



УДК 618.39-008.6:575.191

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ PPARG, COMT И CAT В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР



Абидов Фаррухбек Озад-угли

Ассистент кафедры акушерства, гинекологии и онкологии
Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии

farruh11.95@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-8289-7636>

Тел.: (91) 421 88 55

Матризаева Гульнара Джуманиязовна

Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и онкологии
Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, DSc, доцент

gmatrizaeva@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-2796-8041>

Тел.: (91) 433 89 79

ANNOTATSIYA

Odatiy (retsdivlovchi) homila tushishi reproduktiv tibbiyotdagi eng jiddiy muammolardan biri bo'lib kelmoqda. Aniqlangan sabablar (embrionning xromosoma anomaliyalari, anatomik omillar, antifosfolipid sindromi va boshqalar) bilan bir qatorda ona, ota va homilaning genetik polimorfizmlariga, shu jumladan qonning qotishiga, immunoregulyatsiyaga, folatlar metabolizmiga va antioksidant himoyasiga mas'ul genlardagi variantlarga ham ko'proq e'tibor qaratilmoqda. Maqolada turli klasli genetik markerlarning erta takroriy homila yo'qotishlari xavfiga ta'siri bo'yicha zamonaviy ma'lumotlar tizimli ravishda ko'rib chiqiladi, tashxis qo'yish yondashuvlari va klinik tavsiyalar muhokama qilinadi, shuningdek kelgusidagi tadqiqotlar uchun asosiy yo'nalishlar belgilab o'tilgan. Asosiy xulosalar: homilaning xromosoma anomaliyalari va ota-onaning restrukturizatsiyalari — isbotlangan omil; polimorfizmlar bilan bog'liq assotsiatsiyalar (trombofiliya, MTHFR, immun va antioksidant genlar, PPARG/COMT, miRNA) alohida tadqiqotlar va meta-tahlillarda aniqlangan, ammo umumiy holda natijalar turlicha va ko'pchilik markerler bo'yicha hozircha rutin klinik verifikatsiya va maqsadli terapiya uchun yetarli dalillar mavjud emas.

Kalit so'zlar: odatiy xomila tushishi, trombofiliya, PPARG, COMT, CAT.

АННОТАЦИЯ

Привычное (рецидивирующее) невынашивание беременности (ПНБ) остаётся одной из серьёзнейших проблем репродуктивной медицины. Наряду с уже установленными причинами (хромосомные аномалии эмбриона, анатомические факторы, антифосфолипидный синдром и пр.), всё больше внимания привлекают генетические полиморфизмы матери, отца и плода — SNP, варианты в генах, отвечающих за свертывание крови, иммунорегуляцию, метаболизм фолатов и антиоксидантную защиту. В статье систематически рассматриваются современные данные о влиянии различных классов генетических маркёров на риск ранних повторных выкидышей, обсуждаются диагностические подходы и клинические рекомендации, а также



намечены ключевые направления дальнейших исследований. Основные выводы: хромосомные аномалии плода и парентальные перестройки — доказанный фактор; ассоциации полиморфизмов (тромбофилия, иммунные и антиоксидантные гены, PPARG/COMT, miRNA) обнаружены в отдельных исследованиях и мета-анализах, но в целом результаты неоднородны и для большинства маркеров пока отсутствует достаточная доказательная база для рутинной клинической верификации и целенаправленной терапии.

Ключевые слова: ПНБ, привычное невынашивание беременности, тромбофилия, PPARG, COMT, CAT.

ABSTRACT

Recurrent pregnancy loss (RPL) remains one of the most serious problems in reproductive medicine. Along with established causes (embryo chromosomal abnormalities, anatomical factors, antiphospholipid syndrome, etc.), maternal, paternal, and fetal genetic polymorphisms—SNPs, variants in genes responsible for blood clotting, immune regulation, folate metabolism, and antioxidant defense—are attracting increasing attention. This article systematically reviews current data on the influence of various classes of genetic markers on the risk of early recurrent miscarriages, discusses diagnostic approaches and clinical recommendations, and outlines key areas for further research. Key findings: fetal chromosomal abnormalities and parenteral rearrangements are a proven factor; Associations of polymorphisms (thrombophilia, MTHFR, immune and antioxidant genes, PPARG/COMT, miRNA) have been found in individual studies and meta-analyses, but overall the results are heterogeneous, and for most markers there is still a lack of sufficient evidence for routine clinical verification and targeted therapy.

