



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EISSN 2181-2187

8 (94) 2026

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

8 (94)

2026

Август

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 618.177:575

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Камилджанова Гулмирахон Исроилжон кизи <https://orcid.org/0000-0002-4767-5211>

Андижанский государственный медицинский институт Узбекистон,
Андижон, Ул. Атабеков 1 Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti.uz

✓ Резюме

Обзор посвящен генетическим звеньям редокс-гомеостаза, эндотелиальной регуляции и материнско-фетальной иммунной толерантности при привычном невынашивании беременности. Сопоставлены данные о вариантах SOD2 C47T (Ala16Val/rs4880), NOS3 T-786C, GSTM1/GSTT1 Ins/Del и CTLA4 +49A/G (rs231775). Показано, что клиническая интерпретация этих маркеров требует учета этнической неоднородности, фенотипа потерь беременности и межгенных взаимодействий.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, RPL, SOD2, NOS3, GSTM1, GSTT1, CTLA4, окислительный стресс, эндотелиальная функция, иммунная толерантность.

ODATDAGI HOMILA KO'TARA OLMASLIKDA OKSIDATIV STRESS VA IMMUN TOLERANTLIKNING GENETIK MEXANIZMLARI

Kamildjanova Gulmiraxon Isroiljon qizi <https://orcid.org/0000-0002-4767-5211>

Andijon davlat tibbiyot instituti,
Andijon, st. Otabekov 1 Tel: (0-374)223-94-60. E-mail: info@adti.uz

✓ Rezyume

Ushbu sharh homiladorlikning odatiy tushishida oksidlanish-qaytarilish gomeostazi, endotelial boshqaruv va ona-homila immun tolerantligining genetik mexanizmlariga bag'ishlangan. SOD2 C47T (Ala16Val/rs4880), NOS3 T-786C, GSTM1/GSTT1 Ins/Del hamda CTLA4 +49A/G (rs231775) variantlariga oid ma'lumotlar qiyosiy tahlil qilindi. Ushbu markerlarni klinik talqin qilishda populyatsion geterogenlik, RPL fenotipi va genlararo o'zaro ta'sirlarni hisobga olish zarurligi ko'rsatildi.

Kalit so'zlar: homiladorlikning odatiy tushishi, RPL, SOD2, NOS3, GSTM1, GSTT1, CTLA4, oksidativ stress, endotelial funksiya, immun tolerantlik.

GENETIC MECHANISMS OF OXIDATIVE STRESS AND IMMUNE TOLERANCE IN RECURRENT PREGNANCY LOSS

Kamildzhanova Gulmiraxon Isroiljon kizi <https://orcid.org/0000-0002-4767-5211>

Andijan State Medical Institute of Uzbekistan,
Andijon, st. Atabekov 1 Tel: (0-374)223-94-60. E-mail: info@adti.u

✓ Resume

The review focuses on genetic pathways of redox homeostasis, endothelial regulation and maternal-fetal immune tolerance in recurrent pregnancy loss. Evidence concerning SOD2 C47T (Ala16Val/rs4880), NOS3 T-786C, GSTM1/GSTT1 Ins/Del and CTLA4 +49A/G (rs231775) is critically compared. Their interpretation requires consideration of population heterogeneity, pregnancy-loss phenotype and gene-gene interactions.

Keywords: recurrent pregnancy loss, RPL, SOD2, NOS3, GSTM1, GSTT1, CTLA4, oxidative stress, endothelial function, immune tolerance.

Актуальность

Привычное невынашивание беременности (recurrent pregnancy loss, RPL) представляет собой клинически неоднородный синдром, при котором повторные репродуктивные потери могут формироваться вследствие разных, а нередко и одновременно действующих причин. Современные рекомендации допускают начало целенаправленного обследования после двух потерь беременности, однако диагностические критерии и состав исследуемых групп в публикациях остаются неодинаковыми [1]. Именно эта вариабельность существенно влияет на результаты генетических исследований.

Хромосомные нарушения эмбриона, анатомические особенности матки, антифосфолипидный синдром и эндокринно-метаболические расстройства объясняют лишь часть случаев RPL [1–3]. При отсутствии установленной причины интерес смещается к механизмам, определяющим качество имплантации и плацентации: контролю активных форм кислорода, состоянию эндотелия, локальной иммунной адаптации и способности трофобласта сохранять функциональную устойчивость.

В этом контексте особый интерес представляют SOD2, GSTM1, GSTT1, NOS3 и CTLA4. Они не образуют единого биохимического каскада, однако их продукты участвуют в процессах, которые сходятся на уровне маточно-плацентарного интерфейса. Поэтому анализ комбинации таких вариантов может быть информативнее попытки объяснить RPL одним «геном риска». Систематические обзоры кандидатных генов также показывают, что большинство выявляемых эффектов невелики и зависят от популяции, дизайна исследования и выбранной генетической модели [4,5].

