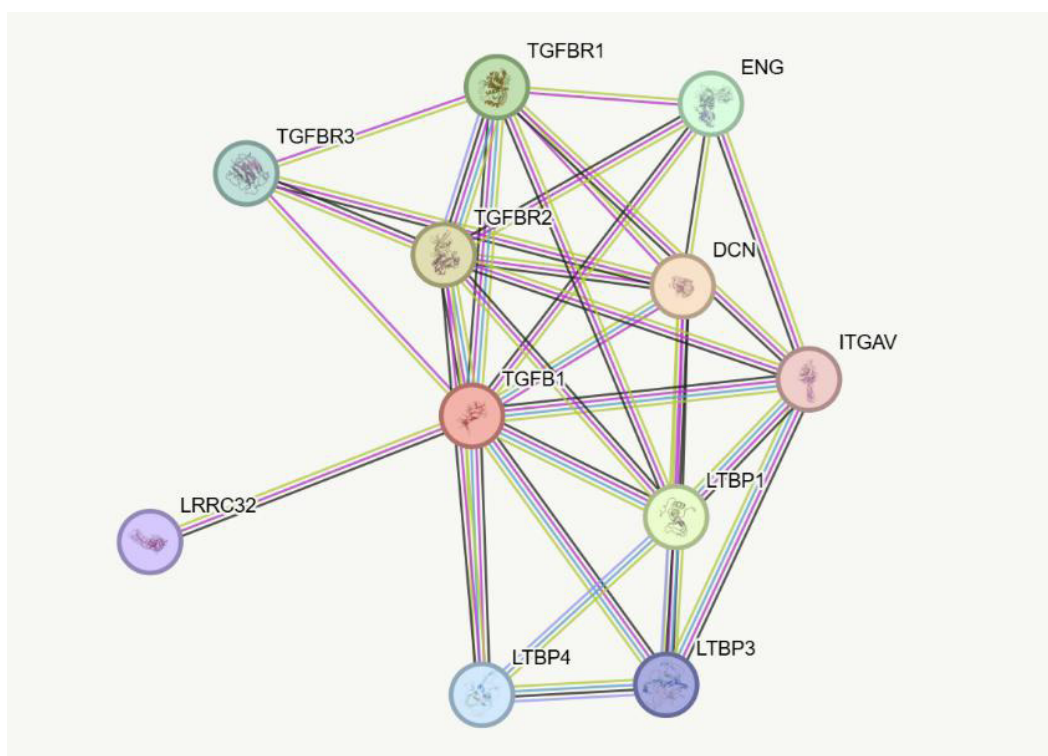


Рис. 2. Белково-белковые взаимодействия TGF- β . Участие биохимических взаимодействий TGF- β с другими биологически активными веществами. Сеть взаимодействий построена с помощью ресурса STRING (<https://string-db.org>).

процессах, сведения об особенностях их экспрессии при замершей беременности остаются ограниченными и во многом противоречивыми. Это определяет необходимость дальнейшего изучения данных молекулярных маркеров.

По данным STRING (рис. 2), TGF- β участвует в белково-белковых взаимодействиях следующим образом.

Между собой и совместно исследуемые гены (протеомы) практически не взаимодействуют (рис. 3).

Цель исследования — оценить уровень экспрессии генов (*TGF- β* и *MMP-9*) в периферической крови женщин с физиологической и замершей беременностью, а также определить их потенциальную прогностическую значимость при оценке риска ранних репродуктивных потерь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Проведено сравнительное одноцентровое исследование, направленное на изучение экспрессии генов *TGF- β* и *MMP-9* в периферической крови женщин с физиологически протекающей и замершей беременностью.