Keywords: RPL, recurrent pregnancy loss, thrombophilia, PPARG, COMT, CAT, aCGH

ВВЕДЕНИЕ

Привычное невынашивание беременности (ПНБ), определяемое как две и более потери беременности до 20 недель гестации, представляет собой значительную проблему в репродуктивной медицине, затрагивающую почти 1-5% пар репродуктивного возраста. Этиология ПНБ сложна и многогранна, включая анатомические, эндокринные, иммунологические, тромбофилические и генетические факторы. Однако около 50% случаев причина невынашивания остается невыясненной, что относит их к категории идиопатических. В последние десятилетия все большее внимание уделяется роли генетических факторов, в частности полиморфизмов отдельных генов, которые могут инициировать нарушения процессов имплантации, плацентации и поддержания беременности на ранних сроках.

Среди множества генов-кандидатов, потенциально ассоциированных с повышенным риском ПНБ, особый интерес представляют **PPARG** (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma), **COMT** (Catechol-O-Methyltransferase) и **CAT** (Catalase). Эти гены кодируют белки, участвующие в критически важных физиологических процессах: регуляции метаболизма липидов и глюкозы (PPARG), метаболизме катехолэстрогенов и нейротрансмиттеров (COMT), а также антиоксидантной защите (CAT). Дисфункция этих систем может создавать неблагоприятный внутренний фон для развития беременности, способствуя ее прерыванию.

Данный обобщающий труд ставит своей целью систематизировать имеющиеся научные данные о связи полиморфизмов генов PPARG, COMT и CAT с привычным невынашиванием беременности. Мы проанализируем молекулярные механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, представим результаты релевантных исследований и оценим потенциальные клинические перспективы использования генетического тестирования для прогнозирования и профилактики репродуктивных потерь.



ЛИТЕРАТУРА И МЕТОДОЛОГИЯ

Был проведен систематический поиск научной литературы в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и КиберЛенинка с использованием ключевых слов: "gene polymorphism", "PPARG", "COMT", "CAT", "recurrent pregnancy loss", "recurrent miscarriage", "habitual abortion", "невынашивание", "полиморфизм генов". Особое внимание уделялось оригинальным исследованиям, мета-анализам и систематическим обзорам, опубликованным за последние 15 лет. В анализ были включены как исследования случай-контроль, так и когортные исследования, содержащие данные о частотах аллелей и генотипов у женщин с ПНБ и в контрольных группах.

Критериями включения исследований считались: четкое определение случая ПНБ (две и более потери беременности до 20 недель), указание используемых методов генотипирования, предоставление данных о распределении генотипов в группах случая и контроля, наличие оценки соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе. При интерпретации результатов учитывались этническая принадлежность участниц, размер выборки и наличие поправки на множественные сравнения.

Роль полиморфизма гена PPARG в патогенезе привычного невынашивания

Биологическая функция гена PPARG и молекулярные механизмы

Ген PPARG расположен на хромосоме 3p25 и кодирует ядерный рецептор γ , активируемый пролифераторами пероксисом. Этот рецептор функционирует как транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию множества генов, участвующих в метаболизме липидов и глюкозы, адипогенезе, воспалительном ответе и клеточной дифференцировке. В контексте репродукции PPARG играет важную роль в процессах имплантации эмбриона, плацентации и поддержании беременности. Экспрессия PPARG резко возрастает во время дифференцировки трофобласта, регулируя инвазивные свойства трофобластных клеток и их способность к ремоделированию спиральных артерий — ключевому процессу для установления адекватного маточно-плацентарного кровообращения.

