

© Н. С. Осинская, И. Ю. Султанов,
Т. Э. Иващенко, В. С. Баранов

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН

НАРУШЕНИЯ В ГЕНЕ *CYP21A2* У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

УДК: 618.39-021.3-039.41:575

■ **Невынашивание беременности (НБ)** — одна из основных проблем современной репродуктологии. Частота НБ на сегодняшний день составляет 15–27%. В структуре данной патологии привычное невынашивание беременности (ПНБ) (наличие трех и более случаев спонтанных аборт в анамнезе) достигает 20%. Популяционная частота ПНБ колеблется от 2 до 5%. Одной из важных причин прерывания беременности в первом триместре являются гормональные нарушения у матери, в том числе надпочечниковая гиперандрогения (ГПА), возникающая в результате врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН). В 95% случаев данная патология является следствием дефекта в гене 21-гидроксилазы (*CYP21A2*), кодирующим фермент 21-гидроксилазу, который участвует в биосинтезе гормонов в коре надпочечников. Целью настоящей работы являлось исследование роли наиболее часто встречающихся мутаций в гене *CYP21A2* у женщин с ПНБ для оптимизации диагностики данной патологии. Также был проведен анализ уровня 17-ОН-прогестерона у женщин с ПНБ в зависимости от гетерозиготного носительства мутаций в гене *CYP21A2*. Выявлено, что в группе женщин с ПНБ частота мутаций в гене *CYP21A2* достоверно выше, чем в группе женщин из популяционной выборки ($14,4 \pm 3,3\%$ и $2 \pm 1,4\%$ соответственно, $p < 0,05$ $df = 1$). Согласно коэффициенту соотношения шансов для женщин — гетерозиготных носителей мутаций в гене *CYP21A2* риск ПНБ в 8 раз выше, чем для женщин, не имеющих данных мутаций ($OR = 8,4$ ($1,9 - 37,6$)). Показано, что гетерозиготное носительство мутаций в гене *CYP21A2* у женщин с ПНБ не ассоциировано с изменением уровня 17-ОН-прогестерона.

■ **Ключевые слова:** привычное невынашивание беременности; ген *CYP21A2*; ВГКН.

ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание беременности (НБ) — интегральный ответ женского организма на неблагоприятие в состоянии здоровья беременной, патологию плода, повреждающие факторы окружающей среды и другие экстремальные внешние и внутренние факторы [2].

ПНБ — наличие в анамнезе у женщины трех и более самопроизвольных прерываний беременностей [14]. Известно, что большой вклад в развитие ПН вносят гормональные нарушения у пациенток [8]. Одним из распространенных гормональных нарушений является гиперандрогения, при которой повышается уровень мужских гормонов в организме женщины. В соответствии с причинами возникновения различают несколько видов данной патологии, одним из которых является надпочечниковая форма, связанная с рядом патологических состояний организма женщины. В отдельных случаях избыток андрогенов является следствием неадекватной стимуляции адренокортикотропным гормоном при опухолях передней доли гипофиза (болезнь Иценга-Кушинга). Другой причиной надпочечниковой гиперандрогении могут быть нарушения процессов биосинтеза тех или иных гормонов в самих надпочечниках, например, при врожденной гиперплазии коры надпочечников. Это заболевание является ведущим фактором НБ у 30% женщин с гиперандрогенией [1].

Под ВГКН (адреногенитальным синдромом — АГС) подразумевается группа заболеваний, главной особенностью которых при тяжелых формах является увеличение коры надпочечников. В 90–95% случаях ВГКН обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы (P450c21). При этом типе ВГКН нарушается превращение прогестерона в 11-дезоксикортикостерон и 17-ОН-прогестерона в 11-дезоксикортизол [12].

Разная степень активности фермента соответствует трем клиническим формам ВГКН: сольтеряющая форма, простая вирильная форма и неклассическая форма. Две первые формы часто объединяют в одну классическую форму. Их частота составляет от 1:11800 до 1:21800 в зависимости от популяции [17].