Характеристика обследованных пациенток

В исследование были включены 40 беременных женщин. Контрольную группу составили 20 пациенток с одноплодной физиологически развивающейся беременностью сроком 9–11 недель, проходивших первый пренатальный скрининг. Основную группу составили 20 женщин с диагнозом замершей беременности. Замершую беременность обнаруживали в момент планового посещения и ультразвукового исследования, а срок ее устанавливали на основании анамнестических данных и УЗИ эмбриона. У 13 пациенток прекращение развития беременности произошло в сроки от 6 до

9 недель гестации, у 4 — в сроки от 9 до 12 недель. При этом было обнаружено несоответствие антропометрических данных по результатам ультразвукового исследования мертвых эмбрионов с гестационным возрастом 3–5 недель. У 3 пациенток было проведено прерывание беременности после консультации с генетиком и консилиума по медицинским показаниям (тератогенные эффекты) на сроке 13–21 неделя. Установление кариотипов плодов при аномалиях развития не проводилось. Критерии включения: возраст старше 18 лет; подтвержденная маточная беременность; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: многоплодная беременность.

Получение биологического материала

У всех пациенток перед проведением оперативного лечения и ультразвукового исследования осуществляли забор периферической венозной крови из локтевой вены. Основной диагноз получали после обследования ткани эмбриона в цитогенетической лаборатории.

Выделение РНК и синтез кДНК

Для выделения тотальной РНК использовали цельную венозную кровь. После лизиса клеточных элементов

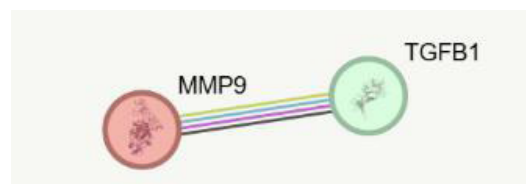


Рис. 3. Биологические взаимодействия TGF- β и MMP9 между собой в организме беременных. Сеть взаимодействий построена с помощью ресурса STRING (<https://string-db.org>).

Таблица. Описательная статистика экспрессии генов *TGF-β* и *MMP-9* в крови пациенток при физиологической и замершей беременности

Параметр	Группа	Кол-во случаев	Среднее	Ст. ошибка (±)	Минимум	Максимум
Ct_TGFB	Замершая беременность	20	27,15	0,3	24,7	30,8
Ct_TGFB	Контроль	20	28,205	0,33	26	32,7
Ct_MMP9	Замершая беременность	20	27,805	0,42	25,4	32,1
Ct_MMP9	Контроль	20	29,31	0,37	26,2	32,4
Ct_B2M	Замершая беременность	20	19,935	0,37	17,9	24,8
Ct_B2M	Контроль	20	20,5	0,28	18,4	23,7
Ct_GUSB	Замершая беременность	20	28,265	0,37	25,9	33,4
Ct_GUSB	Контроль	20	29,47	0,37	26,2	33,1
Ctref	Замершая беременность	20	24,1	0,36	22,3	29,1
Ctref	Контроль	20	24,985	0,31	23	28,4
ΔCt_TGFB	Замершая беременность	20	3,05	0,21	1,2	4,9
ΔCt_TGFB	Контроль	20	3,22	0,2	2	6,1
ΔCt_MMP9	Замершая беременность	20	3,705	0,23	2,35	6,15
ΔCt_MMP9	Контроль	20	4,325	0,26	2,8	8,3

Примечание: Ct_TGFB — Ct-значение амплификации гена *TGF-β*, Ct_MMP9 — Ct-значение амплификации гена *MMP-9*.

образцы центрифугировали, а дальнейшее выделение РНК выполняли с использованием коммерческого набора ExtractRNA («Евроген», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Качество полученной РНК контролировали методом электрофореза. Концентрацию нуклеиновых кислот определяли спектрофотометрически на приборе Nano500 (AllSheng, Китай). Для синтеза комплементарной ДНК применяли набор BioMaster RNAscribe RT Plus («Биолабмикс», Россия). В реакцию обратной транскрипции вносили 1 мкг тотальной РНК. После завершения реакции полученную кДНК разводили безнуклеазной водой и использовали для дальнейшего анализа экспрессии генов.