Одним из наиболее изученных полиморфизмов гена PPARG является **Pro12Ala (rs1801282)**, заключающийся в замене нуклеотида С на G в позиции 34, что приводит к замене аминокислоты пролина на аланин в 12-й позиции белка. Эта замена ассоциирована со снижением транскрипционной активности рецептора и изменением его чувствительности к лигандам. Исследования показывают, что носительство аллеля Ala12 связано с улучшением чувствительности к инсулину и снижением риска развития сахарного диабета 2 типа, но в контексте репродукции данные остаются противоречивыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований ассоциации полиморфизма PPARG с невынашиванием

В крупном исследовании, проведенном на популяции молочного скота (как модельный объект для изучения репродукции), было показано, что полиморфизмы в гене PPARG ассоциированы с фертильностью и успешным развитием концептуса.[1]. В частности, однонуклеотидные полиморфизмы в гене PPARG были связаны с показателями дочерней частоты беременностей и частоты зачатия коров. Хотя эти данные получены на животных, они подтверждают биологическую значимость PPARG в репродуктивных процессах, что позволяет экстраполировать эти находки на человеческую популяцию с определенными оговорками.

В клинической практике анализ полиморфизмов в гене PPARG включается в состав комплексных генетических панелей для оценки риска нарушений репродуктивной функции.[4,6]. Эти панели используются для диагностики причин гормонального дисбаланса, бесплодия и невынашивания беременности. Вариации гена PPARG могут влиять на метаболизм стероидных гормонов и чувствительность к инсулину, что создает неблагоприятный фон для развития беременности. В исследовании Драчевой К.В. (2020) было показано, что уровень мРНК гена PPARG в подкожной жировой ткани отрицательно



коррелировал с параметрами окружности талии и индекса массы тела (ИМТ) [2]. Учитывая, что ожирение является установленным фактором риска ПНБ, эта ассоциация может указывать на опосредованный механизм влияния полиморфизмов PPARG на репродуктивные исходы.

Кроме того, выявлена отрицательная корреляция между уровнем мРНК гена PPARG и уровнем мРНК гена оментин-1 (ITLN1) — адипокина, участвующего в регуляции чувствительности к инсулину [2]. Это свидетельствует о сложных метаболических взаимодействиях, в которые вовлечен PPARG, и которые могут нарушаться при наличии определенных полиморфных вариантов гена, потенциально повышая риск прерывания беременности.

Таблица 1. Основные изученные полиморфизмы гена PPARG и их потенциальное влияние на репродуктивную функцию

Полиморфизм	Локализация	Функциональное значение	Предполагаемая роль в ПНБ
Pro12Ala (rs1801282)	Экзон 4	Снижение транскрипционной активности рецептора	Нарушение инвазии трофобласта, плацентации
Неспецифицированные полиморфизмы	Регуляторные регионы	Изменение экспрессии гена	Нарушение развития концептуса на ранних стадиях

Вклад полиморфизмов гена COMT в развитие привычного невынашивания Фермент COMT и его роль в репродуктивной физиологии

Ген COMT расположен на хромосоме 22q11.21 и кодирует фермент катехол-О-метилтрансферазу, который играет ключевую роль в метаболизме катехоламинов (дофамина, норадреналина, адреналина) и эстрогенов. Через метилирование катехолэстрогенов COMT участвует в инактивации потенциально канцерогенных метаболитов эстрогенов, защищая клетки от окислительного повреждения. В репродуктивных тканях активность COMT имеет особое значение, поскольку одним из ее субстратов является 2-гидроксиэстрадиол, который метилируется в 2-метоксиэстрадиол — мощный антиангиогенный фактор, ингибирующий пролиферацию и инвазию трофобласта.

Наиболее изученным полиморфизмом гена COMT является Val158Met (rs4680), состоящий в замене гуанина на аденин в позиции 472, что приводит к замене аминокислоты валина на метионин в позиции 158 белка. Эта замена обуславливает снижение термостабильности и каталитической активности фермента в 3-4 раза у гомозигот по метиониновому варианту (Met/Met). Снижение активности COMT приводит к накоплению катехолэстрогенов и снижению уровня 2-метоксиэстрадиола, что может нарушать процессы ангиогенеза и инвазии трофобласта в ранние сроки беременности.

