

I.I. Воробйова, Н.Я. Скрипченко, В.Б. Ткаченко,  
Н.В. Рудакова, А.А. Живецька—Денісова, С.М. Толкач

## Визначення ролі провідних генетичних і клінічних факторів у розвитку невиношування вагітності

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):42-46; doi 10.15574/PP.2016.68.42

**Мета** — визначити поліморфізм генів-кандидатів в розвитку невиношування вагітності для вдосконалення системи заходів щодо його попередження.

**Пацієнти та методи.** У роботі використано клінічні, генетичні, біохімічні, ендокринологічні, ультразвукові, статистичні методи дослідження.

**Результати.** Статистичний аналіз гіпотез щодо розподілу несприятливих варіантів алельного поліморфізму досліджуваних генів (показники) у групах жінок із невиношуванням вагітності та в контрольній групі показав, що вони відрізняються від рівномірного. Також встановлено дві найбільш часті комбінації алельних поліморфізмів генів-кандидатів у жінок із невиношуванням.

**Висновки.** У результаті дослідження сформовано сучасну концепцію (причинно-наслідковий зв'язок) розвитку невиношування вагітності. На її основі створено систему профілактики та лікування жінок із невиношуванням до та під час вагітності. Її ефективність підтверджена перинатальними наслідками в групах ризику невиношування.

**Ключові слова:** поліморфізм генів, невиношування вагітності.

### Вступ

Актуальність проблеми невиношування вагітності пояснюється кількістю перинатальних втрат [8], які навіть при вдосконаленій системі діагностики та лікування залишаються високими. Мультифакторні захворювання (у тому числі невиношування вагітності) — різноманітна група захворювань, розвиток яких визначається взаємодією певних спадкових факторів та середовищних факторів [1]. Останнім часом при вивченні етіології захворювань все більша увага приділяється ролі алельного поліморфізму. На відміну від мутацій, генетичні поліморфізми проявляються у фенотипі менш виразно. Проте вони частіше призводять до продукції білкових продуктів зі зміненими фізико-хімічними властивостями, що порушує метаболізм.

До групи генів схильності до мультифакторіальних захворювань відносяться ті, які відповідають за синтез ферментів системи детоксикації, зокрема, глутатіон-S-трансферази (GST) [20], що відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів, продуктів вільнорадикального окислення, у процесах обміну катехоластрогенів [20] та визначає вихідний рівень пошкоджень хромосомного апарату [18]. Окремі дослідження вказують на можливість участі делеційних поліморфізмів GST у патогенезі неплідності жінок і чоловіків [20], схильності до вроджених вад розвитку [5].

Встановлено зв'язок затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП) із делецією гена (CYP17), що кодує цитохром P450c17 [11]. Показано зв'язок делеційного варіанту GSTT1 ембріонів із наявністю TORCH-інфікування в антенатальному періоді, а також зв'язок делеції GSTM1 з виникненням у доношених новонароджених ускладнень у ранньому неонатальному періоді [7].

Не менш важливу роль у формуванні невиношування вагітності відіграють розлади системи гемостазу, зокрема тромбофілії, наслідком яких є розвиток плацентарних тромбозів [14].

За наявності тромбофілії (генетичної або набутої) ризик тромбоемболічних та акушерських ускладнень під час вагітності підвищується в сотні разів [15]. Крім того, компоненти системи гемостазу є медіаторами запалення. Таким чином, формується прокоагуляційний потенціал, який обумовлює непліддя, невдалі спроби екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), ранні преємбріональні

втрати та призводить до пізніх акушерських ускладнень. Наявність додаткових факторів ризику тромбозів може потенціювати ефекти тромбофілії у вагітних.