Определение экспрессии генов

Уровень экспрессии генов *TGF-β* и *MMP-9* определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Амплификацию проводили на приборе ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия). Все образцы анализировали в двух технических повторностях. Для повышения специфичности анализа посадку праймера проводили на экзон–экзон, что исключало амплификацию с геномной ДНК. В качестве референсных генов использовали *B2M* и *GUSB*. Относительный уровень экспрессии рассчитывали методом $\Delta\Delta Ct$ с последующей нормализацией по среднему значению референсных генов.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения StatPlus 2007. Для количественных показателей рассчитывали среднее значение, стандартную ошибку среднего, медиану, минимальные и максимальные значения. Сравнение независимых групп проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Данный метод был выбран в связи с ограниченным объемом выборки и отсутствием необходимости предполагать нормальное распределение изучаемых признаков. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки диагностической информативности исследуемых показателей использовали ROC-анализ с определением оптимальных пороговых значений,

чувствительности и специфичности. Коррекцию на множественные сравнения не проводили. Исследование носило предварительный характер, поскольку размер выборки состоял из 20 человек в каждой группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен сравнительный анализ уровней экспрессии генов *TGF-β* и *MMP-9* в периферической крови женщин с физиологически протекающей и замершей беременностью. При анализе пороговых циклов амплификации статистически значимых различий между группами выявлено не было (табл.). Среднее значение *Ct* для *TGF-β* в группе замершей беременности составило $27,15 \pm 0,30$, тогда как в контрольной группе данный показатель был равен $28,21 \pm 0,33$. Для гена *MMP-9* средние значения *Ct* составили $27,81 \pm 0,42$ и $29,31 \pm 0,37$ соответственно.

Следовательно, *TGFB* и *MMP-9* не имеют 100%-й диагностической ценности при прогнозировании замершей беременности, однако на самом деле данных больше, например, нами были точно рассчитаны границы интервалов, по которым удалось обнаружить очень тонкую разницу. Так, анализ параметров по риску «замершая беременность» (рис. 4) показал наиболее значимые различия по параметрам *Ct_TGFB* и *Ct_MMP9*.

Диагностически важное значение для *Ct_MMP9* имеет число ≤ 29 , при котором чувствительность достигает 80% при специфичности 60% (рис. 4). Для *Ct_TGFB* таким числом экспрессии является 27,4, при котором чувствительность достигает 75% при специфичности 70%. Прогнозирование замершей беременности по экспрессии *Ct_TGFB* и *Ct_MMP9* может довести до результата 80% / 70%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании проведена оценка экспрессии генов *TGF-β* и *MMP-9* в периферической крови женщин с физиологически протекающей и замершей беременностью. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами, результаты ROC-анализа продемонстрировали наличие пороговых значений исследуемых показателей, обладающих определенной прогностической информативностью. Полученные данные