Неклассическая форма ВГКН встречается с частотой 1:1000 [17]. Для больных с данной формой характерно преждевременное половое созревание и ускоренный рост [11; 15]. Для женщин наблюдаются: воспаления сальных желез (акне), андрогенетическая алопеция, гирсутизм, аменорея и ановуляция [15; 21].

Существенной проблемой при неклассической форме ВГКН является НБ [10; 9; 16]. Чрезмерная продукция андрогенов в организме женщины способствует высокой частоте невынашивания у беременных с неклассической формой. Андрогены нарушают цикличность гонадотропина, негативно влияют на ароматазу в клетках гранулезы яичника, нару-

шая, таким образом, фолликулогенез. Также андрогены влияют на развитие эндометрия матки, снижая его имплантационную способность [10].

Фермент 21-гидроксилаза кодируется геном *CYP21A2* (*CYP21*, *CYP21B*), который локализован на коротком плече шестой хромосомы в локусе 21.3 (6p21.3), внутри района генов, кодирующих белки главного комплекса гистосовместимости (HLA) [5]. На расстоянии в 30000 п. о. от гена *CYP21A2* картирован псевдоген *CYP21A1P* (*CYP21A*, *CYP21P*). Каждый из генов имеет протяженность 3400 п. о. и включает 10 экзонов [13]. Они гомологичны друг другу на 98% в экзонах и на 96% в некодирующих последовательностях. К настоящему моменту описано более 250 различных мутаций, нарушающих структуру гена *CYP21A2* (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp21.htm>). Основными причинами нарушений в гене *CYP21A2* являются два типа рекомбинаций гена *CYP21A2* с псевдогеном *CYP21A1P*: неравный кроссинговер и конверсия. Причина этих процессов заключается в большой схожести в последовательностях гена и псевдогена. В результате конверсии мутации из псевдогена *CYP21A1P* переходят на ген *CYP21A2*, что приводит впоследствии к полной или частичной потере ферментной активности 21-гидроксилазы [20].

Целью работы — определить спектр и частоты мутаций в гене *CYP21A2* у женщин с ПНБ и проанализировать их ассоциацию с данной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов периферической крови. Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили в соответствии с методикой, приведенной в руководстве Сэмбука [18] с некоторыми модификациями.

В основную группу вошли 112 пациенток с диагнозом ПНБ, проходящих лечение в СПбГПМА (Санкт-Петербург) и в отделении эндокринологии ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН (Санкт-Петербург). В качестве группы сравнения была использована популяционная выборка, которую составили 103 женщины из Северо-Западного региона России. В данную группу вошли доноры отделения переливания крови ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН и ГУЗ Городской Мариинской больницы.

Мутации в гене 21-гидроксилазы (P30L, A/C655G, del8bp, I172N, V281L, Q318X, R356W, P453S, делеция гена *CYP21A2* (delA2)) определяли с использованием метода ПЦР с последующим рестрикционным анализом.

Смесь для амплификации объемом 25 мкл включала 15 нМ каждого праймера, 67 мМ трис-НСl, pH 8,8, 16,6 мМ сульфата аммония, 6,7 мМ MgCl₂, 6,7 мкМ ЭДТА, 10 мМ меркаптоэтанола, 170 мкг BSA, 1,0 мМ каждого dNTP и 1U Taq-ДНК-полимеразы (производство «Бион», Москва).

Амплификацию анализируемых фрагментов генов *CYP21A2* и *CYP21A1P* проводили в два этапа [6; 7]. Полученные на первом этапе работы продукты ПЦР использовали в качестве матрицы на втором этапе амплификации. При этом применяли специальные модифицированные праймеры для создания специфических сайтов рестрикции с целью детекции изучаемых мутаций [7].

Рестрикцию амплифицированных ДНК-фрагментов проводили согласно рекомендациям фирмы-изготовителя эндонуклеаз (ООО «Сибэнзим»). Последовательности олигонуклеотидов, условия реакций и эндонуклеазы рестрикции были описаны в более ранних работах [3].