Наявність генетичної схильності до тромбофілічних станів, які проявляються різними репродуктивними та акушерськими ускладненнями, не є синонімами. Тромботичні ускладнення розвиваються в середньому у 10% носіїв мутації FV Leiden, у решти (90%) цей генетичний дефект фенотипово не проявляється. Однак при поєднанні декількох генетичних дефектів, які можуть призводити до тромбозу (антифосфоліпідний синдром (АФС), деякі екстрагенітальні захворювання), ризик його розвитку багаторазово збільшується. Також це обумовлює необхідність диференційованого підходу до тромбопрофілактики [17]. Найбільш значущі за частотою поширеності та негативними наслідками в акушерській практиці спадкові тромбофілії [9] можуть бути наслідком дефіциту антитромбіну III, протеїну C, протеїну S, мутація V фактора, гена протромбіну та MTHFR.

Однією з ланок патогенезу невиношування вагітності є ендотеліальна дисфункція. Усі речовини, які продукуються ендотелем, розподіляються на групи: фактори, що постійно утворюються в ендотелії та виділяються його клітинами в базолатеральному напрямку або в кров (оксиду азоту, простагліцині); фактори, що накопичуються в ендотелії та виділяються з нього при стимуляції (фактор Вільлебранда, Р-селектин, тканинний активатор плазміногену) [23]. При пошкодженні ендотеліальні клітини продукують прокоагулянти, вазоконстриктори і фактори росту [11].

Серед вазоактивних речовин особливе місце належить оксиду азоту, що виявляє виразні вазодилаторні властивості [12] та, за сучасними уявленнями, відіграє роль універсального регулятора багатьох фізіологічних процесів. Ендотеліальні клітини чутливі до вільних радикалів, запальних цитокінів тощо [11].

Ген ACE визначає синтез ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) — ключового фактора ренін-ангіотензинової системи. Фермент контролює перетворення ангіотензину-1 в ангіотензин-2, який є одним із найпотужніших вазоконстрикторів [2]. Також встановлена асоціація поліморфізму гена ACE з невиношуванням вагітності [24]. При цьому встановлений корелятивний зв'язок між алелем D і збільшенням кількості ACE

в плазмі крові, а алель I надає меншу функціональну активність. Виявлена асоціація D-алелю гену ACE з деякими формами пізнього гестозу і ЗВУРП [6].

У гені ендотеліальної нітроксидсинтази (NOS3) відомо чотири поліморфні варіанти. Виявлена асоціація 4a/4b поліморфізму гену NOS3 зі звичним невиношуванням вагітності та ЗВУРП [13]. Частота алелю 4a у жінок зі звичною втратою плода становила 20%, що вище, ніж у групі контролю (11%).

Слід зазначити, що вивчення асоціацій поліморфізму генів, які забезпечують ендотеліальні процеси з ризиком невиношування вагітності та втрати плода, знаходиться на початку шляху.

Скорочувальна діяльність матки залежить від кількості рецепторів на цитоплазматичних мембранах міоцитів, які специфічно взаємодіють із гуморальними регуляторами [2]. Основний механізм дії естрогенових рецепторів є однаковим для всіх стероїдних гормонів [8]. Сьогодні виділяють геномні (класичний та неklasичний) шляхи активації транскрипції естрогенових рецепторів. Негеномні механізми активації цих рецепторів реалізуються через внутрішньоклітинні сигнальні шляхи за участю кіназних ферментів [11].

Велике значення для розуміння патогенезу невиношування вагітності й особливостей імунної регуляції представляє характеристика балансу інтерлейкінів (ІЛ). Таку оцінку доцільно проводити з урахуванням можливої патогенетичної їх значущості, у зв'язку з їх про- та протизапальними властивостями [16]. Материнська імунна відповідь, яка відповідає за успішний перебіг вагітності, забезпечується перевагою протизапальних цитокінів — субпопуляції Т-хелперів другого типу (Th2). Існують відомості, що спектр генетичних варіантів, які відповідають за тромбофілію та запалення, більшою мірою порівняно з одиночними поліморфізмами формують кумулятивний ризик звичного невиношування вагітності. У зв'язку з цим досить актуальним є проведення генетичної діагностики на наявність генетичних поліморфізмів факторів, які беруть участь у процесах імунної регуляції гестаційного процесу [22].

