

УДК 575.164

РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Мараховская Т. А.

*Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия
E-mail: tmarakhovskaya@mail.ru*

Данный обзор литературы посвящен участию факторов роста в развитии и течении беременности. В статье рассмотрены молекулярно-генетические характеристики факторов роста, их участие в пролиферации и ангиогенезе, роль в имплантации и плацентации. Уже на стадии четырех бластомеров у эмбриона отмечается синтез белков факторов роста. Так как продукты генов взаимосвязаны в метаболических путях, изменение их функционирования может запускать процессы апоптоза и, как следствие, нарушение функционирования синцитиотрофобласта, что может привести к недостаточной инвазии трофобласта и потере беременности. Баланс между процессами апоптоза и пролиферации имеет решающее значение для поддержания беременности, и нарушение их регуляции может привести к ее потере в первом триместре. Показана связь однонуклеотидных полиморфизмов генов факторов роста и их экспрессии с нарушением течения беременности на основе анализа отечественных, зарубежных исследований и собственных данных. Данные об ассоциации полиморфизмов генов факторов роста противоречивы, их влияние на механизмы регуляции клеточного цикла до конца не ясно, что свидетельствует об актуальности дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: гены факторов роста, ангиогенез, апоптоз, невынашивание беременности, фетоплацентарный комплекс, полиморфизм генов.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФАКТОРОВ РОСТА

Факторы роста – белковые молекулы, регулирующие пролиферацию и дифференцировку клеток. В отличие от гормонов факторы роста, как правило, продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях, и обладают эндокринным, паракринным и аутокринным действием [1]. Система факторов роста включает несколько компонентов: белки факторов роста, специфические клеточные рецепторы и связывающие белки, регулирующие количество факторов роста, действующие на клетки-мишени [2].

Первое вещество, названное фактором роста, было открыто биологами Стэнли Коэном и Ритой Леви-Монтальчини в 1952 году. После пересадки дополнительной конечности эмбриону цыпленка, они обнаружили, что у эмбриона появляются дополнительные нервные окончания вокруг трансплантата. Затем они пересадили тому же эмбриону клетки опухоли мыши, и чувствительные нервные окончания появились уже в опухоли. Экстракт, выделенный из опухоли, и был назван фактором роста: NGF (nerve growth factor) [3]. Затем последовала череда открытий других ростовых факторов: основной фактор роста фибробластов (Ю. Шинг и М. Клагсбрюн (1984)), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (Н. Феррара (1989)) и другие факторы, участвующие в ангиогенезе [4].

Часто исследователи используют термин «факторы роста» как синоним термина «цитокины». В частности, интерлейкины также относят к факторам роста, ориентированным на клетки кроветворного/иммунного происхождения [5]. У Кетлинского С. А. и Симбирцева А. С. в классификации цитокинов факторы роста выделены в отдельные семейства (таблица 1).

Таблица 1
Функциональная классификация семейств факторов роста [6]

Семейства факторов роста	Факторы роста	Функции
Факторы роста гемопоэтических клеток	Фактор роста стволовых клеток (kit-ligand, steel factor), Flt3 ligand, IL3, GMCSF, GSCF, MSC, IL7, IL11, эритропоэтин, тромбопоэтин	Стимуляция пролиферации и дифференцировки клеток-предшественниц кроветворения, регуляция кроветворения
Семейство интерлейкина 1 и фактора роста фибробластов	IL1A, IL1B, рецепторный антагонист IL1, IL18, фактор роста фибробластов	Провоспалительное действие, активация специфического иммунитета
Суперсемейство факторов роста нервов, тромбоцитарного ростового фактора и трансформирующих ростовых факторов	Семейство факторов роста нервов (NGF), мозговой нейротрофический фактор Факторы роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) Семейство TGF: TGFB, аквитины, ингибины, костные морфогенетические белки	Регуляция воспаления, ангиогенеза, функционирования нейронов, эмбрионального развития и регенерации тканей
Семейство эпидермального ростового фактора	EGF, TGFA, гепарин-связывающий белок эпидермального фактора роста (HB-EGF), рецептор ацетилхолина, индуцирующий активность (ARIA), глиальный фактор роста (GGF), Амфирегулин (AR), Эпирегулин (EPR), Бетацеллюлин (BTC), Нейррегулин-1 -4 (NRG1 -4)	Стимуляция пролиферации различных типов клеток
Семейство инсулиноподобных ростовых факторов	IGF1, IGF2	Стимуляция пролиферации различных типов клеток

Белки семейства факторов роста фибробластов («плюрипотентные» факторы роста) синтезируются главным образом эндотелиальными клетками и эпителиальными клетками [7]. Семейство включает 22 белковых молекулы FGF. Они обнаруживаются во внеклеточном матриксе, в цитоплазме, в ядре клетки [8]. Во время эмбриогенеза они отвечают за правильный ангиогенез, формирование нейрулы и развитие нервной системы, цефализацию, развитие конечностей, а в зрелых тканях – их регенерацию [9, 10]. Любое отклонение от нормы в работе белка фактора роста фибробластов может привести к ряду дефектов в развитии. Мутации в генах FGF и их рецепторов могут обуславливать различные аномалии: синдактилию, брахидактилию, сращение или искривление длинных костей и др. Так, за ахондроплазию ответственны мутации в гене *FGFR3* – замена аргинина на глицин в положении 380 (*R380G*), которая входит в состав трансмембранного домена этого белка. Другой высокомутабельный сайт в положении 250 аминокислотной последовательности вовлечен в проявление синдрома Мюнке, мутации в других сайтах этого гена вызывают танатофорную дисплазию [11]. Мутантные мыши, дефицитные по гену *FGFR1*, умирают во время позднего эмбриогенеза и имеют дефекты в закрытии нервной трубки [12].

Инсулиноподобные факторы роста (IGF1 и IGF2, соматомедин С и соматомедин А соответственно) названы так из-за своей схожести в строении с инсулином. Зрелый белок IGF1 имеет α и β -цепи, гомологичные таковым инсулина. В отличие от инсулина они подвергаются протеолитическому расщеплению, имеют в составе дополнительный короткий компонент D, который отсутствует в молекуле инсулина, содержат С-концевой Е-пептид, который отщепляется в аппарате Гольджи в процессе секреции. IGF1, IGF2, инсулин (INS), их рецепторы (IGF1R, IGF2R, IR) и шесть связывающих белков (IGFBP1–6) выделяют как ключевые регуляторные факторы пре- и постнатального роста [13, 14]. В зависимости от рецептора, с которым связывается инсулиноподобный фактор роста, в клетке запускаются различные механизмы: митогенные эффекты опосредованы связыванием IGF с его рецептором IGFR1 [15] и связыванием IGF-2 с IR-A изоформой, а связывание с IR-B изоформой опосредует метаболические эффекты. *In vitro* IGF1 и IGF2 защищают многие типы клеток от различных проапоптотических стимулов. В экспериментах *in vivo* сниженная экспрессия IGF1 и IGF2 ассоциируется с активацией апоптоза [16]. Концентрация IGF1 в I–II триместрах имеет прямую корреляцию с массой плода. Более высокие концентрации белка соответствуют большей массе плода [17]. Эксперименты с выключением гена *IGF* на мышях и других зверях показывают, что в 3-м триместре (когда ключевую роль в росте плода играет поставка нутриентов от матери к плоду) IGF1 становится одним из главных регуляторов его роста [10]. Показано, что IGF1 участвует в развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии. В норме беременность сопровождается повышением концентрации IGF1, в то время как у пациенток, беременность которых осложнена синдромом задержки развития плода или преэклампсией, отмечаются сниженные концентрации IGF1 по сравнению с физиологической беременностью [18, 19]. Гены *IGF1* и *IGF2* локализируются на хромосомах 12q23.2 и 11p15.5 соответственно.

Белки семейства эпидермального фактора роста индуцируют миграцию клеток и экспрессию генов, участвующих в таких процессах, как имплантация бластоцисты, миграция и пролиферация эпителиальных клеток, заживление ран, костная реабсорбция, атеросклероз, рост опухоли [7, 20]. Характеристика некоторых генов этого семейства представлена в таблице 2 [21].

Таблица 2

Локализация генов семейства эпидермального фактора роста

Ген	Место синтеза белков	Локализация в хромосоме
<i>EGF</i>	Тромбоциты (костный мозг)	4q25
<i>HB-EGF</i>	Макрофаги, моноциты, Т-лимфоциты, гладкие мышцы и эндотелиальные клетки	5q23
<i>TGFA</i>	Макрофаги, клетки сосудов гладких мышц	2q13
<i>BTC</i>	Макрофаги, клетки сосудов гладких мышц	4q13–21
<i>AREG</i>	Активированные моноциты человека	4q13–21
<i>EPR</i>	Макрофаги периферической крови, клетки сосудов гладких мышц	4q13.3

EGF – мощный митогенетический фактор. Показано, что EGF регулирует имплантацию, рост и дифференцировку плаценты. При изучении *in vitro* влияния EGF непосредственно на культуру клеток плаценты человека было доказано, что он ускоряет дифференцировку и пролиферацию трофобласта, тормозя его апоптоз [10]. Он также играет роль в регуляции синтеза различных веществ, специфических для беременности, таких как простагландин 2, бета-хорионический гонадотропин человека, плацентарный лактоген человека и прогестерон. Снижение функциональной активности его рецептора, EGFR, связывают с замедлением роста эмбриона как у мышей, так и у человека. EGF на 40 % гомологичен последовательности TGFA и конкурирует с ним за связывание с рецептором EGFR. Путь TGFA – EGFR, как и EGF – EGFR, является активным в плаценте [22].