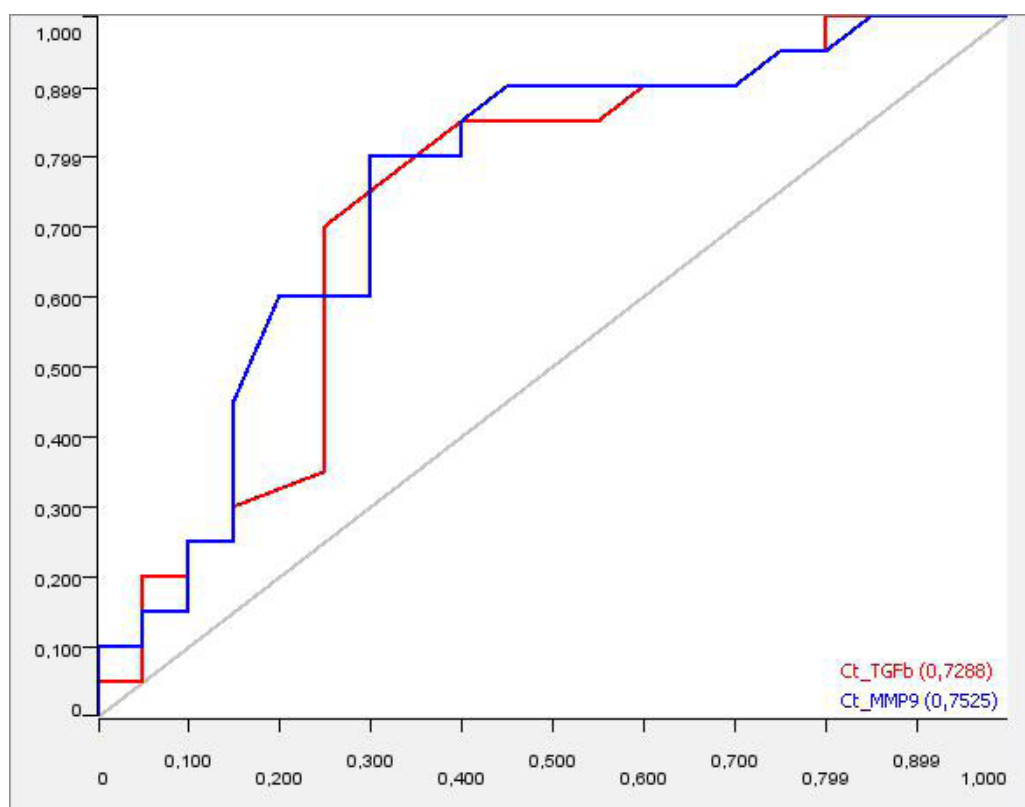


Рис. 4. ROC-кривые, характеризующие чувствительность и специфичность экспрессии Ct_TGFβ и Ct_MMP9 в успешности прогнозирования замершей беременности. Ось X — False positive rate (1-специфичность), ось Y — True positive rate (чувствительность)

свидетельствуют о том, что изменение экспрессии *TGF-β* и *MMP-9* не может быть рассмотрено как единственный механизм развития замершей беременности. Вероятно, выявляемые молекулярные изменения отражают лишь отдельные звенья сложного патогенетического процесса, включающего нарушения плацентации, иммунологической адаптации и межклеточных взаимодействий на материнско-плодовом интерфейсе [14–25].

Известно, что успешная имплантация эмбриона и дальнейшее развитие беременности требуют адекватной инвазии трофобласта в эндометрий и формирования полноценного маточно-плацентарного кровотока. Важная роль в этих процессах принадлежит матриксным металлопротеиназам, обеспечивающим контролируемое ремоделирование внеклеточного матрикса [7–13]. Среди представителей данного семейства особое значение имеет MMP-9, участвующая в деградации компонентов базальной мембраны, миграции трофобластических клеток и формировании плацентарного ложа [7–13].

По данным ряда исследований, активность MMP-9 тесно связана с процессами инвазии трофобласта и нормальным развитием плаценты [7–13]. Нарушение регуляции металлопротеиназ может приводить к неполноценной плацентации в разные сроки гестации плода и формированию осложнений беременности [7–13]. Полученные в настоящем исследовании данные о потенциальной прогностической значимости MMP-9 согласуются с современными представлениями о роли данного фермента в ранних этапах гестации.

Не менее важным компонентом успешного течения беременности является формирование иммунологической толерантности между организмом матери и плодом [15–25]. Центральное место в регуляции данного процесса занимает *TGF-β*, обладающий выраженными

иммуномодулирующими свойствами [15–25]. Этот цитокин участвует в контроле активности Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и других иммунокомпетентных клеток, обеспечивая поддержание иммунного баланса, необходимого для сохранения беременности [14–25].

Согласно данным литературы, снижение активности сигнальных путей *TGF-β* может сопровождаться нарушением материнско-плодовой иммунной толерантности и повышением риска невынашивания беременности [15–25]. Полученные нами результаты не выявили достоверных различий между группами из-за недостаточного количества измерений исследуемых показателей в разные сроки эмбриогенеза и плацентации, однако наличие диагностически значимого порогового значения позволяет предположить участие *TGF-β* в механизмах, связанных с риском прекращения развития беременности.

Следует учитывать, что патогенез замершей беременности имеет многофакторный характер [7–25]. Генетические нарушения эмбриона, эндокринные расстройства, инфекционные процессы, нарушения гемостаза и иммунологические изменения способны реализовываться одновременно, формируя различные клинические варианты заболевания. В связи с этим использование отдельных молекулярных маркеров не всегда обеспечивает высокую диагностическую точность. К ограничениям настоящего исследования следует отнести относительно небольшой объем выборки, а также неоднородность сроков беременности в группе пациенток с замершей беременностью. Кроме того, забор биологического материала проводили после установления диагноза, что не позволяет оценить динамику изменения экспрессии исследуемых генов на различных этапах патологического процесса.