Одним із відповідальних факторів за процес успішної інвазії трофобласту є саме ІЛ-8 [21].

При фізіологічному перебігу вагітності відзначається збільшення продукції цитокінів, які визначають розвиток імунної відповіді Th2-опосередкованим шляхом, які, блокуючи реакції клітинного імунітету, сприяють інвазії трофобласту, подальшому розвитку вагітності [10]. Зазначене можна розцінювати як активацію регуляторних механізмів, спрямовану на зниження прозапальної імунної активності й посилення синтезу блокуючих антитіл.

Дослідження ролі імунної системи в етіології невиношування ґрунтуються на аналізі пулу імунних клітин й імунних медіаторів/цитокінів у периферійній крові матері, а також деяких параметрів місцевого імунітету. Таким чином, профілактика, діагностика та лікування невиношування вагітності є досить складним завданням, оскільки не завжди є можливість виділити серед наведених факторів провідний, який обумовлює подальші зміни, подібні ланцюгу [4].

Успіх профілактики та лікування невиношування повністю залежить від можливості виявлення цього основного фактора та розробки заходів профілактики й лікування цієї складної патології.

**Мета** роботи — зменшити кількість перинатальних втрат у жінок із невиношуванням вагітності шляхом вивчення молекулярно-генетичних ланок патогенезу неви-

ношування вагітності, розроблення способів лікування в прегравідарному та гравідарному періодах залежно від поліморфізмів генів різних класів.

### Матеріали та методи дослідження

З метою визначення статистичної достовірності отриманих даних використано методи, які можуть одночасно поєднати різні показники в одній досліджуваній в групах. Для аналізу розбіжностей між показниками алельних поліморфізмів у жінок із невиношуванням вагітності та в жінок групи контролю висунуто статистичні гіпотези, сформовані на тлі молекулярно-генетичних, гормональних, імунних, бактеріологічних, біохімічних та інструментальних показників, які характеризують гомеостаз вагітної та стан фетоплацентарного комплексу. Використано методи дослідження: клінічні, генетичні, біохімічні, ендокринологічні, ультразвукові, статистичні. У дослідженні використано такі засоби вимірювальної техніки: фотометр імуноферментний Multiscan Plus, лічильник Гамма — 12, спектрофотометри СФ 46 і Spekoll — 11, апарат ультразвукової діагностики Acuson X — 300. Статистичний аналіз відносних величин одержаних результатів проведено за допомогою електронних таблиць MS Excel.

Нульова гіпотеза: розподіл несприятливих варіантів алельного поліморфізму всіх досліджуваних генів (показники) в групі жінок із невиношуванням вагітності та в контрольній групі відрізняються від рівномірного.

Альтернативна гіпотеза: розподіл несприятливих варіантів алельного поліморфізму в групі жінок із невиношуванням вагітності та в контрольній групі (показники) не відрізняється від рівномірного.

### Результати дослідження та їх обговорення

Установлено, що невиношування вагітності є мультифакторним захворюванням — наслідком дії «функціонально ослаблених» варіантів (алелей) багатьох генів на тлі несприятливих зовнішніх і внутрішніх факторів.

Використання критерію Спірмена при порівнянні статистичних гіпотез показало, що критичне значення показника становило 0,60, а емпіричне — 0,47. Тобто  $t$  критичне  $> t$  емпіричного. Таким чином, альтернативна гіпотеза відкидається. Приймається нульова гіпотеза, відмінність результатів сполучення алельних поліморфізмів генів між жінками основної та контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

У дослідженнях доведено, що за сукупністю генетичних ознак можна прогнозувати високі ризики невиношування вагітності, ранніх втрат вагітності, тяжких ускладнень другої половини гестації. Крім того, поліморфний характер невиношування вагітності дав змогу встановити, що існуюча система лікування жінок із гінекологічними розладами, які передують бажаній вагітності, не в змозі за допомогою курсових доз гормональної, токолітичної та метаболічної терапії забезпечити нормальний перебіг вагітності та пологів. Терапія, розпочата наприкінці першого триместру, може бути неефективною для нормального закінчення вагітності, що підтверджується результатами клінічної характеристики наслідків вагітності та пологів у жінок із невиношуванням групи порівняння. Це робить актуальним створення диференційованої персоналізованої терапії жінок із чисельними акушерськими втратами.