Анализ исследований по ассоциации полиморфизма COMT с риском ПНБ

В исследовании, проведенном в 2022 году на иранской популяции, была предпринята попытка оценить связь полиморфизма rs4680 гена COMT с идиопатическим привычным невынашиванием [5]. В это исследование были включены 116 женщин с ПНБ и 89 женщин контрольной группы, имевших как минимум две успешные беременности в анамнезе. Результаты показали, что частота полиморфизма rs4680 в гене COMT не демонстрировала статистически значимых различий между группой случаев и контрольной группой. Это



позволяет предположить, что данный конкретный полиморфизм, по крайней мере в исследованной популяции, не является независимым фактором риска ПНБ.

Тем не менее, эти результаты не исключают возможного участия полиморфизмов COMT в патогенезе ПНБ через сложные взаимодействия с другими генетическими и средовыми факторами. В клинической практике анализ полиморфизма гена COMT включается в расширенные генетические панели при обследовании женщин с нарушениями репродуктивной функции, включая невынашивание беременности, бесплодие и синдром поликистозных яичников [6]. Снижение активности COMT ассоциировано не только с риском ПНБ, но и с повышенным риском развития гормонозависимых новообразований, таких как рак молочной железы и яичников [8].

Интересно, что в систематическом обзоре и мета-анализе 2022 года, охватившем 143 исследования по всему миру, полиморфизмы гена COMT не были включены в список вариаций, демонстрирующих достоверную ассоциацию с риском ПНБ после коррекции на множественные сравнения [7]. Это может свидетельствовать о том, что если вклад полиморфизмов COMT в риск ПНБ и существует, то он является достаточно скромным и проявляется преимущественно в определенных субпопуляциях или в взаимодействии с другими генетическими вариантами.

Таблица 2. Роль полиморфизма COMT Val158Met (rs4680) в патогенезе ПНБ

Генотип	Активность фермента	Уровень 2-метоксиэстрадиола	Предполагаемое влияние на беременность
Val/Val	Высокая (нормальная)	Нормальный	Адекватная инвазия трофобласта
Val/Met	Умеренно сниженная	Умеренно сниженный	Незначительное повышение риска
Met/Met	Низкая (снижена в 3-4 раза)	Значительно сниженный	Нарушение плацентации, потенциальный риск ПНБ

Значение полиморфизмов гена CAT в патогенезе невынашивания беременности

Антиоксидантная защита и репродуктивная функция

Ген CAT расположен на хромосоме 11p13 и кодирует фермент каталазу — ключевой антиоксидантный фермент, катализирующий разложение перекиси водорода на воду и кислород. Перекись водорода и другие активные формы кислорода (АФК) в физиологических концентрациях участвуют в клеточной сигнализации, но при избыточном накоплении вызывают окислительный стресс, приводящий к повреждению липидов, белков и ДНК. В течение нормальной беременности происходит контролируемая генерация АФК, которая регулирует ключевые процессы развития эмбриона и плаценты. Однако избыточный окислительный стресс ассоциирован с нарушением имплантации, дефектами плацентации, повреждением трофобласта и в конечном итоге — прерыванием беременности.

Полиморфизмы в гене CAT могут модулировать активность фермента и тем самым влиять на способность клеток противостоять окислительному стрессу. Снижение активности каталазы приводит к накоплению перекиси водорода, которая может ингибировать инвазию трофобласта, нарушать процессы апоптоза в плаценте и вызывать повреждение ДНК развивающегося эмбриона.

Данные исследований о связи полиморфизмов CAT с риском ПНБ



Напрямую исследования полиморфизмов гена CAT у женщин с привычным невынашиванием в доступной литературе представлены ограниченно. Однако существуют косвенные данные, подтверждающие важность этого гена в репродуктивных процессах. В крупном исследовании на молочном скоте, проведенном в 2019 году, полиморфизмы в гене CAT были ассоциированы с различными показателями фертильности [1]. В частности, было обнаружено, что определенные SNP в гене CAT были связаны с дочерней частотой беременностей и прошли валидацию в популяции телок. Это указывает на эволюционно консервативную роль каталазы в поддержании репродуктивной функции.