Цель исследования: критически сопоставить данные о полиморфизмах SOD2 C47T (Ala16Val/rs4880), NOS3 T-786C, GSTM1/GSTT1 Ins/Del и CTLA4 +49A/G (rs231775) при RPL и определить, насколько обосновано их совместное изучение как компонентов редокс-эндотелиально-иммунного профиля риска.

Анализ литературы

Современные публикации рассматривают RPL как многофакторный синдром, в котором генетическая предрасположенность реализуется через взаимосвязанные редокс-, сосудистые и иммунные механизмы [1–5]. Для SOD2, GSTM1/GSTT1, NOS3 и CTLA4 описаны биологически обоснованные ассоциации, однако их сила и направление различаются между популяциями. Поэтому в настоящем обзоре акцент сделан не на повторном перечислении известных причин RPL, а на сопоставлении данных по выбранным полиморфизмам и оценке целесообразности их комплексного изучения.

Методология исследования

Проведен нарративный аналитический обзор оригинальных исследований, систематических обзоров, метаанализов и клинических рекомендаций. Для тематического поиска использовались сочетания терминов recurrent pregnancy loss, recurrent miscarriage, SOD2, rs4880, NOS3, T-786C, GSTM1, GSTT1, CTLA4, rs231775, oxidative stress, endothelial dysfunction и immune tolerance.

При отборе и интерпретации работ учитывались определение RPL, характеристики основной и контрольной групп, этническая принадлежность, способ генотипирования, объем выборки, генетическая модель и воспроизводимость результатов. Публикации последних лет рассматривались приоритетно; более ранние исследования включались, если они содержали ключевые данные о конкретном полиморфизме или его функциональном значении.

Анализ и результаты

Для ранней беременности характерно строго регулируемое изменение кислородного режима. Активные формы кислорода необходимы для сигнальных процессов, но их избыток при недостаточности антиоксидантных систем нарушает целостность мембран, белков и нуклеиновых кислот. В исследованиях RPL неоднократно выявлялись признаки смещения редокс-баланса, хотя различия лабораторных методик пока не позволяют использовать единый показатель окислительного стресса в качестве стандартного диагностического критерия [6,7].

Митохондриальная марганец-зависимая супероксиддисмутаза, кодируемая SOD2, ограничивает накопление супероксид-аниона в одном из главных внутриклеточных источников свободных радикалов. Вариант Ala16Val/rs4880 (C47T) расположен в последовательности, связанной с транспортом белка в митохондрию, поэтому его функциональное значение биологически правдоподобно. Вместе с тем в исследовании M.B. Khadzhieva и соавт. rs4880 не продемонстрировал убедительного самостоятельного эффекта при идиопатическом повторном выкидыше; более заметной оказалась совокупность нескольких вариантов генов, связанных с окислительным повреждением [8].

Этот результат важен для интерпретации SOD2: наличие функционального SNP не тождественно наличию клинически полезного маркера. Снижение активности супероксиддисмутаз у пациенток с повторными потерями беременности подтверждает участие антиоксидантной защиты в патогенезе [7], но ферментативный фенотип формируется под влиянием не только rs4880. Поэтому для проверки причинной цепочки целесообразно одновременно оценивать генотип, биохимические показатели редокс-состояния и клинический фенотип.

GSTM1 и GSTT1 кодируют ферменты глутатион-S-трансфераз, участвующие в конъюгации реакционноспособных соединений с глутатионом. Для этих локусов характерны делеционные варианты, традиционно обозначаемые как null-генотипы. Отсутствие соответствующей ферментативной активности может уменьшать резерв детоксикации, однако выраженность такого эффекта зависит от работы других изоформ и внешней химической нагрузки.

Популяционные исследования GST дают неодинаковую картину. В японской выборке связь с повторными потерями была показана для GSTM1-null, но не для GSTT1 [9]. В индийской популяции более выраженный сигнал был получен для GSTT1-null; при объединении данных в метаанализе отмечались ассоциация GSTM1 и существенная межэтническая неоднородность GSTT1 [10]. В более поздней работе также выявлены различия по GSTT1 и сочетаниям GST-вариантов [11]. Следовательно, направление эффекта нельзя переносить из одной популяции в другую без локальной проверки.

Для GST-локусов особенно вероятно взаимодействие генотипа со средой. Табачный дым, загрязнение воздуха, профессиональные экспозиции, пищевые факторы и общий метаболический фон меняют количество субстратов, которые должны обезвреживаться глутатион-зависимыми системами. Это означает, что один и тот же null-генотип может иметь разную фенотипическую значимость при различной экспозиционной нагрузке.