Продукты амплификации и ферментативного гидролиза разделяли в 5–7,5%-м неденатурирующем полиакриламидном геле (ПААГ). Гель окрашивали в водном растворе этидиум-бромидом (0,5 мкг/мл). Результаты электрофоретического разделения фрагментов ДНК регистрировали в проходящем ультрафиолетовом свете (длина волны 380 нм) на трансиллюминатор Macrovue (ЛКВ, Великобритания).

Для определения значимости различий по исследуемым показателям между двумя группами использовались ряд критериев из статистического пакета Attestat, находящего в свободном доступе на сайте <http://attestasoft.narod.ru>. Для оценки распределения частот гетерозиготных носителей в группах сравнения использовался точный критерий Фишера. Для определения различий по уровню 17-ОН-прогестерона между подгруппами в группе женщин с привычным невынашиванием беременности применялся критерий Манна-Уитни. Относительный риск (OR) развития заболевания при определенном генотипе рассчитывали по стандартной формуле $OR = a/b \times d/c$, где *a* и *b* количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип, соответственно, и *c* и *d* количество человек в контрольной группе имеющих и не имеющих мутантный генотип соответственно. OR указан с 95% доверительным интервалом. Границы доверительного интервала вычисляли по формулам $OR_{min} = OR (1 - 1,96/\sqrt{\chi^2})$ и $OR_{max} = OR (1 + 1,96/\sqrt{\chi^2})$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были проанализированы частоты мутаций в гене 21-гидроксилазы, наиболее распространенных у населения Европейских популяций

Таблица 1

Спектр и частоты носительства мутаций в гене *CYP21A2*

Локализация	Мутация	ПВ (N=103)		ПНБ(N=112)	
		n	%	n	%
1 экзон	P30L	0	0	0	0
2 интрон	A/C655G	0	0	1	0,9
3 экзон	Del8bp	0	0	0	0
4 экзон	I172N	0	0	0	0
6 экзон	V236E	0	0	0	0
7 экзон	V281L	1	1	5	4,5
8 экзон	Q318X	1	1	4	3,6
	R356W	0	0	1	0,9
10 экзон	P453S	0	0	1	0,9
Делеция гена	delA2	0	0	4	3,6
Итого с мутациями		2	2±1,4	16	14,4±3,3
Норма		101	98±1,4	96	85,6±3,3

(P30L, A/C655G, del8bp, I172N, V281L, Q318X, R356W, P453S, делеция гена *CYP21A2* (delA2)), в группе женщин с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) и в популяционной выборке (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, мутации P30L, Del8bp, I172N, V236E в двух сравниваемых группах не выявлены. В группе женщин с ПН мутации V281L, Q318X A/C655G R356W P453S и делеция гена (delA2) идентифицированы с частотами 4,5% (5/112), 3,6% (4/112) и 0,9% (1/112) 0,9% (1/112) 0,9% (1/112) и 3,6% (4/112) соответственно. В популяционной выборке выявлены лишь 2 мутации — V281L и Q318X с частотой 1% каждая. Таким образом, общая частота гетерозиготных носителей мутаций в гене *CYP21A2* в группе женщин с ПНБ составила 14,4%, тогда как в популяционной выборке данная величина не превышала 2% ($p = 0,001$). Согласно коэффициенту соотношения шансов гетерозиготное носительство мутаций в гене *CYP21A2* увеличивает риск привычного невынашивания беременности в 8 раз (OR = 8,4 (1,9–37,6)).

Сравнительный анализ частот мутаций между двумя группами не выявил статистически значимых отличий по отдельным мутациям P30L, A/C655G, I172N, Del8bp, V236E, V281L, Q318X, R356W, P453S, delA2.

Частота носительства «тяжелых» мутаций (A/C655G, Q318X, delA2), приводящих к снижению ферментативной активности 21-гидроксилазы практически до нуля, составила 8,9% (10/112) в группе женщин с ПНБ, что существенно выше по сравнению с таковой в популяционной выборке — 1% (1/103).