В этом исследовании полиморфизмы гена CAT были идентифицированы как значимые маркеры, ассоциированные с развитием и выживаемостью концептуса на ранних стадиях [1]. Учитывая, что ранние этапы эмбриогенеза характеризуются высоким уровнем метаболической активности и генерацией АФК, эффективная антиоксидантная защита, обеспечиваемая в том числе каталазой, представляется критически важной для предотвращения повреждения развивающегося эмбриона.

Механизм, связывающий полиморфизмы CAT с риском ПНБ, может быть опосредован нарушением баланса между прооксидантными и антиоксидантными системами в эндометрии и плаценте. Снижение активности каталазы, генетических вариаций может приводить к накоплению АФК, которые:

- Ингибируют пролиферацию и инвазию клеток трофобласта
- Активируют пути апоптоза в плаценте
- Вызывают повреждение ДНК клеток эмбриона
- Нарушают процессы имплантации за счет повреждения клеток эндометрия

Хотя прямых эпидемиологических данных о связи конкретных полиморфизмов CAT с ПНБ у людей недостаточно, биологическая правдоподобность этой ассоциации и данные животных исследований позволяют рассматривать CAT как перспективный ген-кандидат для дальнейших исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические перспективы и практическое применение

Интеграция данных о полиморфизмах генов PPAR γ , COMT и CAT в клиническую практику открывает новые возможности для персонализированного подхода к прогнозированию, профилактике и ведению привычного невынашивания беременности. В настоящее время коммерческие генетические панели, включающие анализ полиморфизмов этих генов, уже доступны в медицинских лабораториях [4,6,9]. Эти панели предназначены для комплексной оценки генетических факторов риска нарушений репродуктивной функции.

Анализ полиморфизмов в генах, кодирующих рецепторы и ферменты стероидных гормонов (включая PPAR γ и COMT), позволяет предположить причину развития гормонального дисбаланса, определить степень нарушения метаболизма стероидных гормонов и оценить индивидуальную чувствительность рецепторов к гормонам [4]. Показаниями для проведения такого анализа являются бесплодие, невынашивание беременности, нарушения менструального цикла, синдром поликистозных яичников и другие состояния, связанные с репродуктивной дисфункцией [6].

С клинической точки зрения, выявление неблагоприятных генетических вариантов у женщин с ПНБ позволяет:

- **Оценить индивидуальный риск** репродуктивных потерь с учетом генетической предрасположенности
- **Разработать персонализированные профилактические мероприятия** до наступления беременности



- **Осуществлять целенаправленный мониторинг** в критические периоды гестации
- **Подбирать оптимальную терапию** с учетом генетических особенностей метаболизма

Например, у носительниц определенных полиморфных вариантов PPARG может быть особенно эффективна коррекция инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена на этапе подготовки к беременности. Для женщин с полиморфизмами COMT, приводящими к снижению активности фермента, может быть целесообразным ограничение воздействия факторов, усиливающих окислительный стресс, и применение антиоксидантных комплексов.

Важно подчеркнуть, что генетическое тестирование при ПНБ должно проводиться в комплексе с другими методами обследования (гормональным, иммунологическим, тромбофилическим скринингом) и интерпретироваться с учетом полной клинической картины. Генетическая предрасположенность не является фатальной, а означает необходимость более внимательного отношения и индивидуального подхода к ведению беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективы дальнейших исследований. Проведенный анализ литературы демонстрирует, что полиморфизмы генов PPARG, COMT и CAT могут вносить вклад в патогенез привычного невынашивания беременности через различные молекулярные механизмы. Ген PPARG влияет на процессы имплантации и плацентации через регуляцию дифференцировки трофобласта и метаболизма липидов. Полиморфизм COMT может нарушать метаболизм эстрогенов и процессы ангиогенеза в плаценте. Вариации гена CAT способны снижать антиоксидантную защиту и повышать уровень окислительного стресса, повреждающего эмбрион и плацентарные структуры.