Точками розходження значущості генів між групами (основна та контрольна) стали патологічні поліморфізми таких генів: ІЛ-10, адренорецепторів, ACE, глікопротеїну, ІЛ-6, оксиду азоту.

Таблиця

**Показник акушерських ускладнень в обстежених жінок (n) зі спадковою тромбофілією, абс. (%)**

Спадкові тромбофілії	n	Значення показника акушерських ускладнень				
		ПН з СЗВУРП	тяжка пре-еклампсія	ПВНРП	антенатальна загибель плода	вчасні пологи
Мультигенна	27	3 (11,1)*#	1 (3,7)* #	3 (11,1)*#	1 (3,7)*	4 (14,8)* #
МТНFR, ТТ	37	3 (8,1)#	1 (2,7)#	3 (8,1)#	0	10 (27,0)#
МТНFR, СТ	89	2 (2,2)	0	1 (1,1)	3 (3,3)*	39 (43,8)

Примітки: \* – p < 0,05 – вірогідність різниці відносно показників мутації гену МТНFR, ТТ; # – p < 0,05 – вірогідність різниці відносно показників мутації гену МТНFR, СТ.

У клінічних протоколах зазначено, що роль інфекційного фактора в структурі чинників невиношування вагітності не зовсім з'ясована. Отримані нами дані розкривають механізми реалізації впливів інфекційного генезу в розвитку невиношування. Цей механізм пов'язаний із генетично зумовленою активацією запальної відповіді. Тому в носіїв хибних гомозигот генів інтерлейкінів або сполучень трьох гетерозигот генів інтерлейкінів із хибним носійством алеля гену ендотеліальної дисфункції або судинної стінки є передумовою розвитку інфікування під час вагітності з розвитком невиношування або реалізації утробного інфікування плода. Це пояснює наявність невдалих спроб лікування жінок (група порівняння).

Таким чином, генетичне прогнозування маніфестації запальної відповіді за наявності інфікування потребує корекції клітинної та гуморальної ланок імунітету.

За допомогою багатофакторного аналізу встановлено, що найбільш частим сполученням генів у жінок із невиношуванням є такі комбінації:

- Гетерозигота поліморфного варіанта (-351A/G) гену ESR1 або поліморфного варіанта (-397 C/T) гену ESR1 + гетерозигота поліморфного варіанта – 1082G/A гену IL-10, поліморфного варіанта C79G гену ADRB2 + гомозигота гену (варіанту A313G гену GSTP1 та гомозигота поліморфного варіанта C677T гену МТНFR + обтяжений запальними захворюваннями гінекологічний анамнез.
- ESR1, поліморфного варіанта 4a/4b гену eNOS, поліморфного варіанта I/D гену ACE, поліморфного варіанта C781T гену IL-8, поліморфного варіанта (-592C/A) гену IL-10, поліморфного варіанта -1082G/A гену IL-10, поліморфного варіанта C79G гену ADRB2, поліморфного варіанта (-174G/C) гену IL-6 + високий рівень сприйняття стресу.

На підставі проведеного молекулярно-генетичного дослідження встановлено, що із широкого спектра досліджуваних генів найпоширенішими та найвпливовішими на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень в обстежених жінок є спадкові тромбофілії, а саме: мутації II, V коагуляційних факторів та 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (МТНFR) поодиночі, в поєднанні між собою та з АФС. Мутація гену МТНFR виявлена у 100% обстежених.

Мультигенна спадкова тромбофілія спостерігалася у 17,6% обстежених; мутація гену МТНFR у гомозиготному (ТТ) стані відмічалася у 24,2% обстежених жінок; мутація гену МТНFR у гетерозиготному (СТ) стані – у 58,2% жінок.