TGFB – мультифункциональный цитокин, который совместно с его рецептором продуцирует практически каждая клетка в организме. Во время беременности TGFB продуцируется главным образом клетками трофобласта и вовлечен в их инвазию, пролиферацию и дифференцировку, способствует процессам репарации ран и непосредственно стимулирует ангиогенез. Вместе с тем он подавляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Подавление гемопоэза, синтеза провоспалительных цитокинов, ответ лимфоцитов на интерлейкины-2,4,7, формирование цитотоксических NK-клеток и Т-клеток оказывает ингибирующие эффекты на иммунную систему [6, 23]. Продукт гена *TGFB* имеет три изоформы – TGFB1, TGFB2, TGFB3, гены которых расположены на хромосоме 19q13.1 для *TGFB1*, 1q41 для *TGFB2* и 14q24 для *TGFB3*. Полипептиды образуют высоко гомологичную группу соединений, где зрелые формы TGFB1 и TGFB2 характеризуются 71,4 % соответствием в их

аминокислотных последовательностях, в то время как TGFB3 с TGFB1 и TGFB2 – 76 % и 80 % соответственно [24]. Основной изоформой, секретируемой клетками иммунной системы, является TGFB1. Показано, что TGFB1 индуцирует апоптоз эпителиальных, эндотелиальных, гематопоэтических клеток как через p53-зависимые, так и через p53-независимые механизмы [25]. Одновременно TGFB1 также индуцирует экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста [26, 27].

Семейство регуляторов ангиогенеза VEGF представлено несколькими гликопротеинами (VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD) и плацентарным фактором роста (PGF) [28, 29]. Ген *VEGFA* расположен на *bp21.1*. Пептид представлен несколькими изоформами: VEGFA₁₂₁, VEGFA₁₆₅ (представлена преимущественно), VEGFA₁₈₉, VEGFA₂₀₆ (встречается реже всего). VEGFA₁₂₁ существует в растворимой форме. Значительная часть VEGFA₁₆₅ остается в связанном состоянии на клеточной поверхности или во внеклеточном матриксе, VEGFA₁₈₉ и VEGFA₂₀₆ практически полностью находятся в связанном состоянии [9]. Продуцируется VEGFA практически во всех тканях и является одним из главных регуляторов ангиогенеза, осуществляет увеличение проницаемости сосудов и пролиферацию эндотелиальных клеток [30, 31].

VEGFB локализован на 11 хромосоме (11q13.1). В отличие от *VEGFA* экспрессируется на ранних стадиях эмбрионального развития. Продукт гена представлен двумя изоформами VEGFB₁₆₇ и VEGFB₁₈₆. Локализуется в основном в миоцитах скелетной мускулатуры и кардиомиоцитах [9]. VEGFC также увеличивает проницаемость сосудов, стимулирует миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, лимфоангиогенез [9, 29]. *VEGFC* расположен на 4q34.3, изоформы отсутствуют. VEGFD (*Xp22.2*) гомологичен на 48 % VEGFC по последовательности аминокислот. Экспрессируется в основном в скелетных мышцах, сердце, легких, кишечнике [9]. Индуцирует лимфоангиогенез [29].

Выделяют несколько групп рецепторов белков семейства VEGF: VEGFR1 (продукт гена *FLT1*), VEGFR2 (KDR), VEGFR3 (продукт гена *FLT4*), нейропилины -1, -2 [32, 33]. Рецепторы VEGFR1 экспрессируются практически только в клетках эндотелия кровеносных сосудов, VEGFR3 во взрослом организме преимущественно обнаруживается в эндотелии лимфатических сосудов [32].

Одним из активаторов VEGF является гипоксия. Имплантация эмбриона и развитие беременности на ранних сроках происходят в условиях недостатка кислорода (2-3% O₂) [31]. Гипоксия-индуцируемый фактор HIF-1A необходим для активации транскрипции *VEGF* в ответ на гипоксию [34, 35]. В результате VEGF вызывает NO-зависимую вазодилатацию через взаимодействие со своими рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2, что приводит к активации протеиназы B (Akt). Akt фосфорилирует эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) [36, 37]. Под влиянием этого фермента происходит окисление L-аргинина с выделением NO [38]. Во время беременности он влияет на имплантацию, децидуализацию, регуляцию кровотока в плаценте. В оптимальной концентрации NO стимулирует процессы внутриутробного развития; в то же время его дефицит приводит к остановке развития эмбриона, а избыток вызывает дегенерацию зародыша [39, 40]. VEGF

стимулирует мобилизацию кальция из внутриклеточных депо, который, в свою очередь, усиливает активность Са-зависимой NO-синтазы [41].

Цитогенетическая локализация *PGF* 14q24.3. Белок представлен четырьмя изоформами: *PGF1*, *PGF2*, *PGF3*, *PGF4* и структурно имеет гомологию с *VEGFA*. Синтезируется главным образом в плаценте, сердце, легких, щитовидной железе, жировой ткани [42]. Принимает непосредственное участие в ангиогенезе [43]. Однако по сравнению с *VEGF* его роль в образовании новых сосудов менее понятна. Отсутствие плацентарного фактора у трансгенных мышей не ведет к нарушению ангиогенеза во время эмбрионального и постнатального развития, но нарушает ангиогенез при различных патологических условиях. *PlGF* может синергично усиливать *VEGF*-индуцированный ангиогенез и проницаемость сосудов [44]. В литературе отсутствуют данные, доказывающие вовлеченность *PGF* в патогенез ранних выкидышей, в то же время дефицит данного фактора ассоциируется с формированием перинатальной патологии, манифестирующей во второй половине гестации [44]. У женщин с синдромом задержки развития плода уровень *PGF* ниже во всех триместрах гестации по сравнению с таковым у беременных контрольной группы [45].

УЧАСТИЕ ФАКТОРОВ РОСТА В ПРОЛИФЕРАЦИИ: НЕКОТОРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Факторы роста играют важную роль в пресинтетической стадии интерфазы митоза, осуществляя переход в синтетическую, или переводят клетку в стадию *G0*. *IGF*, *EGF*, *VEGF*, *PDGF*, *CSF*, *FGF*, *IL1* стимулируют рост клетки и ее деление. *TGF β* и *TNFA* выступают и как стимуляторы, и как ингибиторы роста [46–50].

Семейство рецепторов *EGF* включает *EGFR*, *HER2*, *HER3* и *HER4*. Эти рецепторы обладают протеинкиназной активностью, локализованы на клеточной мембране и стимулируются многочисленными лигандами – *EGF*, бета-целлюллин (*BTC*), *TGFA*, а также нейроглининами (*NRG*). *EGF* имеет возможность активировать *EGFR*, *HER2* и *HER3*; *TGFA* активирует только *HER3*; *NRG1-4* может связывать *HER3* и *HER4*; *BTC* активирует *EGFR* и *HER4* [51]. Это событие приводит к активации протеинкиназы и фосфорилированию тирозиновых остатков. Сайты фосфорилирования семейства рецепторов *EGF* служат местами стыковки для различных белков, которые участвуют в регуляции и последующей активации различных внутриклеточных сигнальных каскадов *PI3K/Akt*, *c-Src* и *MAPK*-пути [52]. Путь *PI3K/Akt*, активируемый комплексом *EGF-EGFR*, приводит к транскрипции *c-Myc* и *cyclin D1*, которые способствуют росту и пролиферации клеток, и может ингибироваться *NDRG1*.

К семейству тирозинкиназ также относятся рецепторы других факторов роста, включая тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эпидермиса и плацентарный фактор роста [51].

Для инсулиноподобного фактора роста показано, что в физиологических концентрациях *in vitro* *IGF1* и *IGFII* защищают многие типы клеток от различных проапоптотических стимулов. В экспериментах *in vivo* сниженная экспрессия этих

генов ассоциировалась с активацией апоптоза [16]. В клетке IGF активизирует пути, ведущие к стимуляции пролиферации, клеточной подвижности путем связывания с субъединицами IGF1R. Они включают путь с вовлечением митоген-активируемой протеинкиназы через последовательную активацию Ras, Raf, MEK и ERK. Это приводит к увеличению экспрессии циклина D и прохождению через точку рестрикции [47, 53]. Передачу сигналов через MAPK осуществляют также TGFB, VEGF [54, 55]. Фосфатидилинозитол-3-киназный путь, опосредованный взаимодействием киназ PI3-K, PDK, Akt, также приводит к успешному делению клетки [47, 48].