Таким образом, полученные результаты подтверждают перспективность дальнейшего изучения *TGF-β* и *MMP-9*

как компонентов комплексных прогностических моделей оценки риска ранних репродуктивных потерь [7–25]. Для уточнения клинической значимости выявленных закономерностей необходимы исследования с включением большего числа наблюдений и расширенного спектра молекулярно-генетических показателей.

Проведенное исследование позволило оценить особенности экспрессии генов *TGF-β* и *MMP-9* в периферической крови женщин с физиологически протекающей и замершей беременностью. Статистически значимых различий между группами по уровням экспрессии исследуемых генов выявлено не было. Вместе с тем результаты ROC-анализа показали наличие пороговых значений показателей *TGF-β* и *MMP-9*, обладающих определенной прогностической информативностью при оценке риска замершей беременности.

Полученные данные свидетельствуют о возможном участии исследуемых генов в молекулярных механизмах, обеспечивающих нормальное течение беременности. Однако ограниченный объем выборки не позволяет рассматривать выявленные закономерности как

окончательно доказанные. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение экспрессии *TGF-β* и *MMP-9* в более крупных и клинически однородных группах пациенток, а также на разработку комплексных прогностических моделей, объединяющих молекулярно-генетические, лабораторные и клинические показатели.

ВЫВОДЫ

Уровни экспрессии генов *TGF-β* и *MMP-9* в периферической крови женщин с физиологически протекающей и замершей беременностью статистически значимо не различались. Для гена *MMP-9* диагностически значимым оказалось пороговое значение $Ct \leq 29$, обеспечивающее чувствительность 80% и специфичность 60%. Для гена *TGF-β* наиболее информативным было значение $Ct \leq 27,4$ с чувствительностью 75% и специфичностью 70%. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной прогностической значимости данных молекулярных маркеров, необходимости дальнейших исследований для подтверждения их клинической ценности и валидации на независимой выборке.