Таблица 2

Средний уровень 17-ОН-прогестерона в крови у женщин с ПНБ из разных подгрупп (нмоль/л)

Без мутаций в гене <i>CYP21A2</i> (n = 75)	С носительством мутаций в гене <i>CYP21A2</i> (n = 14)	С носительством «тяжелых» мутаций в гене <i>CYP21A2</i> (n = 8)
2,8 ± 0,7	2,4 ± 0,3	2,6 ± 0,5

Для исследования ассоциации уровня 17-ОН-прогестерона в периферической крови с гетерозиготным носительством мутаций в гене *CYP21A2* группа женщин с ПНБ была разделена на две подгруппы: в первую (n = 96) — вошли женщины, не имеющие анализируемых мутаций в гене *CYP21A2*, а во вторую — женщины, гетерозиготные носители мутаций. Средняя концентрация 17-ОН-прогестерона в крови у женщин из первой подгруппы составила 2,8 ± 0,7 нмоль/л, во второй подгруппе 2,4 ± 0,3 нмоль/л (табл. 2).

Согласно полученным данным, средний уровень 17-ОН-прогестерона достоверно не отличался в обеих подгруппах ($p > 0,05$).

Можно предположить, что наличие «тяжелых» мутаций (A/C655G, Q318X, delA2) в большей степени сказывается на колебании уровня 17-ОН-прогестерона. Исходя из этого предположения, нами проанализированы уровни 17-ОН-прогестерона отдельно у женщин с мутациями, приводящими к нулевой активности 21-гидроксилазы (n = 8), и у женщин, не имеющих мутаций. Средний уровень 17-ОН-прогестерона в крови у женщин с тяжелыми мутациями составил 2,6 ± 0,5 нмоль/л, тогда как у женщин, не имеющих мутаций — 2,8 ± 0,7 нмоль/л (табл. 2). Полученные различия по данному показателю статистически не достоверны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали исследования ПНБ при гиперандрогении влияние андрогенов на функционирование желтого тела может негативно отразиться на течении беременности. Мутации в гене *CYP21A2*, как «легкие», так и «тяжелые», в гетерозиготном состоянии могут способствовать снижению ферментативной активности 21-гидроксилазы, что, в свою очередь, приводит к повышению уровня андрогенов в организме матери [10].

Нами были определены частоты мутаций в гене *CYP21A2* у женщин с ПНБ и у женщин из популяционной выборки. Согласно полученным нами данным частота мутаций в гене *CYP21A2* в группе женщин с привычным невынашиванием была достоверно выше. Все мутации выявлены в гетерозиготном состоянии. Можно предполагать, что общая ферментативная активность 21-гидроксилазы при гетерозиготном носитель-

стве «тяжелых» мутаций (Q318X или делеция гена *CYP21A2*) а, возможно, и «легких» (V281L, P453S), существенно снижена. Тем не менее, ее вполне достаточно для предотвращения развития классических форм ВГКН, но не хватает для поддержания адекватного уровня андрогенов, который необходим для нормального развития беременности. Повышенная частота мутаций в гене *CYP21A2* при ПНБ позволяет предполагать ассоциацию данной патологии с наличием мутаций в гене 21-гидроксилазы.

В работах, посвященных исследованию нарушений функций фермента 21-гидроксилазы, дискутируется вопрос о возможности выявления носительства мутаций в гене *CYP21A2* при помощи такого диагностического метода, как определение уровня 17-ОН-прогестерона в крови женщины. Известно, что при нарушении в гене *CYP21A2* фермент 21-гидроксилаза не катализирует превращение 17-ОН-прогестерона в 11-дезоксикортизол, что ведет к его накоплению в организме [20]. По нашим данным, при сравнении среднего уровня 17-ОН-прогестерона у пациенток с мутациями в гене *CYP21A2* и без них значимых различий выявлено не было. Также не было выявлено различий при сравнении уровня 17-ОН-прогестерона у женщин из подгруппы с «тяжелыми» мутациями и женщин из подгруппы без мутаций, что согласуется с данными зарубежных авторов. Так, при сравнении уровня 17-ОН-прогестерона у 11 словенских женщин с гиперандрогенией (ГПА) и с мутациями в гене *CYP21A2* и 72 женщин с ГПА, но без мутаций в данном гене не выявлено статистически значимых различий [4]. Авторы работы пришли к выводу о низкой прогностической способности такой диагностики. В другом исследовании 21,9% женщин с ГПА и гирсутизмом имели мутации в гетерозиготном состоянии, но у всех женщин был нормальный уровень 17-ОН-прогестерона. Следовательно, нормальный уровень 17-ОН-прогестерона не исключает носительства мутаций [19]. Таким образом, определение уровня 17-ОН-прогестерона не позволяет достоверно судить о наличии или отсутствии мутаций в гене *CYP21A2*, и на данный момент не существует четкого биохимического показателя, который отражал бы носительство мутаций в этом гене.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПНБ является мультифакторным заболеванием, развивающимся вследствие разных причин, среди которых доминируют гормональные нарушения. Одним из таких нарушений является гиперандрогения, вызванная ВГКН, которая, в подавляющем большинстве случаев обуслов-