Morrish с коллегами была показана отрицательная регуляция дифференциации клеток трофобласта через TGFB1 сигнализацию [56]. TGFB ингибирует активность обоих комплексов циклин D-Cdk4/6 и циклин E/Cdk2 [57]. Добавление TGFB1 к культуре клеток цитотрофобласта, стимулированных к дифференцировке в присутствии EGF, приводило к уменьшению их синцитиализационного потенциала наряду с уменьшением секреции hCG и плацентарного лактогена [56]. Каждый член семейства TGFB связывается с рецепторами типа I или II, что приводит к их автофосфорилированию и последующей активации smads (R-smad: smad2 и smad3; co-smad: smad4). Фосфорилированные R-smads связываются с белком smad4, входят в ядро и активируют транскрипцию генов, тормозящих процессы инвазии клеток [58]. На линии HTR-8 / SVneo клеток трофобласта было показано, что TGFB через smad2 снижает уровень клеточной адгезии молекулы VE-кадгерина и препятствует их инвазии [59]. Подавление сигналов TGFB приводит к повышенной активности циклина E-CDK2, а затем к более высоким уровням циклина E [49]. Ferrari с коллегами показали, что апоптотическая активность TGFB1 на эндотелиальных клетках контролируется FGF2 и VEGFA. VEGFA защищает эндотелиальные клетки от апоптоза через активацию p38^{MAPK} без участия TGFB1. Стимуляция апоптоза, опосредованного TGFB1, также требует активации пути p38^{MAPK} → VEGF/ VEGFR1, что осуществляется за счет усиления экспрессии VEGFA и FGF2. Снижение экспрессии VEGFR1 способствует выживанию, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток [60].

Для развития плода рецептор фактора роста эндотелия сосудов VEGFR2, имеет решающее значение, поскольку его инактивация приводит к ранней эмбриональной смертности у мышей [61]. VEGFR2 играет важную роль не только в дифференцировке, пролиферации и проницаемости эндотелия сосудов, как было упомянуто выше, но также и в других не менее важных аспектах, таких как выживание и миграция эндотелиоцитов. Это осуществляется через дополнительный путь Akt / phosphoinositide 3 kinase (PI3K), который может индуцироваться VEGF через белковую тирозинкиназу AXL [62].

РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Уже на стадии 4-х бластомеров показано наличие TGFA и внутриклеточного домена к рецептору EGF. Эндометриальный TGFA играет определенную роль в подготовке эмбриона и/или эндометрия к имплантации путем прямого контакта

трансмембранной формы TGFA на клетках эндометрия и рецептором эпидермального фактора роста эмбриона или эндометриальных клеток [63]. На стадии 8- и 14-ти клеток обнаружены внутри- и внеклеточные домены к рецептору EGF, IGF1 и IGF1R [64]. Клетками бластоцисты секретируется TGFB1 [6]. Протеины инсулиноподобных факторов роста играют роль в процессе имплантации, в моделировании сосудистых реакций, регулировании роста миометрия. IGF1 продуцируется плацентой и регулирует переход питательных субстратов через плаценту к плоду и таким путем обеспечивает рост и развитие плода [65], в эпителии матки экспрессируются IGF1 и IGF2 [66]. Децидуальные стромальные клетки и NK-клетки продуцируют цитокины CSF1 и TGFB, необходимые для роста и развития трофобласта, пролиферации и дифференцировке [65].

Ремоделирование спиральных артерий имеет решающее значение для нормального роста и развития плода. В начале первого триместра в плаценте кровообращение и окислительный стресс как таковые отсутствуют [67]. Первые признаки плацентарного ангиогенеза наблюдаются на 3 неделе беременности. В первые недели беременности клетками цитотрофобласта интенсивно экспрессируется хорионический гонадотропин, положительно влияющий на ангиогенез и экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов [68], стимулирующий дифференциацию трофобласта. На 11 неделе беременности уровень его экспрессии падает, оставаясь стабильным до 34 недель беременности [65, 69]. Между 8 и 12 неделями беременности цитотрофобластические пробки, образованные эндovasкулярным цитотрофобластом, высвобождаются, способствуя перфузии клеток трофобласта материнской кровью [70, 71]. К концу первого триместра в плаценте отмечаются максимальные значения уровни TGFB, EGF, FGF и IGF, которые снижались ко второму триместру [72]. Это совпадает с резким усилением окислительного стресса. Примерно с 9-ой по 23-ю недели беременности происходит расширение капиллярного слоя плода путем ветвления [70, 71]. Этот период характеризуется высокой экспрессией VEGF и умеренной PGF. С 25-й недели до конца беременности происходит резкое снижение концентрации VEGF [42, 73]. Ангиогенез продолжается до срока созревания кровеносных сосудов и развития более сложной сосудистой сети для облегчения экспоненциального роста плода [67]. В ходе беременности наблюдается рост метаболических потребностей у плода, как следствие наблюдается увеличение активности митохондрий в клетках плаценты и активности митохондриальных ферментов. Это способствует усилению работы активных форм кислорода и увеличению окислительного стресса [74]. Концентрация PlGF возрастает в 4 раза от конца первого к концу второго триместра физиологически протекающей беременности [44] и после 25-ой недели и наблюдается медленное снижение экспрессии этого гена [73]. Таким образом, факторы роста вносят вклад в развитие и протекание беременности на всех ее этапах и являются одними из основополагающих участников процессов формирования фетоплацентарного комплекса. Изменения в функционировании белкового продукта генов факторов роста может привести к нарушению нормального течения беременности.

АССОЦИАЦИЯ ФАКТОРОВ РОСТА С НАРУШЕНИЕМ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

TGFB и VEGF играют ключевую роль в регуляции имплантации и плацентации. TGFB1 индуцирует экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста [26, 27]. Показано, что TGFB1 и VEGFA активируют синтез и регулируют активность матриксных металлопротеиназ [37, 75]. Так как продукты генов взаимосвязаны в метаболических путях, изменение их функционирования может запускать процессы апоптоза, и, как следствие, нарушение функционирования синцитиотрофобласта, что может привести к недостаточной инвазии трофобласта и потери беременности. Баланс между процессами апоптоза и пролиферации имеют решающее значение для поддержания беременности, и нарушение их регуляции может привести к ее потере в первом триместре. Warner считал, что динамический баланс скоростей образования новых клеток и апоптоза является внутренним фактором выживания эмбрионов [76].

Трансформирующий фактор роста играет модулирующую роль в росте плода. Изучение беременных в первом триместре показало высокие уровни TGFB2 в периферической крови при беременности с внутриутробной задержкой развития [77]. У женщин со спонтанными абортами был выявлен дефицит TGFB в децидуальной оболочке [68]. В амниотической жидкости при преэклампсии показан высокий уровень TGFB1 [78]. Среди известных полиморфизмов гена *TGFB*, два SNP 869T>C и 915G>C в экзоне 1 приводят в результате к аминокислотным заменам в кодоне 10 (Leu-Pro) и кодоне 25 (Arg-Pro), соответственно, и связаны с повышенным уровнем белка гена *TGFB1* в сыворотке крови [79]. Полиморфизм *Arg25Pro* коррелирует с привычным невынашиванием среди женщин Туниса [80]. Нами не было выявлено ассоциации данного полиморфизма с невынашиванием беременности в первом триместре у женщин г. Ростова-на-Дону [81]. Linsingen с коллегами также не выявили ассоциации как 915G>C полиморфизма гена *TGFB1*, так и 869T>C полиморфизма с невынашиванием беременности у женщин бразильской популяции [82]. Amani с коллегами не было также получено значимых различий для женщин со спонтанными абортами южного Ирана по полиморфизмам *Arg25Pro*, *Leu10Pro* и *Thr263Ile* [83]. Однако TGFB1 рассматривается как один из основных регуляторов для мониторинга количества регуляторных Т-клеток, которые играют решающую роль в поддержании физиологических иммунных реакций и, кроме того, обеспечивают материнскую толерантность к отцовским антигенам плода. Поэтому его значимую роль в процессах поддержания беременности нельзя исключать.

Было показано, что у женщин с самопроизвольным выкидышем и/или с замершей беременностью в I триместре концентрация белка VEGF в сыворотке крови снижается в 2 раза по сравнению с нормальной беременностью. В гене *VEGFA* широко изучаемы 4 полиморфных сайта: -2578C>A, -1154G>A, -634G>C, 936C>T. Частота аллеля -1154A у женщин с тремя и более самопроизвольными выкидышами в анамнезе достоверно выше, чем в группе контроля. Установлена также ассоциация полиморфизма 936C>T гена *VEGF* с риском развития привычного невынашивания беременности. Так у пациенток с привычной потерей плода

генотипы 936CT и 936TT встречаются в 1,5 раза чаще, чем в норме [84]. Для -634G>C полиморфизма показана связь с повторной потерей беременности неясного генеза [85], полиморфизм усиливает экспрессию гена [86]. По данным других исследований ассоциация данного полиморфизма с потерей беременности в первом триместре отсутствует [87, 88]. Наша работа также показала отсутствие ассоциации -634G>C полиморфизма с невынашиванием беременности в первом триместре [81].