Литература

1. Malinovskaya EM, Ershova ES, Golimbet VE, Porokhovnik LN, Lyapunova NA, Kutsev SI, et al. Copy Number of Human Ribosomal Genes With Aging: Unchanged Mean, but Narrowed Range and Decreased Variance in Elderly Group. *Front Genet.* 2018; 9: 306. DOI: 10.3389/fgene.2018.00306. PMID: 30131826; PMCID: PMC6090032.
2. Ляпунова Н. А., Вейко Н. Н. Рибосомные гены в геноме человека: идентификация четырех фракций, их локализация в ядрышке и метафазных хромосомах. *Генетика.* 2010; 46 (9): 1205–9.
3. Мяо З., Чэнь М., У Х., Дин Х., Ши З. Сравнительный протеомный профиль человеческой плаценты в нормальном и фетальном росте. Рестрикционные субъекты. *Cell Physiol Biochem.* 2014; 34: 1701–10.
4. Тубаон Р., Хаддад П., Кирино Дж. Стратегии очистки образцов для приложений масс-спектрометрии ESI в восходящей протеомике: Тенденции с 2012 по 2016 год. *Протеомика.* 2017; 17: 1700011.
5. Хорами Сарвестани С., Шоджаеян С., Ванак Н., Греси-Фард Б., Амини М., Джилани К., и др. Протеомное профилирование человеческой плаценты выявляет изменения в белковой сигнатуре, зависящие от стадии развития. *Клиническая протеомика.* 2021; 18: 18.
6. Браунридж П., Бейнон Р. Важность дайджеста: протеолиз и абсолютная количественная оценка в протеомике. *Методы.* 2011; 54: 351–60.
7. Matthielsen L, Kalkunte S, Sharma S. Multiple pregnancy failures: an immunological paradigm. *Am J Reprod Immunol.* 2012; 67 (4): 334–40.
8. Staun-Ram E, Goldman S, Gabarin D, Shalev E. Expression and importance of matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2 and -9) in human trophoblast invasion. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004; 2: 59.
9. Moore CS, Crocker SJ. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *Am J Pathol.* 2012; 180: 12–16.
10. Kizaki K, Ushizawa K, Takahashi T, Yamada O, Todoroki J, Sato T, et al. Gelatinase (MMP-2 and -9) expression profiles during gestation in the bovine endometrium. *Reprod Biol Endocrinol.* 2008; 6: 66.
11. Seval Y, Akkoyunlu G, Demir R, Asar M. Distribution pattern of matrix metalloproteinase MMP-2 and MMP-9 and their inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) in the human decidua during early pregnancy. *Acta Histochem.* 2004; 5: 353–62.
12. Diaz P, Solar P, Juica N, Orihuela P, Cardenas H, Christodoulides M, et al. Differential expression of extracellular matrix components in the Fallopian tubes throughout the menstrual cycle. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012; 10: 56.
13. Zaga-Clavellina V, Garcia-Lopez G, Flores-Pliego A, Merchant-Larios H, Vadillo-Ortega F. In vitro secretion and activity profiles of matrix metalloproteinases MMP-9 and MMP-2 in human term extra-placental membranes after exposure to *Escherichia coli*. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011; 9: 13–15.
14. Юсефзаде Й., Солтани-Зангбар М. С., Хемматзаде М., Шомали Н., Махмудпур А., Херис Дж. А., et al. Фетоматеринская иммунная толерантность: важнейшие механизмы толерантности для успешной беременности у человека. *Иммунолог. исследования.* 2022; 51: 1108–25.
15. Муньюс-Суано А., Гамильтон А. Б., Бетц А. Г. Дайте мне убежище: иммунная система во время беременности. *Иммунологический обзор.* 2011; 241: 20–38.
16. Пархизкар Ф., Мотавалли-Хиави Р., Агебати-Малеки Л., Пархизкар Пуракбари, Кафил Х. С., и др. Влияние новых иммунологических терапевтических стратегий на рецидивирующие выкидыши и рецидивирующие неудачи имплантации. *Иммунология. Письма.* 2021; 236: 20–30.
17. Пархизкар Ф., Киани А., Дарзи С., Мотавалли Р., Долама Ф. Н., Юсефзаде Ю., и др. Оценка экспрессии CD39, CD73 и HIF-1α, а также родственных им микроРНК в РВМС женщин с привычным невынашиванием беременности. *Дж Репрод Иммунол.* 2023; 156: 103820.
18. Нин Ф., Лю Х., Лаш Г. Е. Роль децидуальных макрофагов во время нормальной и патологической беременности. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 75: 298–309.
19. Ютель М., Акдис М., Будак Ф., Эбшиер-Касаулт К., Вжищ М., Блазер К., и др. IL-10 и TGF-β взаимодействуют в ответе регуляторных Т-клеток на слизистые аллергены при нормальном иммунитете и специфической иммунотерапии. *Eur J Immunol.* 2003; 33: 1205–14.
20. Хердер К., Зирер А., Кениг В., Роден М., Мейзингер К., Торанд Б. Трансформирующий фактор роста β1 и возникновение диабета 2 типа: результаты когортного исследования MONICA/KORA, 1984–2002 гг. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1921–23.
21. Чжу Дж., Сонг Г., Чжоу С., Хан Т.-Л., Ю С., Чен Х., и др. Нарушение регуляции метаболизма аденозина CD39/CD73 увеличивает цитотоксичность децидуальных естественных клеток-киллеров: последствия для необъяснимых рецидивирующих самопроизвольных аборт. *Front Immunol.*