Сосудистое звено RPL представляет отдельный, но тесно связанный с редокс-гомеостазом уровень. NOS3 кодирует эндотелиальную NO-синтазу, от которой зависит образование оксида азота, участвующего в регуляции сосудистого тонуса, тромбоцитарной активности и ангиогенеза. Для беременности этот механизм принципиален из-за необходимости перестройки маточно-плацентарного кровотока.

Промоторный вариант NOS3 T-786C (rs2070744) рассматривается как потенциально функциональный, однако исследования RPL включали и другие полиморфизмы данного гена. Раннее исследование C. Tempfer и соавт. выявило связь варианта intron 4 с идиопатическими повторными выкидышами [12], тогда как последующие работы в других популяциях дали менее однородные результаты [13]. Эти данные подтверждают интерес к локусу NOS3 в целом, но не позволяют автоматически приписывать одинаковую прогностическую ценность каждому его варианту.

Биологическая связь NOS3 с SOD2 и GST-системой особенно важна. При избытке супероксида уменьшается доступность NO и возрастает образование реакционноспособных азотсодержащих соединений. Таким образом, умеренное генетически обусловленное изменение эндотелиальной продукции NO может проявиться сильнее на фоне недостаточной антиоксидантной защиты. Эта гипотеза обосновывает совместный анализ редокс- и эндотелиальных генов.

Иммунологическая адаптация к беременности требует ограничения чрезмерной активации материнских Т-лимфоцитов без утраты защитной иммунной функции. CTLA4 является одним из ключевых ингибирующих регуляторов Т-клеточного ответа и участвует в поддержании периферической толерантности [14,15]. Полиморфизм +49A/G (rs231775) поэтому рассматривается как возможный модификатор иммунного компонента RPL.

В метаанализе Y. Song и соавт., объединившем 2405 случаев RPL и 2607 контролей, для rs231775 были получены статистически значимые ассоциации в отдельных моделях наследования [16]. Однако результаты отдельных case-control исследований не полностью совпадают: в разных выборках значимость обнаруживалась для различных вариантов CTLA4 либо не подтверждалась [17]. Систематический анализ кандидатных полиморфизмов также указывает на необходимость осторожной трактовки единичного SNP [4].

Следовательно, CTLA4 +49A/G рациональнее рассматривать не как самостоятельный «тест на невынашивание», а как один из элементов иммуногенетического фона. Наиболее убедительным продолжением таких исследований было бы сопоставление генотипа с функциональными характеристиками иммунной системы — регуляторными Т-клетками, цитокиновым профилем и другими механизмами иммунного контроля.

Совместное рассмотрение пяти генов позволяет сформулировать рабочую патогенетическую модель. Недостаточная нейтрализация активных форм кислорода способна ухудшать биодоступность NO и функцию эндотелия; нарушения микроциркуляции, в свою очередь, поддерживают локальный окислительный дисбаланс. На этом фоне изменение иммунорегуляции может влиять на взаимодействие трофобласта и децидуальной ткани. Такая схема не доказывает причинность конкретной комбинации генотипов, но объясняет, почему слабые эффекты отдельных локусов могут приобретать значение при их сочетании.

Именно поэтому результаты кандидат-генных работ необходимо оценивать с учетом качества фенотипирования. Возраст пациенток, число и срок предыдущих потерь, наличие живорождения в анамнезе, исключение антифосфолипидного синдрома и анатомических причин, а также хромосомный статус продукта зачатия способны существенно изменить состав исследуемой группы. Без такой стратификации истинный сигнал конкретного патогенетического подтипа может быть ослаблен.

Дополнительными источниками расхождений служат небольшой объем выборок, популяционная стратификация, множественные статистические сравнения и различия лабораторных методов. Для GSTM1/GSTT1 важна также техническая особенность определения делеции: не каждый PCR-подход одинаково детализирует копийность локуса. Поэтому статистически значимая ассоциация должна подтверждаться в независимой выборке прежде, чем рассматриваться как основа прогностического теста.

Опубликованные материалы свидетельствуют, что генетические аспекты RPL уже изучаются и в Узбекистане [18]. Следовательно, научную новизну регионального исследования корректнее связывать не с утверждением об отсутствии подобных работ в стране, а с конкретным набором маркеров, особенностями дизайна и способом их интеграции. Для сочетания SOD2 C47T, NOS3 T-786C, GSTM1/GSTT1 Ins/Del и CTLA4 +49A/G открытые данные о единой клинико-генетической модели остаются ограниченными.

Перспективный дизайн такого исследования должен включать локальную контрольную группу, единые критерии RPL и предварительно заданный статистический план. Генетические показатели целесообразно дополнять функциональными: маркерами окислительного повреждения и антиоксидантной защиты для SOD2/GST, параметрами эндотелиальной функции для NOS3 и иммунологическими характеристиками для CTLA4. Только после внутренней и внешней валидации можно обсуждать реальную прогностическую ценность комплексной модели.