Sun с коллегами провели метаанализ статей по следующим SNP гена VEGFA: -2578C>A, -460T>C, -1154G>A, -634G>C, 398G>A, 497G>A, -583T>C и 936C>T. Только для -1154G>A и 936C>T была показана статистически значимая связь с повторной потерей беременности в I и II триместрах. Интересно отметить, что для -1154G>A была показана ассоциация для европеоидов, а для 936C>T для восточных азиатов [88]. Yalcintere et al сравнили генотипы плода и матери. В результате этого исследования было выявлено: генотип 405GG, 936TT, 460CT и 460TT у плода увеличивают риск спонтанного прерывания беременности. Полиморфизм VEGFA -2578C>A не был признан фактором риска спонтанной потери беременности в этом исследовании [89]. Для мексиканских женщин не было выявлено ассоциации полиморфизмов -2578C>A, -1154G>A, 405G>C, -7C>T гена VEGFA с преэклампсией [90]. Нами была выявлена статистически значимая связь полиморфизма -2578C>A с потерей беременности в I триместре [81]. Данный SNP расположен в промоторной области, аллель -2578A связывают с пониженным уровнем экспрессии гена. Низкий уровень белковых продуктов VEGFA приводит к недостаточному кровоснабжению фетоплацентарного комплекса. Однако рядом исследователей не найдено корреляции этого полиморфизма с повторной потерей беременности в первом триместре [85, 87, 88]. Данные противоречивы также и для других функциональных полиморфизмов гена VEGFA -1154G>A, 936C>T [20, 85, 87, 88].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторы роста начинают секретироваться уже на стадии бластоцисты, подготавливая эмбрион и эндометрий к имплантации. Правильное моделирование сосудистых реакций приводит в дальнейшем к нормальной плацентации, кровоснабжению эмбриона, а также его росту и развитию. SNP генов факторов роста могут изменять активность генов и модификацию белкового продукта, что при воздействии определенных условий может приводить к патологическому течению беременности и даже ее прерыванию. Данные об ассоциации полиморфизмов генов факторов роста противоречивы, их влияние на механизмы регуляции клеточного цикла до конца не ясно, что свидетельствует об актуальности дальнейших исследований в этом направлении.

Список литературы

1. Казакова В. С. Использование факторов роста в восстановлении костной ткани (обзор) / В. С. Казакова, В. П. Чуев, О. О. Новиков [и др.] // Научные ведомости белгородского государственного университета. Серия: медицина. Фармация. – 2011. – Т. 13, вып. 99. – С. 5–12.

2. Бурлеев В. А. Факторы роста и их роль в регуляции репродуктивной функции у больных с синдромом поликистозных яичников / В. А. Бурлеев, А. С. Гаспаров, Н. С. Аванесян // Проблемы репродукции. – 1998. – Т. 3. – С. 17–25.
3. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor thirty-five years later / R. Levi-Montalcini // Science. – 1987. – Vol. 237. – P. 1154–1162.
4. Nachman R. L. Endothelium: from cellophane to orchestral maestro / R. L. Nachman // The Jour. of Clinical Investigation. – 2012. – Vol. 122, No 3. – P. 796–797.
5. Yorio T. Ocular Therapeutics: Eye on New Discoveries / T. Yorio, A. Clark, M. Wax. – Academic Press, 2010. – 88 p.
6. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев – СПб.: ООО «Издательство Фолиэиг», 2008. – 552 с.
7. Белова О. В. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи / В. О. Белова, В. Я. Арион, В. И. Сергиенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – Т. 1. – С. 41–55.
8. Федянин М. Ю. Перспективы терапевтического воздействия на сигнальный путь FGFR / М. Ю. Федянин, Д. Н. Хмелькова, Т. С. Серебрянская [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2015. – Т. 1. – С. 27–38.
9. Шурыгин М. Г. Основные активаторы ангиогенеза и их применение в кардиологии / М. Г. Шурыгин, Н. Н. Дремина, И. А. Шурыгина, И. Н. Мачхин // Бюллетень восточно-сибирского научного центра сибирского отделения российской академии медицинских наук. – 2005. – Т. 6. – С. 199–207.
10. Гугушвили Н. А. Клинико-патогенетическое обоснование тактики ведения беременности и родов при задержке роста плода / Н. А. Гугушвили // Дисс. на соискание ученой степени к. м. н. – М., 2014. – 175 с.
11. МакКонки Э. Геном человека / МакКонки Э. – М.: Техносфера, 2011. – 288 с.
12. Hoch R. V. Context-specific requirements for Fgfr1 signaling through Frs2 and Frs3 during mouse development / R. V. Hoch, P. Soriano // Development. – 2006. – Vol. 133. – P. 663–673.
13. Gatford K. L. Circulating IGF1 and IGF2 and SNP genotypes in men and pregnant and non-pregnant women / K. L. Gatford, G. K. Heinemann, S. D. Thompson [et al] // Endocr Connect. – 2014. – Vol. 3, No 3. – P. 138–49.
14. Moore G. E. The role and interaction of imprinted genes in human fetal growth / G. E. Moore, M. Ishida, C. Demetriou [et al] // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2015. – Vol. 370, No 1663. – P. 20140074.
15. Шушанов С. С. Роль инсулиноподобного фактора роста 1 типа (IGF-1) и некоторых других членов системы IGF/инсулин в прогрессии множественной миеломы / С. С. Шушанов // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11, вып. 3. – С. 73–80.
16. Butt A. J. The IGF axis and programmed cell death / A. J. Butt, S. M. Firth, R. C. Baxter // Immunol. Cell. Biol. – 1999. – Vol. 77. – P. 256–262.
17. Asvold B. O. Maternal concentrations of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 1 during pregnancy and birth weight of offspring / B. O. Asvold, A. Eskild, P. A. Jenum, L. J. Vatten // Am J Epidemiol. – 2011. – Vol. 174, No 2. – P. 129–35.
18. Peng H. Y. Study on changes of IGF-I and leptin levels in serum and placental tissue of preeclampsia patients and their associativity / Peng H. Y., Xue M., Xia A. B. // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2011. – Vol. 27, No 2. – P. 192–194.
19. Мурашко А. В. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии / А. В. Мурашко, Ш. М. Магомедова // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 3. – С. 25–28.
20. Lee D. C. Transforming growth factor alpha: expression, regulation, and biological activities / D. C. Lee, S. E. Fenton, E. A. Berkowitz, M. A. Hissong // Pharmacol Rev. – 1995. – Vol. 47. – P. 51–85.
21. Dreux A. C. The epidermal growth factor receptors and their family of ligands: their putative role in atherogenesis / A. C. Dreux, D. J. Lamb, H. Modjtahedi, G. A. Ferns // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 186, No 1. – P. 38–53.
22. Balaram P. Demonstration of TGF-alpha-EGFR and EGF-EGFR autocrine loops and their relation to proliferation in complete hydatidiform moles (CHM) / P. Balaram, M. John, S. Enose, P. K. Symaladevi // Int J Gynecol Cancer. – 2001. – Vol. 11, No 5. – P. 397–402.

23. Рудой А. С. Маленькая молекула и большая болезнь / А. С. Рудой, А. В. Москалев, В. Я. Апчел, О. П. Гумилевская // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2009. – Т. 3, вып. 27. – С. 166–172.
24. Yue J. Transforming growth factor- β signal transduction in epithelial cells / J. Yue, K. M. Mulder // Pharmacology and Therapeutics. – 2001. – Vol. 91, No 1. – P. 1–34.
25. Бабышкина Н. Н. Роль трансформирующего ростового фактора TGF- β 1 в патогенезе рака молочной железы / Н. Н. Бабышкина, Е. А. Малиновская, М. Н. Стахеева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Т. 6, Вып. 42. – С. 63–70.
26. Марченко Ж. С. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита / Ж. С. Марченко, Г. В. Лукина // Научно-практическая ревматология. – 2005. – Т. 1. – С. 57–60.
27. Poniatowski Ł. A. Transforming growth factor Beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications / Ł. A. Poniatowski, P. Wojdasiewicz, R. Gasik, D. Szukiewicz // Mediators Inflamm. – 2015. – Vol. 2015. – P. 137823.
28. Kisliouk T. Presence and Regulation of Endocrine Gland Vascular Endothelial Growth Factor / Prokineticin-1 and Its Receptors in Ovarian Cells / T. Kisliouk, N. Levy, A. Hurwitz, R. Meidan // J. Clin Endocrin. Metabol. – 2003. – Vol. 88, No 8. – P. 3700–3707.
29. Otrrock Z. K. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review / Z. K. Otrrock, J. A. Makarem, A. I. Shamseddine // Blood Cells Mol. Dis. – 2007. – Vol. 38. – P. 258–268.
30. Sugimoto H. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induced proteinuria / H. Sugimoto, Y. Hamano, D. Charytan [et al] // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 12 605–12 608.
31. Демченко Н. С. Патогенез невынашивания беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) (обзор литературы) / Н. С. Демченко, Н. В. Башмакова, Т. Б. Третьякова // Уральский медицинский журнал. – 2012. – Т. 11. – С. 1–6.
32. Pepper M. S. Lymphangiogenesis and tumor metastasis / M. S. Pepper, J. C. Tille, R. Nisato, M. Skobe // Cell Tissue Res. – 2003. – Vol. 314, No 1. – P. 167–177.
33. Герштейн Е. С. Фактор роста эндотелия сосудов и опухоли женской репродуктивной системы / Е. С. Герштейн, Д. Н. Кушлинский, И. В. Терешкина [и др.] // Часть I. Рак молочной железы. Онкогинекология. – 2015. – Т. 1. – С. 34–41.
34. Young R. J. Immunohistochemical Detection of Tumour Hypoxia / R. J. Young, A. Möller // Histology Protocols. – 2009. – Vol. 611. – P. 151–159.
35. Кузьмин А. Г. Анти-VEGF препараты для лечения диабетической ретинопатии / А. Г. Кузьмин, Д. В. Липатов, О. М. Смирнова, М. В. Шестакова // Офтальмохирургия. – 2009. – Т. 3. – С. 53–57.
36. Palei A. C. Matrix metalloproteinase MMP-9 genotypes and haplotypes in preeclampsia and gestational hypertension / A. C. Palei, V. C. Sandrim, G. Duarte [et al] // Clin Chim Acta. – 2010. – Vol. 411, No 11–12. – P. 874–877.
37. Luizon M. R. Epistasis among eNOS, MMP-9 and VEGF maternal genotypes in hypertensive disorders of pregnancy / M. R. Luizon, V. C. Sandrim, A. C. Palei [et al] // Hypertens Res. – 2012. – Vol. 35, No 9. – P. 917–921.
38. Назаренко М. С. Полиморфные варианты гена эндотелиальной синтазы оксида азота и риск невынашивания беременности / М. С. Назаренко, О. Ю. Боткина, В. П. Пузырев // Молекулярная медицина. – 2012. – Т. 4. – С. 1–4.
39. Блашквив Т. В. Влияние ингибиторов NO-синтаз на показатели эмбриональной гибели пре- и постимплантационных эмбрионов мышей / Т. В. Блашквив, Т. Ю. Вознесенская // Онтогенез. – 2004. – Т. 35, вып. 5. – С. 346–349.
40. Krause B. J. Role of nitric oxide in placental vascular development and function / B. J. Krause, M. A. Hanson, P. Casanello // Placenta. – 2011. – Vol. 32, No 11. – P. 797–805.
41. Cuevas P. Hypotensive activity of fibroblast growth factor / P. Cuevas, F. Carceller, S. Ortega [et al] // Science. – 1991. – Vol. 254. – P. 1208–1210.
42. Павлов К. А. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста / К. А. Павлов, Е. А. Дубова, А. И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2011. – Т. 3. – С. 11–16.