- 2022; 13: 813218.
22. Аллан Д. С. Дж., Рыбалов Б., Авонг Г., Зунига-Пфлюкер Дж. К., Копков Х. Д., Карлайл Дж. Р., др. TGF- β влияет на развитие и дифференцировку субпопуляций естественных клеток-киллеров человека. *Eur J Immunol.* 2010; 40: 2289–95.
 23. Шалмин Ф., Миньо Г., Брушар М., Шеврио А., Вегран Ф., Ишамми А., и др. Транскрипционные факторы Stat3 и Gfi-1 контролируют иммуносупрессивную активность Th17-клеток посредством регуляции экспрессии эктонуклеотидазы. *Иммунитет.* 2012; 36: 362–73.
 24. Шулер П. Дж., Шиллинг Б., Харасимчук М., Хоффманн Т. К., Джонсон Дж., Ланг С., Уайтсайд Т. Л. Фенотипические и функциональные характеристики субпопуляций Т-клеток CD4⁺ CD39⁺ FOXP3⁺ и CD4⁺ CD39⁺ FOXP3^{neg} у онкологических больных. *Eur J Immunol.* 2012; 42: 1876–85.
 25. Эльтцшиг Х. К., Ситковски М. В., Робсон С. К. Пуринергическая сигнализация во время воспаления. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2322–33.
- ## References
1. Malinovskaya EM, Ershova ES, Golimbet VE, Porokhovnik LN, Lyapunova NA, Kutsev SI, et al. Copy Number of Human Ribosomal Genes With Aging: Unchanged Mean, but Narrowed Range and Decreased Variance in Elderly Group. *Front Genet.* 2018; 9: 306. DOI: 10.3389/fgene.2018.00306. PMID: 30131826; PMCID: PMC6090032.
 2. Lyapunova NA, Vejko NN. Ribosomnye geny v genome cheloveka: identifikatsiya chetyrekh fraktsiy, ih lokalizatsiya v yadryshke i metafaznykh hromosomah. *Genetika.* 2010; 46 (9): 1205–9. Russian.
 3. Myao Z, Chen M, U H, Din H, Shi Z. Sravnitel'nyj proteomnyj profil' chelovecheskoj placenty v normal'nom i fetal'nom roste. *Restriktsionnye sub"ekty. Cell Physiol Biochem.* 2014; 34: 1701–10.
 4. Tubaon R, Haddad P, Kirino Dzh. Strategii ochistki obrazcov dlya prilozhenij mass-spektrometrii ESI v voskhodyashchej proteomike: Tendencii s 2012 po 2016 god. *Proteomika.* 2017; 17: 1700011.
 5. Horami Sarvestani S, Shodzhayyan S, Vanaki N, Gresi-Fard B, Amini M, Dzhilani K, i dr. Proteomnoe profilirovanie chelovecheskoj placenty vyavlyaet izmeneniya v belkovoju signature, zavisyashchie ot stadij razvitiya. *Klinicheskaya proteomika.* 2021; 18: 18.
 6. Braunridzh P, Bejnon R. Vazhnost' dajdzhesta: proteoliz i absolyutnaya kolichestvennaya ocenka v proteomike. *Metody.* 2011; 54: 351–60.
 7. Matthielsen L, Kalkunte S, Sharma S. Multiple pregnancy failures: an immunological paradigm. *Am J Reprod Immunol.* 2012; 67 (4): 334–40.
 8. Staun-Ram E, Goldman S, Gabarin D, Shalev E. Expression and importance of matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2 and -9) in human trophoblast invasion. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004; 2: 59.
 9. Moore CS, Crocker SJ. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *Am J Pathol.* 2012; 180: 12–16.
 10. Kizaki K, Ushizawa K, Takahashi T, Yamada O, Todoroki J, Sato T, et al. Gelatinase (MMP-2 and -9) expression profiles during gestation in the bovine endometrium. *Reprod Biol Endocrinol.* 2008; 6: 66.
 11. Seval Y, Akkoyunlu G, Demir R, Asar M. Distribution pattern of matrix metalloproteinase MMP-2 and MMP-9 and their inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) in the human decidua during early pregnancy. *Acta Histochem.* 2004; 5: 353–62.