лена нарушениями в гене *CYP21A2*, кодирующим фермент 21-гидроксилазу.

Результаты нашей работы показали, что у женщин с ПНБ выявлено достоверное повышение частоты мутаций в гене *CYP21A2* по сравнению с женщинами из популяционной выборки. Наличие мутаций в гене *CYP21A2* в гетерозиготном состоянии может способствовать повышению уровня андрогенов в организме беременных, что, в свою очередь, может негативно сказываться на течении беременности и быть причиной ПН.

Таким образом, выявление мутаций в гене *CYP21A2* может способствовать уточнению причин ПНБ и позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов с ПН.

В завершение следует отметить, что исследования ассоциации ПНБ с нарушениями в гене *CYP21A2* только начинаются. Дальнейшая работа в этом направлении поможет более глубоко и объективно оценить вклад таких нарушений в развитие данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Качалина Т. С. Гиперандрогения и невынашивание беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — № 3. — С. 469–481.
2. Кошелева Н. Г. Современная тактика лечения и профилактики невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1996. — № 3. — С. 45–51.
3. Осинковская Н. С. Особенности проведения молекулярной диагностики при врожденной гиперплазии коры надпочечников // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. — Новосибирск: Альфа-Виста, 2002. — вып. 2. — С. 111–119.
4. Adrenal 21-hydroxylase gene mutations in Slovenian hyperandrogenic women: evaluation of corticotrophin stimulation and HLA polymorphisms in screening for carrier status / Dolzan V. [et al.] // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 141, № 2. — P. 132–139.
5. An unequal crossover event in RCCX modules of the human MHC resulting in the formation of a TNXB/TNXA hybrid and deletion of the *CYP21A* / Jaatinen T. [et al.] // Hum. Immunol. — 2002. — Vol. 63, № 8. — P. 683–689.
6. Characterisation of CAH alleles with non-radioactive DNA single strand conformation polymorphism analysis of the *CYP21* gene / Bobba A. [et al.] // J. Med. Genet. — 1997. — Vol. 34. — P. 223–228.
7. Direct molecular diagnosis of *CYP21* mutations in congenital adrenal hyperplasia / Lee H. [et al.] // J. Med. Genet. — 1996. — Vol. 33. — P. 371–375.
8. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage / Li T. C. [et al.] // British J. Obst. and Gynaecol. — 2000. — Vol. 107. — P. 1471–1479.
9. Fertility in women with lateonset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / Feldman S. [et al.] // Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74. — P. 635–639.

10. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / Bidet M. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95, № 3. — P. 1182–1190.
11. *Goncalves J., Friaes A., Moura L.* Congenital adrenal hyperplasia: focus on the molecular basis of 21-hydroxylase deficiency // Expert reviews in molecular medicine. — 2007. — Vol. 9, № 11. — P. 1–23.
12. *Hanukoglu I.* Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis // J. Steroid Biochem. Molec. Biol. — 1992. — Vol. 43, № 8. — P. 779–804.
13. *Krone N.* Genetics of congenital adrenal hyperplasia // Best Practice Res. Clin. Endocrinol. Metabolism. — 2009. — Vol. 23. — P. 181–192.
14. *Meka A., Reddy B. M.* Recurrent spontaneous abortions: an overview of genetic and non-genetic backgrounds // Int. J. Hum. Genet. — 2006. — Vol. 6, № 2. — P. 109–117.
15. *New M. I.* Nonclassical 21-hydroxylase deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. — 2006. — Vol. 91, № 11. — P. 4205–4214.
16. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia / Moran C. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. — 2006. — Vol. 91, № 9. — P. 3451–3456.
17. *Riepe F. G., Sippell W. G.* Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // Rev. Endocr. Metab. Disord. — 2007. — Vol. 8. — P. 349–363.
18. *Sambrook J., Fritsch E. F., Maniatis T.* Molecular cloning. A laboratory manual // Cold Spring Harbor Laboratory Press. — 2001. — P. 1–245.
19. The frequency of CYP 21 gene mutations in Turkish women with hyperandrogenism Kelestimur F. [et al.] // J. Experimental clin. Endocrinol. diabetes. — 2009. — Vol. 117, № 5. — P. 205–208.
20. *White P. C., Speiser P. W.* Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // Endocrine reviews. — 2000. — Vol. 21, № 3. — P. 245–291.
21. *Witchel S. F., Azziz R.* Nonclassic congenital adrenal hyperplasia // International journal of pediatric endocrinology. 2010. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910408/pdf/IJPE2010-625105.pdf>. — (дата обращения 01.02.2012).

Статья представлена В. С. Барановым,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

CYP21A2 GENE MUTATIONS IN THE WOMEN WITH RECURRENT MISCARRIAGE

Osinovskaya N. S., Sultanov I. Y., Ivaschenko T. E., Baranov V. S.

■ **Summary:** Miscarriage is one of the major problems of modern reproduction. Total frequency of miscarriages is estimated as 15–27% of total pregnancies. Recurrent Miscarriage (RM) (three or more spontaneous abortions) is responsible for almost 20% of total miscarriages. The population frequency of RM fluctuates from 2% to 5%. One of the important causes of abortion in the first trimester are hormonal disturbances in the mother, including adrenal hyperandrogenism, which results in congenital adrenal hyperplasia (CAH). In 95% of cases, this pathology is caused by mutations in the 21-hydroxylase gene (*CYP21A2*), encoding for 21-hydroxylase. A non-classical form of CAH is the leading factor in 30% of RM in women with hyperandrogenia. The aim of this study was to investigate the role of the most common mutations in the *CYP21A2* gene in women with RM for more accurate diagnosis of this pathology. The level of 17-OH-progesterone was measured in women with RM and with mutations in the gene *CYP21A2*. The frequency of mutations in the *CYP21A2* gene in RM women was significantly higher than in the group of women who don't have these mutations ($14.4 \pm 3.3\%$ and $2 \pm 1.4\%$, respectively, $p < 0,05$ $df = 1$). According to the odds ratio the risk of RM in *CYP21A2* mutations carriers is 8 times higher than in the women without these mutations ($OR = 8.4$ ($1.9–37.6$)). The level of 17-OH-progesterone is not associated with mutations in *CYP21A2* gene in the women with RM

■ **Key words:** Recurrent Miscarriage; *CYP21A2* gene; CAH.

■ Адреса авторов для переписки

Осиновская Наталья Сергеевна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней. **E-mail:** natosinovskaya@mail.ru

Султанов Искендер Юрьевич — лаборант лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней.

Иващенко Татьяна Эдуардовна — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней.

Баранов Владислав Сергеевич — заведующий лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний, д. м. н., член-корр. РАМН, профессор.

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН.
199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3.

Osinovskaya Natalya Sergeevna — Ph.D, senior research fellow of the laboratory of prenatal diagnostics of congenial and hereditary diseases.

E-mail: natosinovskaya@mail.ru

Sultanov Iskender Yuryevich — assistant of laboratory of prenatal diagnostics of congenial and hereditary diseases.

Ivaschenko Tatyana Eduardovna — Dr. Sci, Prof., Leading Researcher of the laboratory of prenatal diagnostics of congenial and hereditary diseases.

Baranov Vladislav Sergeevich — Dr. Sci, Prof., Corresponding Member of RAMN, head of the laboratory of prenatal diagnostics of congenial and hereditary diseases.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology NWBRAMS.
199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3.