43. Bais C. PIGF blockade does not inhibit angiogenesis during primary tumor growth / C. Bais, X. Wu, J. Yao [et al] // *Cell*. – 2010. – Vol. 141. – P. 166–177.
44. Козырева Е. В. Роль факторов роста в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности / Е. В. Козырева, Л. Ю. Давидян // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20811> (дата обращения: 26.03.2018).
45. Макаренко М. В. Особенности содержания плацентарного фактора роста в динамике беременности при синдроме задержки развития плода / М. В. Макаренко // *Современная педиатрия*. – 2014. – Т. 4, вып. 60. – С. 43–45
46. O'Keefe F. J. Review: a model of cell cycle control: sequential events regulated by growth factors / F. J. O'Keefe, W. J. Pledger // *Mol Cell Endocrinol*. – 1983. – Vol. 31. – P. 167–74.
47. Zhang H. Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) inhibit breast cancer cell motility / H. Zhang, D. Yee // *Cancer Res*. – 2002. – Vol. 62. – P. 4369–4375.
48. Qiang Y. W. Insulin-like growth factor I induces migration and invasion of human multiple myeloma cells / Y. W. Qiang, L. Yao, G. Tosato, S. Rudikoff // *Blood*. – 2004. – Vol. 103, No 1. – P. 301–308.
49. Gwinn D. M. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint / D. M. Gwinn, D. B. Shackelford, D. F. Egan [et al] // *Mol Cell*. – 2008. – Vol. 30. – P. 214–26.
50. Appert-Collin A. Role of ErbB receptors in cancer cell migration and invasion / A. Appert-Collin, P. Hubert, G. Crémel, A. Bennisroune // *Front. Pharmacol*. – 2015. – Vol. 6. – P. 283–292.
51. Dengjel J. Receptor tyrosine kinase signaling: a view from quantitative proteomics / J. Dengjel, I. Kratchmarova, B. Blagoev // *Mol Biosyst*. – 2009. – Vol. 5, No 10. – P. 1112–1121.
52. Morandell S. Quantitative proteomics and phosphoproteomics reveal novel insights into complexity and dynamics of the EGFR signaling network / S. Morandell, T. Stasyk, S. Skvortsov [et al] // *Proteomics*. – 2008. – Vol. 8. – P. 4383–4440.
53. West M. J. Translational induction of the c-myc oncogene via activation of the FRAP/TOR signaling pathway / M. J. West, M. Stoneley, A. E. Willis // *Oncogene*. – 1998. – Vol. 17. – P. 769–80.
54. Kyriakis J. M. Making the connection: coupling of stress-activated ERK/MAPK (extracellular-signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase) core signaling modules to extracellular stimuli and biological responses / J. M. Kyriakis // *Biochem Soc Symp*. – 1998. – Vol. 64. – P. 29–48.
55. Koch S. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors / S. Koch, S. Tugues, X. Li [et al] // *Biochem J*. – 2011. – Vol. 437, No 2. – P. 169–83.
56. Morrish D. W. Transforming growth factor beta 1 inhibits placental differentiation and human chorionic gonadotropin and human placental lactogen secretion / D. W. Morrish, D. Bhardwaj, M. T. Paras // *Endocrinology*. – 1991. – Vol. 129. – P. 22–26.
57. Hocevar B. A. TGF- β induces fibronectin synthesis through a c-Jun N-terminal kinase-dependent Smad4-independent pathway / B. A. Hocevar, T. L. Brown, P. H. Howe // *EMBO J*. – 1999. – Vol. 18. – P. 1345–1356.
58. Chang H. Genetic Analysis of the Mammalian Transforming Growth Factor- β Superfamily / H. Chang, C. W. Brown, M. M. Matzuk // *Endocrine Reviews*. – 2002. – Vol. 23, No 6. – P. 787–823.
59. Cheng J. C. TGF- β 1 inhibits trophoblast cell invasion by inducing snail-mediated down-regulation of vecadherin / J. C. Cheng, H. M. Chang, P. Leung // *J Biol Chem*. – 2013. – Vol. 288. – P. 33181–33192.
60. Ferrari G. Transforming growth factor-beta 1 (tgf- β 1) induces angiogenesis through vascular endothelial growth factor (vegf)-mediated apoptosis / G. Ferrari, B. D. Cook, V. Terushkin [et al] // *J Cell Physiol. Journal of Cellular Physiology*. – 2009. – Vol. 219, No 2. – P. 449–460.
61. Shalaby F. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice / F. Shalaby, J. Rossant, T. P. Yamaguchi [et al] // *Nature*. – 1995. – Vol. 376, No 6535. – P. 62–66.
62. Ruan G. X. VEGF-A engages at least three tyrosine kinases to activate PI3K/Akt / G. X. Ruan, A. Kazlauskas // *Cell Cycle*. – 2012. – Vol. 11, No 11. – P. 2047–2048.
63. Bush M. R. Evidence of yuxtacrine signaling for transforming growth factor- α in human endometrium / M. R. Bush, J. M. Mele, G. M. Couchman, D. K. Walmer // *Biol Reprod*. – 1998. – Vol. 59. – P. 1522–1529.
64. Бурлев В. А. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин / В. А. Бурлев, С. В. Павлович // *Проблемы репродукции*. – 1999. – Т. 5. – С. 6–14.
65. Сидельникова В. М. Актуальные проблемы невынашивания. Руководство для практических врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 534 с.

66. Rutanen E. M. mRNA expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) is suppressed and those of IGF-II and IGF-binding protein-1 are constantly expressed in the endometrium during use of an intrauterine levonorgestrel system / E. M. Rutanen, A. Salmi, T. Nyman // *Mol Hum Reprod.* – 1997. – Vol. 3. – P. 749–754.
67. Pereira R. D. Angiogenesis in the Placenta: The Role of Reactive Oxygen Species Signaling / R. D. Pereira, N. E. De Long, R. C. Wang [et al] // *BioMed Research International.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 814543.
68. Schumacher A. Human Chorionic Gonadotropin Attracts Regulatory T Cells into the Fetal-Maternal Interface during Early Human Pregnancy / A. Schumacher, N. Brachwitz, S. Sohr [et al] // *Journal of Immunology.* – 2009. – Vol. 182. – P. 5488–5497.
69. Su M-T. Genetic association studies of angiogenesis- and vasoconstriction- related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis / M-T. Su, S-H. Lin, Y-C. Chen // *Human Reproduction Update.* – 2011. – Vol. 17, No 6. – P. 803–812.
70. Hung T.-H. A longitudinal study of oxidative stress and antioxidant status in women with uncomplicated pregnancies throughout gestation / T.-H. Hung, L.-M. Lo, T.-H. Chiu [et al] // *Reproductive Sciences.* – 2010. – Vol. 17, No 4. – P. 401–409.
71. Bassi R. Study of changes in lipid profile, lipid peroxidation and superoxide dismutase during normal pregnancy / R. Bassi, M. Kaur, S. Sharma // *Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences.* – 2011. – Vol. 1. – P. 249–254.
72. Крукиер И. И. Факторы роста в развивающейся плаценте / И. И. Крукиер // *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* – 2003. – Т. 4. – С. 57–60.
73. Ульянина Е. В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода / Е. В. Ульянина, И. Ф. Фаткуллин // *Казанский медицинский журнал.* – 2015. – Т. 96, вып. 2. – С. 220–223.
74. Myatt L. Oxidative stress in the placenta / L. Myatt, X. Cui // *Histochemistry and Cell Biology.* – 2004. – Vol. 122, No. 4. – P. 369–382.
75. Bhupinder S. S. Matrix metalloproteinases – an overview / S. S. Bhupinder // *Research and Reports in Biology.* – 2010. – Vol. 1. – P. 1–20.
76. Warner C. M. Genetic regulation of egg and embryo survival / C. M. Warner, W. Cao, G. E. Exley [et al] // *Human Reproduction.* – 1998. – Vol. 13, No 3. – P. 178–196.
77. Кудряшова А. В. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода: автореф. дисс. д. б. н. / А. В. Кудряшова – М., 2006. – 48 с.
78. Singh M. Changes in maternal serum transforming growth factor beta-1 during pregnancy: a cross-sectional study / M. Singh, N. C. Orazulike, J. Ashmore, J. C. Konje // *BioMed Research International.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 318464.
79. Kim S. Y. Transforming growth factor-beta 1 gene polymorphisms in Korean patients with pre-eclampsia / S. Y. Kim, J. H. Lim, S. Y. Park [et al] // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 2010. – Vol. 63, No 4. – P. 291–298.
80. Magdoud K. Genetic variation in TGFB1 gene and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss / K. Magdoud, V. Granados Herbepin, S. Messaoudi [et al] // *Mol Hum Reprod.* – 2013. – Vol. 19, No 7. – P. 438–43.
81. Мараховская Т. А. Ассоциация VEGFA -2578C>A с невынашиванием беременности в I триместре / Т. А. Мараховская, Е. В. Машкина // *Генетика – фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции. Материалы научно-практической конференции с международным участием. Ростов-на-Дону, Издательство Южного федерального университета.* – 2017. – С. 138–139.
82. Von Linsingen R. Case-Control Study in IL6 and TGFB1 Gene Polymorphisms and Recurrent Spontaneous Abortion in Southern Brazilian Patients / R. von Linsingen, E. P. Bompeixe, M. A. da Graca Bicalho // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 2005. – Vol. 53, No 2. – P. 94–9.
83. Amani D. Lack of association between the TGF-beta1 gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion / D. Amani, A. S. Dehaghani, J. Zolghadri [et al] // *J Reprod Immunol.* – 2005. – Vol. 68, No 1–2. – P. 91–103.
84. Орлов А. В. Роль факторов роста в патогенезе неразвивающейся беременности / А. В. Орлов, И. И. Крукиер, Н. А. Друккер, Л. В. Каушанская // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2005. – № 3. – С. 4–6.