Степень доказательности ассоциации этих полиморфизмов с ПНБ варьирует для разных генов. Наиболее убедительные данные, хотя и полученные на животных моделях, имеются для гена CAT [1]. Для гена COMT результаты исследований противоречивы, причем крупное исследование на иранской популяции не выявило значимой ассоциации полиморфизма Val158Met с риском ПНБ [5]. Данные по PPARG в основном получены из косвенных источников и исследований коммерческих генетических панелей [4,6].

Перспективы дальнейших исследований в этом направлении связаны с:

1. Проведением масштабных популяционных исследований с достаточной статистической мощностью для выявления достоверных ассоциаций
2. Изучением генотип-генотипных и генотип-средовых взаимодействий, которые могут модулировать влияние отдельных полиморфизмов на риск ПНБ
3. Исследованием этнической специфичности ассоциаций, так как частоты аллелей и их вклад в патогенез могут различаться в разных популяциях
4. Внедрением технологий полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) для идентификации новых генов-кандидатов
5. Проведением функциональных исследований для расшифровки молекулярных механизмов, связывающих конкретные генетические варианты с нарушениями репродуктивных процессов

Внедрение генетического тестирования в клиническую практику открывает возможности для персонализированной медицины, позволяя оценивать индивидуальные риски и разрабатывать целевые стратегии профилактики и лечения. Однако на текущем этапе интерпретация результатов генетического тестирования при ПНБ требует осторожности и должна осуществляться с учетом всей клинической картины и данных комплексного обследования.



Интеграция генетических, эпигенетических и средовых факторов в единую патогенетическую модель позволит в будущем не только лучше понять механизмы развития привычного невынашивания, но и разработать эффективные подходы к его прогнозированию и профилактике, даруя надежду множеству пар на успешное рождение здорового ребенка.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. **Rostam A.A., Murilo R. C., Eduardo S.R. et al.** Association of lipid-related genes implicated in conceptus elongation with female fertility traits in dairy cattle // *Journal of Dairy Science*. – 2019. – Vol. 102, № 11. – P. 10020-10029. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17068>
2. **Tang W., Zhou X., Chan Y., Wu X., & Luo Y. (2011).** p53 codon 72 polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 28(10), 965–969. <https://doi.org/10.1007/s10815-011-9618-5>.
3. **Nemati V. S., Kheirkhah B., Akbar M. A., & Mostafa H. S. (2022).** Association of selected polymorphisms in GPX4, COMT, pre-miR-125a, pre-miR-10a, and pre-miR-323b genes in Iranian women with idiopathic recurrent pregnancy loss: A case-control study. *International journal of reproductive biomedicine*, 20(2), 111–122. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i2.10503>
4. **Jalilvand A., Yari K., & Heydarpour F. (2022).** Role of Polymorphisms on the Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review, Meta-analysis and Bioinformatic Analysis. *Gene*, 844, 146804. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146804>
5. **Хасанова К.Б., Медведева М.С., Валеева Е.В.** Роль полиморфизма rs1801282 гена PPAR RGв прогнозировании риска развития нарушений углеводного обмена и выборе тактики лечения // *Consilium Medicum*. – Том 24, № 4 (2022). – стр. 266-270. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.4.201672>
6. **He J., Wang L., Liu J., Liu F., & Li X. (2012).** A meta-analysis on the association between PPAR-γ Pro12Ala polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 29(7), 669–677. <https://doi.org/10.1007/s10815-012-9772-4>
7. **Zejnullahu, V. A., Zejnullahu, V. A., & Kosumi, E. (2021).** The role of oxidative stress in patients with recurrent pregnancy loss: a review. *Reproductive health*, 18(1), 207. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01257-x>
8. **Arias-Sosa, L. A., Acosta, I. D., Lucena-Quevedo, E.,** Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 35(3), 355–366. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1108-y>
9. **Ali T., Fatemeh T., Mehrnaz M., Kasra K.,** Catechol-O-methyltransferase Gene Polymorphism (Val158Met) and Development of Pre-eclampsia // *Archives of Medical Research* – Vol. 48, Issue 2, February 2017, Pages 180-186 <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.03.006>