Заключение и рекомендации

Современные данные поддерживают биологическую связь RPL с нарушениями редокс-гомеостаза, эндотелиальной регуляции и иммунной толерантности, однако сила генетических ассоциаций существенно варьирует между исследованиями. SOD2 rs4880, NOS3 T-786C, GSTM1/GSTT1 Ins/Del и CTLA4 rs231775 представляют обоснованные кандидатные варианты, но ни один из них на сегодняшний день не может рассматриваться как универсальный самостоятельный маркер RPL.

Наиболее перспективным является исследование не отдельных полиморфизмов, а их сочетанного вклада в строго охарактеризованной популяции с учетом клинических и функциональных показателей. Такой подход позволяет отделить биологическую правдоподобность от реальной прогностической ценности и создает более корректную основу для последующей персонализированной оценки риска.

Практически значимым направлением дальнейших исследований является проверка сочетанного вклада SOD2, NOS3, GSTM1, GSTT1 и CTLA4 в локальной популяции при единых критериях RPL.

Для повышения доказательности рекомендуется сопоставлять генотипы с клиническими характеристиками, функциональными показателями редокс- и эндотелиального статуса, а полученные прогностические модели подвергать независимой валидации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(1). doi:10.1093/hropen/hoad002.
2. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):98. doi:10.1038/s41572-020-00228-z.
3. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-1667. doi:10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
4. Jalilvand A, Yari K, Heydarpour F. Role of polymorphisms on the recurrent pregnancy loss: a systematic review, meta-analysis and bioinformatic analysis. *Gene*. 2022;844:146804. doi:10.1016/j.gene.2022.146804.
5. Kaur M, Kaur R, Chhabra K, Khetarpal P. Maternal candidate gene variants, epigenetic factors, and susceptibility to idiopathic recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;162:829-841. doi:10.1002/ijgo.14701.
6. Zejnullahu VA, Zejnullahu VA, Kosumi E. The role of oxidative stress in patients with recurrent pregnancy loss: a review. *Reprod Health*. 2021;18:207. doi:10.1186/s12978-021-01257-x.
7. Ghneim HK, Al-Sheikh YA, Alshehly MM, Aboul-Soud MAM. Superoxide dismutase activity and gene expression levels in Saudi women with recurrent miscarriage. *Mol Med Rep*. 2016;13(3):2606-2612. doi:10.3892/mmr.2016.4807.
8. Khadzhieva MB, Lutcenko NN, Volodin IV, Morozova KV, Salnikova LE. Association of oxidative stress-related genes with idiopathic recurrent miscarriage. *Free Radic Res*. 2014;48(5):534-541. doi:10.3109/10715762.2014.891735.
9. Sata F, Yamada H, Kondo T, Gong Y, Toji H, Kobashi G, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(3):165-169. doi:10.1093/molehr/gag021.
10. Suryanarayana V, Deenadayal M, Singh L. Association of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with early pregnancy loss in an Indian population and a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(4):313-322. doi:10.1016/j.rbmo.2012.12.004.
11. Akkus N, Kucuk Kurtulgan H. Glutathione S-transferase polymorphisms and their role in recurrent pregnancy loss: a genetic risk assessment. *Turk J Obstet Gynecol*. 2025;22(1):19-25. doi:10.4274/tjod.galenos.2025.57609.
12. Tempfer C, Unfried G, Zeillinger R, Hefler L, Nagele F, Huber JC. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2001;16(8):1644-1647. doi:10.1093/humrep/16.8.1644.
13. Yousefian M, Angaji A, Siasi E, Rahmani SA, Abbasalizadeh Khiaban S. Role of CYP1A1, CYP2D6, and NOS3 gene polymorphisms in idiopathic recurrent pregnancy loss in the Iranian Azeri population: a case-control study. *Int J Reprod Biomed*. 2022;20(8):671-682. doi:10.18502/ijrm.v20i8.11756.
14. Walker LSK, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(12):852-863. doi:10.1038/nri3108.
15. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):425-433. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
16. Song Y, Chen Y, Xu Q. Association among cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene, rs231775 polymorphism, and recurrent pregnancy loss risk. *Biosci Rep*. 2019;39(2). doi:10.1042/BSR20181760.
17. Vaziri Nezamdoust F, Hadinedoushan H, Ghasemi N. Association of cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 polymorphisms with recurrent pregnancy loss: a case-control study. *Int J Reprod Biomed*. 2023;21(1):33-43. doi:10.18502/ijrm.v21i1.12664.
18. Mirakbarova Z, Pascat V, Akramkhanova S, et al. Genetics of recurrent miscarriage and pregnancy loss in women's reproductive health. *medRxiv*. 2025 Feb 15. Preprint 2025.02.15.25321247. doi:10.1101/2025.02.15.25321247.

Поступила 20.07.2026