85. Eller A. G. Vascular endothelial growth factor-A gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss / A. G. Eller, D. W. Branch, L. Nelson [et al] // Journal of Reproductive Immunology. – 2011. – Vol. 88, No 1. – P. 48–52.
86. Sa-Nguanraksa D. Vascular endothelial growth factor -634G/C polymorphism is associated with increased breast cancer risk and aggressiveness / D. Sa-Nguanraksa, T. Chuangsuwanich, T. Pongpruttipan [et al] // Mol Med Rep. – 2013. – Vol. 8, No 4. – P. 1242–1250.
87. Papazoglou D. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss / D. Papazoglou, G. Galazios, K. Papatheodorou [et al] // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 83, No 4. – P. 959–963.
88. Sun Y. Association between vascular endothelial growth factor polymorphism and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis / Y. Sun, M. Chen, B. Mao [et al] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2017. – Vol. 211. – P. 169–176.
89. Yalcintepe S. A. Fetal Vegf Genotype is More Important for Abortion Risk than Mother Genotype. / Yalcintepe S. A., Silan F., Hacivelioglu S. O., Uludag A., Cosar E., Ozdemir O. // Int J Mol Cell Med. – 2014 – 3(2) – P. 88–94.
90. Garza-Veloz I. No association between polymorphisms/haplotypes of the vascular endothelial growth factor gene and preeclampsia / I. Garza-Veloz, C. Castruita-De la Rosa, R. Cortes-Flores [et al] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2011. – Vol. 11. – P. 35.

ROLE OF GROWTH FACTORS IN MISCARRIAGE

Marakhovskaya T. A.

*Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia
E-mail: tmarakhovskaya@mail.ru*

This review is dedicated to the growth factors role in pregnancy. The growth factors molecular-genetic characteristics, their participation in proliferation and angiogenesis, and their role in implantation and placentation are considered.

Ketlinsky S. A. and Simbirtsev A. S. have identified the following families in the growth factors classification: hematopoietic growth factors family, interleukin 1 and fibroblast growth factor family, nerve growth factors superfamily, platelet growth factor and transforming growth factors family, epidermal growth factor family, insulin-like growth factors family. The molecular genetic characteristics some of this family are considered in detail.

The attention to growth factors role in cell division is given. The PI3K/Akt pathway activated by EGF-EGFR complex leads to transcription of c-Myc and cyclin D1, which promote cell growth and proliferation. The IGF activates pathways leading to the stimulation of proliferation and cell motility by binding to IGF1R subunits. They involve mitogen-activated protein kinase, through the sequential Ras, Raf, MEK and ERK activation. This increase cyclin D expression and promotes the passage through the restriction site. MAPK signaling through performs the same TGFB, VEGF. The phosphatidylinositol-3-kinase pathway mediated by the interaction PI3-K, PDK, Akt kinases also leads to successful cell division. The TGFB inhibits both cyclin D-Cdk4/6 complexes and cyclin E/Cdk2 activities. The TGFB signals suppression leads to increased activity of cyclin E-CDK2, and then to increasing of cyclin E levels. The VEGFA protects

endothelial cells from apoptosis through the activation of p38MAPK without the involvement of TGF β 1.

The presence of TGFA and intracellular domain to EGF receptor at the 4 blastomeres stage is shown. Intra- and extracellular domains to EGF, IGF1 and IGF1R receptor at the 8- and 14-cell stage are found. At the first week of pregnancy the cytotrophoblast cells intensively express chorionic gonadotropin, which positively influences on angiogenesis and VEGF expression. The maximum values of TGF β , EGF, FGF and IGF levels are observed in placenta by the end of first trimester. It coincides with the abrupt increasing of oxidative stress. The fetal capillary layer is expanded by branching from 9th to 23rd week of pregnancy approximately. This period is characterized by high VEGF expression and moderate PGF expression. The abrupt decreasing of the VEGF concentration is detected from the 25th week until the end of pregnancy.

The changing of growth factors gene expression influence to the work of their proteins and to the violation of proliferation and apoptosis. It can lead to disruption of implantation and placentation. Disturbances of providing of embryo's blood supply may result in miscarriage in first trimester. The balance between the processes of apoptosis and proliferation is crucial for pregnancy maintaining, and the violation of their regulation can lead to miscarriage. Growth factors contribute to the pregnancy development and progression at all its stages. They are ones of the fundamental participants in the fetoplacental complex formation. The genes products are interrelated in the metabolic pathways. The changing in their functioning can trigger an apoptosis processes and, as a consequence, a disruption of the syncytiotrophoblast functioning, which can lead to insufficient trophoblast invasion and pregnancy loss.

TGF β and VEGF play a key role in the implantation and placentation. The TGF β 1 is considered as one of main regulators for quantity regulation of regulatory T cells that play a crucial role in maintaining physiological immune responses and, in addition, provide maternal tolerance to fetal paternal antigens. Among known *TGF β* gene polymorphisms, two SNPs (869T>C and 915G>C) in exon 1 result in amino acid substitutions in codon 10 (Leu-Pro) and codon 25 (Arg-Pro), respectively. They are associated with increased level of TGF β in serum. The -2578C>A *VEGFA* polymorphism is located in the promoter region. The -2578A allele is associated with the reduced level of gene expression. The low level of VEGFA protein products results to the insufficient blood supply in the fetoplacental complex. The connection of growth factors genes single nucleotide polymorphisms and their expression with a pregnancy loss is shown on the basis of domestic and foreign studies and own data analysis. Data on the association of growth factors genes polymorphisms with pregnancy loss are contradictory, their influence on the cell cycle regulation mechanisms is not completely clear. This shows the importance of further researches in this area.

Keywords: growth factor genes, angiogenesis, apoptosis, miscarriage, fetoplacental complex, gene polymorphism.