 12. Diaz P, Solar P, Juica N, Oriuela P, Cardenas H, Christodoulides M, et al. Differential expression of extracellular matrix components in the Fallopian tubes throughout the menstrual cycle. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012; 10: 56.
 13. Zaga-Clavellina V, Garcia-Lopez G, Flores-Pliego A, Merchant-Larios H, Vadillo-Ortega F. In vitro secretion and activity profiles of matrix metalloproteinases MMP-9 and MMP-2 in human term extra-placental membranes after exposure to *Escherichia coli*. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011; 9: 13–15.
 14. Yusefzade J, Soltani-Zangbar MS, Hemmatzade M, Shomali N, Mahmudpur A, Heris DzhA, et al. Fetomaterinskaya immunnaya tolerantnost': vazhnejshie mekhanizmy tolerantnosti dlya uspešnoy beremennosti u cheloveka. *Immunolog. issledovaniya.* 2022; 51: 1108–25.
 15. Munos-Suano A, Gamilton AB, Betc AG. Dajte mne ubezshishche: immunnaya sistema vo vremya beremennosti. *Immunologicheskij obzor.* 2011; 241: 20–38.
 16. Parhizkar F, Motavalli-Hiavi R, Agebati-Maleki L, Parhizkar Purakbari, Kafil HS, i dr. Vliyanie novykh immunologicheskikh terapevticheskikh strategij na recidiviruyushchie vykidyschi i recidiviruyushchie neudachi implantatsii. *Immunologiya. Pis'ma.* 2021; 236: 20–30.
 17. Parhizkar F, Kiani A, Darzi S, Motavalli R, Dolama FN, Yusefzade Yu, i dr. Ocenka ekspressii CD39, CD73 i HIF-1 α , a takzhe rodstvennykh im mikroRNK v RVMS zhenshchin s privychnym nevynashivaniem beremennosti. *Dzh Reprod Immunol.* 2023; 156: 103820.
 18. Nin F, Lyu H, Lash GE. Rol' decidual'nykh makrofagov vo vremya normal'noj i patologicheskoy beremennosti. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 75: 298–309.
 19. Yutel M, Akdis M, Budak F, Ebisher-Kasaulta K, Vzhishch M, Blazer K, i dr. IL-10 i TGF- β vzaimodejstvuyut v oteve regulyatornykh T-kletok na slizistye allergeny pri normal'nom immunitete i specificheskoy immunoterapii. *Eur J Immunol.* 2003; 33: 1205–14.
 20. Herder K, Zirer A, Kenig V, Roden M, Meizinger K, Torand B. Transformiruyushchij faktor rosta β 1 i vznikovlenie diabeta 2 tipa: rezul'taty kogornogo issledovaniya MONICA/KORA, 1984–2002 gg. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1921–23.
 21. Chzhu Dzh, Song G, Chzhou S, Han T-L, Y S, Chen H, i dr. Narushenie regulyatsii metabolizma adenozina CD39/CD73 uvelichivaet citotoksichnost' decidual'nykh estestvennykh kletok-killerov: posledstviya dlya neob'yasnykh recidiviruyushchih samoproizvol'nykh abortov. *Front Immunol.* 2022; 13: 813218.
 22. Allan DSDzh, Rybalov B, Avong G, Zuniga-Pflyuker DzhK, Kopkov HD, Karlajl DzhR, dr. TGF- β vliyaet na razvitie i differencirovku subpopulyacij estestvennykh kletok-killerov cheloveka. *Eur J Immunol.* 2010; 40: 2289–95.
 23. Shalmin F, Mino G, Brushar M, Shevrio A, Vegrar F, Ishami A, i dr. Transkripcionnye faktory Stat3 i Gfi-1 kontroliruyut immunosuppressivnuyu aktivnost' Th17-kletok posredstvom regulyatsii ekspressii ektonukleotidazy. *Immunitet.* 2012; 36: 362–73.
 24. Shuler P Dzh, Shilling B, Harasimchuk M, Hoffmann TK, Dzhonson Dzh, Lang S, Uajtsajd TL. Fenotipicheskie i funktsional'nye harakteristiki subpopulyacij T-kletok CD4⁺ CD39⁺ FOXP3⁺ i CD4⁺ CD39⁺ FOXP3^{neg} u onkologicheskikh bol'nykh. *Eur J Immunol.* 2012; 42: 1876–85.
 25. Eltshig HK, Sitkovski MV, Robson SK. Purinergicheskaya signalizatsiya vo vremya vospaleniya. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2322–33.