References

1. Kazakova V. S., Chuyev V. P., Novikov O. O., Zhilyakova E. T. and Fadeeva D. A. Using of growth factors in the bone tissue restoration (review), *Nauchnye vedomosti belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seria: medicina. Farmaciya*, **13 (99)**, 5 (2011).
2. Burleev V. A., Gasparov A. S. and Avanesyan N. S., Growth factors and their role in the reproductive function regulation in patients with polycystic ovary syndrome, *Problemy reprodukcii*, **3**, 17 (1998).
3. Levi-Montalcini R., The nerve growth factor thirty-five years later, *Science*, **237**, 1154 (1987).
4. Nachman R. L., Endothelium: from cellophane to orchestral maestro, *The Jour. of Clinical Investigation*, **122 (3)**, 796 (2012).
5. Yorio T., Clark A. and Wax M., *Ocular Therapeutics: Eye on New Discoveries*, 88 (Academic Press, 2010).
6. Ketlinsky S. A and Simbirtsev A. S., *Cytokines*, 552 (OOO «Izdatelstvo Fopiig», St. Petersburg, 2008).
7. Belova O. V., Arion V. Ya. and Sergienko V. I., The role of cytokines in the immunological function of the skin, *Immunopathology, allergology, infectology*, **1**, 41 (2008).
8. Fedyanin M. Yu., Khmelkova D. N., Serebriyska T. S., Nikolskaya T. A. and Tyulyandin S. A., Prospects of therapeutic effect on the signaling pathway FGFR, *Advances in molecular oncology*, **1**, 27 (2015).
9. Shurygin M. G., Dremina N. N., Shurygina I. A. and Machkhin I. N., The main activators of angiogenesis and their application in cardiology, *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, **6**, 199 (2005).
10. Gugushvili N. A., *Clinico-pathogenetic justification of the conducting pregnancy and childbirth with delayed fetal growth tactics*, 175 (Thesis for phd, Moscow, 2014).
11. McConchi E., *The human genome*, 288 (Technosphere, Moscow, 2011).
12. Hoch R. V. and Soriano P., Context-specific requirements for Fgfr1 signaling through Frs2 and Frs3 during mouse development, *Development*, **133**, 663 (2006).
13. Gattford K. L., Heinemann G. K., Thompson S. D., Zhang J. V., Buckberry S., Owens J. A., Dekker G. A. and Roberts C. T., Circulating IGF1 and IGF2 and SNP genotypes in men and pregnant and non-pregnant women, *Endocr Connect*, **3**, 3, 138 (2014).
14. Moore G. E., Ishida M., Demetriou C., Al-Olabi L., Leon L. J., Thomas A. C., Abu-Amero S., Frost J. M., Stafford J. L., Chaoqun Y., Duncan A. J., Baigel R., Brimioulle M., Iglesias-Platas I., Apostolidou S., Aggarwal R., Whittaker J. C., Syngelaki A., Nicolaides K. H., Regan L., Monk D. and Stanier P., The role and interaction of imprinted genes in human fetal growth, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **370**, 1663 (2015).
15. Shushanov S. S., The role of insulin-like growth factor 1 type (IGF-1) and some other members of the IGF / insulin system in the progression of multiple myeloma, *Russian Biotherapeutic Journal*, **11**, **3**, 73 (2012).
16. Butt A. J., Firth S. M. and Baxter R. C., The IGF axis and programmed cell death, *Immunol, Cell. Biol*, **77**, 256 (1999).
17. Asvold B. O., Eskild A., Jenum P. A. and Vatten L. J., Maternal concentrations of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 1 during pregnancy and birth weight of offspring, *Am J Epidemiol*, **174**, 2, 129 (2011).
18. Peng H. Y., Xue M. and Xia A. B., Study on changes of IGF-I and leptin levels in serum and placental tissue of preeclampsia patients and their associativity, *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, **27**, **2**, 192 (2011).
19. Murashko A. V. and Magomedova Sh. M., The role of growth factors in the development of placental insufficiency and preeclampsia, *Archive of Obstetrics and Gynecology im. VF Snegireva*, **3**, 25 (2015).
20. Lee D. C., Fenton S. E., Berkowitz E. A. and Hissong M. A., Transforming growth factor alpha: expression, regulation, and biological activities, *Pharmacol Rev*, **47**, 51 (1995).
21. Dreux A. C., Lamb D. J., Modjtahedi H. and Ferns G. A., The epidermal growth factor receptors and their family of ligands: their putative role in atherogenesis, *Atherosclerosis*, **186**, **1**, 38 (2006).
22. Balaram P., John M., Enose S. and Simaladevi P. K., Demonstration of TGF-alpha-EGFR and EGF-EGFR autocrine loops and their relation to proliferation in complete hydatidiform moles (CHM), *Int J Gynecol Cancer*, **11**, **5**, 397 (2001).

23. Rudoy A. S., Moskalev A. V., Apchel V. Ya. and Gumilevska O. P., A small molecule and a big disease, *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, **3**, **27**, 166 (2009).
24. Yue J. and Mulder K. M., Transforming growth factor- β signal transduction in epithelial cells, *Pharmacology and Therapeutics*, **91**, **1**, 1 (2001).
25. Babyskhina N. N., Malinovskaya E. A., Staheeva M. N., Volkomorov V. V., Ufandeev A. A. and Slonimskaya E. M., The role of the transforming growth factor TGF- β 1 in the pathogenesis of breast cancer, *Siberian oncology journal*, **6**, **42**, 63 (2010).
26. Marchenko Zh. S. and Lukina G. V., The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Scientific and practical rheumatology*, **1**, 57 (2005).
27. Poniatowski Ł. A., Wojdasiewicz P., Gasik R. and Szukiewicz D., Transforming growth factor Beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications, *Mediators Inflamm*, **2015**, 137823 (2015).
28. Kisliouk T., Levy N., Hurwitz A. and Meidan R., Presence and Regulation of Endocrine Gland Vascular Endothelial Growth Factor, Prokineticin-1 and Its Receptors in Ovarian Cells, *J. Clin Endocrin. Metabol*, **88**, **8**, 3700 (2003).
29. Otrock Z. K., Makarem J. A. and Shamseddine A. I., Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review, *Blood Cells Mol. Dis*, **38**, 258 (2007).
30. Sugimoto H., Hamano Y., Charytan D., Kieran M., Sudhakar A., Kalluri R., Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induced proteinuria, *J. Biol. Chem*, **278**, 12 605 (2003).
31. Demchenko N. S., Bashmakova N. V., Tretyakova T. B., Pathogenesis of miscarriage: the role of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) (literature review), *The Urals Medical Journal*, **11**, 1 (2012).
32. Pepper M. S., Tille J. C., Nisato R. and Skobe M., Lymphangiogenesis and tumor metastasis., *Cell Tissue Res*, **314**, **1**, 167 (2003).
33. Gershtein E. S., Kushlinsky D. N., Tereshkina I. V., Ermilova V. D., Ovchinnikova L. K., Galdava D. E. and Kuznetsova O. V., Vascular endothelium growth factor and female reproductive system tumor, Part I. Breast cancer. *Oncogynecology*, **1**, 34 (2015).
34. Young R. J. and Möller A., Immunohistochemical Detection of Tumour Hypoxia, *Histology Protocols*, **611**, 151 (2009).
35. Kuzmin A. G., Lipatov D. V., Smirnova O. M. and Shestakova M. V., Anti-VEGF drugs for the diabetic retinopathy treatment, *Ophthalmic surgery*, **3**, 53 (2009).
36. Palei A. C., Sandrim V. C., Duarte G., Cavalli R. C., Gerlach R. F. and Tanus-Santos J. E., Matrix metalloproteinase MMP-9 genotypes and haplotypes in preeclampsia and gestational hypertension, *Clin Chim Acta*, **411**, **11-12**, 874 (2010).
37. Luizon M. R., Sandrim V. C., Palei A. C., Lacchini R., Cavalli R. C., Duarte G. and Tanus-Santos J. E., Epistasis among eNOS, MMP-9 and VEGF maternal genotypes in hypertensive disorders of pregnancy, *Hypertens Res*, **35**, **9**, 917 (2012).
38. Nazarenko M. S., Botkin O. Yu. and Puzyrev V. P., Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphic variants and the miscarriage risk, *Molecular medicine*, **4**, 1 (2012).
39. Blashkiv T. V. and Voznesenskaya T. Yu., Effect of NO-synthase inhibitors on embryonic death of pre- and postimplantation mice embryos, *Ontogenesis*, **35**, **5**, 3 (2004).
40. Krause B. J., Hanson M. A. and Casanello P., Role of nitric oxide in placental vascular development and function, *Placenta*, **32**, **11**, 797 (2011).
41. Cuevas P., Carceller F., Ortega S., Zazo M., Nieto I. and Giménez-Gallego G., Hypotensive activity of fibroblast growth factor, *Science*, **254**, 1208 (1991).
42. Pavlov K. A., Dubova E. A. and Schegolev A. I., Fetoplacental angiogenesis in normal pregnancy: the vascular endothelial growth factor role, *Obstetrics and gynecology*, **3**, 11 (2011).
43. Bais C., Wu X., Yao J., Yang S., Crawford Y., McCutcheon K., Tan C., Kolumam G., Vernes J.-M., Eastham-Anderson J., Haughney P., Kowanetz M., Hagenbeek T., Kasman I., Reslan H. B., Ross J., Van Bruggen N., Carano R. A., Meng Y. J., Hongo J. A., Stephan J. P., Shibuya M. and Ferrara N., PlGF blockade does not inhibit angiogenesis during primary tumor growth, *Cell*, **141**, 166 (2010).
44. Kozyreva E. V. and Davidyan L. Yu., The growth factors role in infertility and miscarriage. *Modern problems of science and education*, **4** (2015).

45. Makarenko M. V., The placental growth factor features in the dynamics of pregnancy with fetal development retardation syndrome, *Modern pediatrics*, **4**, **60**, 43 (2014).
46. O' Keefe F. J. and Pledger W. J., Review: a model of cell cycle control: sequential events regulated by growth factors, *Mol Cell Endocrinol*, **31**, 167 (1983).
47. Zhang H. and Yee D., Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) inhibit breast cancer cell motility, *Cancer Res*, **62**, 4369 (2002).
48. Qiang Y. W., Yao L., Tosato G. and Rudikoff S., Insulin-like growth factor I induces migration and invasion of human multiple myeloma cells, *Blood*, **103**, **1**, 301 (2004).
49. Gwinn D. M., Shackelford D. B., Egan D. F., Mihaylova M. M., Mery A., Vasquez D. S., Turk B. E. and Shaw R. J., AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint, *Mol Cell*, **30**, 214 (2008).
50. Appert-Collin A., Hubert P., Crémel G. and Bennisroune A., Role of ErbB receptors in cancer cell migration and invasion, *Front. Pharmacol*, **6**, 283 (2015).
51. Dengjel J., Kratchmarova I. and Blagoev B., Receptor tyrosine kinase signaling: a view from quantitative proteomics, *Mol Biosyst*, **5**, **10**, 1112 (2009).
52. Morandell S., Stasyk T., Skvortsov S., Ascher S. and Huber L. A., Quantitative proteomics and phosphoproteomics reveal novel insights into complexity and dynamics of the EGFR signaling network, *Proteomics*, **8**, 4383 (2008).
53. West M. J., Stoneley M. and Willis A. E., Translational induction of the c-myc oncogene via activation of the FRAP/TOR signaling pathway, *Oncogene*, **17**, 769 (1998).
54. Kyriakis J. M., Making the connection: coupling of stress-activated ERK/MAPK (extracellular-signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase) core signaling modules to extracellular stimuli and biological responses. *Biochem Soc Symp*, **64**, 29 (1998).
55. Koch S., Tugues S., Li X., Gualandi L. and Claesson-Welsh L., Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem J*, **437**, **2**, 169 (2011).
56. Morrish D. W., Bhardwaj D. and Paras M. T., Transforming growth factor beta 1 inhibits placental differentiation and human chorionic gonadotropin and human placental lactogen secretion, *Endocrinology*, **129**, 22 (1991).
57. Hocevar B. A., Brown T. L. and Howe P. H., TGF- β induces fibronectin synthesis through a c-Jun N-terminal kinase-dependent Smad4-independent pathway, *EMBO J*, **18**, 1345 (1999).
58. Chang H., Brown C. W. and Matzuk M. M., Genetic Analysis of the Mammalian Transforming Growth Factor- β Superfamily, *Endocrine Reviews*, **23**, **6**, 787 (2002).
59. Cheng J. C., Chang H. M. and Leung P., TGF- β 1 inhibits trophoblast cell invasion by inducing snail-mediated down-regulation of vecadherin, *J Biol Chem*, **288**, 33181 (2013).
60. Ferrari G., Cook B. D., Terushkin V., Pintucci G. and Mignatti P., Transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) induces angiogenesis through vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated apoptosis. *J Cell Physiol Journal of Cellular Physiology*, **219**, **2**, 449 (2009).
61. Shalaby F., Rossant J., Yamaguchi T. P., Gertsenstein M., Wu X. F., Breitman M. L. and Schuh A. C., Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature*, **376**, **6535**, 62 (1995).
62. Ruan G. X. and Kazlauskas A., VEGF-A engages at least three tyrosine kinases to activate PI3K/Akt, *Cell Cycle*, **11**, **11**, 2047 (2012).
63. Bush M. R., Mele J. M., Couchman G. M. and Walmer D. K., Evidence of yuxtacrine signaling for transforming growth factor- α in human endometrium, *Biol Reprod*, **59**, 1522 (1998).
64. Burlev V. A. and Pavlovich S. V., Angiogenesis and angiogenic growth factors in the women reproductive system regulation, *Reproduction problems*, **5**, 6 (1999).
65. Sidelnikova V. M. and Sukhikh G. T., *Actual problems of miscarriages. Manual for practical doctors*, 534 (Publisher Medical News Agency, Moscow, 2010).
66. Rutanen E. M., Salmi A. and Nyman T., MRNA expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) is suppressed and those of IGF-II and IGF-binding protein-1 are constantly expressed in the endometrium during use of an intrauterine levonorgestrel system, *Mol Hum Reprod*, **3**, 749 (1997).
67. Pereira R. D., De Long N. E., Wang R. C., Yazdi F. T., Holloway A. C. and Raha S., Angiogenesis in the Placenta: The Role of Reactive Oxygen Species Signaling, *BioMed Research International*, **2015**, 814543 (2015).

68. Schumacher A., Brachwitz N., Sohr S., Engeland K., Langwisch S., Dolaptchieva M., Alexander T., Taran A., Malfertheiner S. F., Costa S., Zimmermann G., Nitschke C., Volk H., Alexander H., Gunzer M. and Zenclussen A. C., Human Chorionic Gonadotropin Attracts Regulatory T Cells into the Fetal-Maternal Interface during Early Human Pregnancy, *Journal of Immunology*, **182**, 5488 (2009).
69. Su M-T., Lin S-H. and Chen Y-C., Genetic association studies of angiogenesis- and vasoconstriction-related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis, *Human Reproduction Update*, **17**, **6**, 803 (2011).
70. Hung T.-H., Lo L.-M., Chiu T.-H., Li M. J., Yeh Y. L., Chen S. F. and Hsieh T. T., A Longitudinal study of oxidative stress and antioxidant status in women with uncomplicated pregnancies throughout gestation. *Reproductive Sciences*, **17**, **4**, 401 (2010)
71. Bassi R., Kaur M. and Sharma S., Study of changes in lipid profile, lipid peroxidation and superoxide dismutase during normal pregnancy, *Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences*, **1**, 249 (2011).
72. Krukier I. I., Growth factors in the developing placenta, Higher educational institutions news. North-Caucasian region. *Natural Sciences*, **4**, 57 (2003).
73. Ulyanina E. V. and Fatkullin I. F., The role of vascular endothelial growth factor in the vascular disorders prognosis in pregnant women with fetal development retardation syndrome, *Kazan Medical Journal*, **96**, **2**, 220 (2015).
74. Myatt L. and Cui X., Oxidative stress in the placenta, *Histochemistry and Cell Biology*, **122**, **4**, 369 (2004).
75. Bhupinder S. S., Matrix metalloproteinases – an overview, *Research and Reports in Biology*, **1**, 1 (2010).
76. Warner C. M., Cao W., Exley G. E., McElhinny A. S., Alikani M., Cohen J., Scott R. T. and Brenner C. A., Genetic regulation of egg and embryo survival, *Human Reproduction*, **13**, **3**, 178 (1998).
77. Kudryashova A. V., *The role of the immune system in the fetus intrauterine growth retardation formation*, 48 (Avtoreferat dissertacii Ph.D, Moscow, 2006).
78. Singh M., Orazulike N. C., Ashmore J. and Konje J. C., Changes in maternal serum transforming growth factor beta-1 during pregnancy: a cross-sectional study, *BioMed Research International*, **2013**, 318464 (2013).
79. Kim S. Y., Lim J. H., Park S. Y., Yang J. H., Kim M. Y., Kim M. H. and Ryu H. M., Transforming growth factor-beta 1 gene polymorphisms in Korean patients with pre-eclampsia, *American Journal of Reproductive Immunology*, **63**, **4**, 291 (2010).
80. Magdoud K., Granados Herbepin V., Messaoudi S., Hizem S., Bouafia N., Almawi W. Y., Mahjoub T. and Touraine R., Genetic variation in TGFB1 gene and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss, *Mol Hum Reprod*, **19**, **7**, 438 (2013).
81. Marakhovskaya T. A. and Mashkina E. V., VEGFA-2578C> A association with miscarriage in the I trimester, Abstracts of International Conference «Genetics is the fundamental basis in medicine and breeding», 138 p. (Southern Federal University Publishing House, Rostov-on-Don, 2017).
82. von Linsingen R., Bompeixe E. P. and da Graca Bicalho M., A Case–Control Study in IL6 and TGFB1 Gene Polymorphisms and Recurrent Spontaneous Abortion in Southern Brazilian Patients, *American Journal of Reproductive Immunology*, **53**, **2**, 94 (2005).
83. Amani D., Dehaghani A. S., Zolghadri J., Ravangard F., Niikawa N., Yoshiura K. and Ghaderi A., Lack of association between the TGF-beta1 gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion, *J Reprod Immunol*, **68**, **1-2**, 91 (2005).
84. Orlov A. V., Krukier I. I., Druker N. A. and Kaushanskaya L. V., The role of growth factors in the pathogenesis of an undeveloped pregnancy, *Russian bulletin of an obstetrician-gynecologist*, **3**, **4** (2005).
85. Eller A. G., Branch D. W., Nelson L., Porter T. F. and Silver R. M., Vascular endothelial growth factor-A gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss, *Journal of Reproductive Immunology*, **88**, **1**, 48 (2011).
86. Sa-Nguanraksa D., Chuangsuwanich T., Pongpruttipan T., Kummalue T., Rojananin S., Ratanawichitrasin A., Prasartong-Osoth P., Chuthatisith S., Pisarturakit P., Aeumrithaicharoenchok W., Rushatamukayanunt P., Lohsiriwat V., Boonsripitayanon M., Malasit P. and O-Charoenrat P., Vascular endothelial growth factor -634G/C polymorphism is associated with increased breast cancer risk and aggressiveness, *Mol Med Rep*, **8**, **4**, 1242 (2013).

87. Papazoglou D., Galazios G., Papatheodorou K., Liberis V., Papanas N., Maltezos E. and Maroulis G. B., Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss, *Fertil. Steril.*, **83**, **4**, 959 (2005).
88. Sun Y., Chen M., Mao B., Cheng X., Zhang X. and Xu C., Association between vascular endothelial growth factor polymorphism and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, **211**, 169 (2017).
89. Yalcintepe S. A., Silan F., Hacivelioglu S. O., Uludag A., Cosar E. and Ozdemir O., Fetal Vegf Genotype is More Important for Abortion Risk than Mother Genotype, *Int J Mol Cell Med.*, **3**, **2**, 88 (2014).
90. Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Cortes-Flores R., Martinez-Gaytan V., Rivera-Muñoz J. E., Garcia-Mayorga E. A., Meza-Lamas E., Rojas-Martinez A., Ortiz-Lopez R. and Martinez-Fierro M. L., No association between polymorphisms/haplotypes of the vascular endothelial growth factor gene and preeclampsia, *BMC Pregnancy Childbirth.*, **11**, 35 (2011).