Характер акушерських ускладнень в обстежених жінок зі спадковою тромбофілією наведено в таблиці. За даними таблиці, такі акушерські ускладнення, як пла-

центарна недостатність (ПН), синдром затримки внутрішньоутробного росту плода (СЗВУРП), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП), частіше розвивались під час вагітності у жінок із мультигенною тромбофілією та мутацією гену МТНFR у гомозиготному (ТТ) стані (p < 0,05). Антенатальна загибель плода майже з однаковою частотою зустрічалася у пацієнок із мультигенною тромбофілією та мутацією гену МТНFR у гетерозиготному (СТ) стані.

У вагітних зі спадковими тромбофіліями відмічалися такі варіанти завершення вагітності: строкові пологи – у 34,6% випадків, передчасні пологи – у 20%, мимовільні викидні – у 15% випадків. Імовірність доносити вагітність до строку пологів у 14,8% становила за наявності мультигенної тромбофілії; 27,0% – за наявності мутації гену МТНFR у гомозиготному стані та 43,8% – за наявності мутації гену МТНFR у гетерозиготному стані.

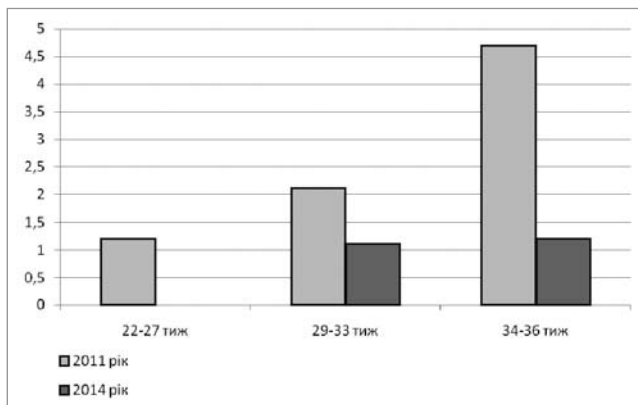
Більшість новонароджених народилася в задовільному стані з оцінкою за шкалою Апгар 7–8 балів (79%). У стані асфіксії народилося 17% немовлят: у 5–6 балів за шкалою Апгар оцінено 13% новонароджених; 1–4 бали – 4% дітей. Антенатальна загибель плода сталася у 2,6% випадків. Рання неонатальна втрата спостерігалася в 1,3% випадків. Маса новонароджених у 30% випадків була менше 3000 г, а у 10% дітей – менше 2500 г, що підтвердило первинне припущення стосовно високої частоти ПН і ЗВУР у вагітних зі спадковою, особливо, мультигенною тромбофілією.

У результаті дослідження вперше сформовано концепцію (причинно-наслідковий зв'язок) розвитку невиношування вагітності, яка полягає в такому: генетичні та психологічні передумови у жінок з обтяженими запальними захворюваннями статевих шляхів різного походження призводять до активації прозапальної відповіді з подальшим розвитком синдрому гіперкоагуляції і плацентарного тромбозу, які в умовах порушення роботи рецепторів до естрогенів та прогестерону викликають комплекс нейро-імунно-гуморальних змін із розвитком плацентарної дисфункції та активації скорочувальної активності міометрію, що призводить до передчасного переривання вагітності. На тлі цього створено систему профілактики та лікування жінок із невиношуванням до та під час вагітності. Ефективність системи підтверджена перинатальними наслідками в групах ризику виношування.

Нами сформовано групи ризику розвитку невиношування вагітності на тлі критеріїв молекулярно-генетичного обстеження:

- невиношування вагітності в різні терміни гестації (3 і більше вагітностей);
- наявність ретроамніальних і ретроплацентарних гематом під час цієї вагітності і в анамнезі;
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти і передлежання плаценти;
- патологічна кровотеча під час пологів;
- ЗВУР;
- порушення становлення менструальної функції, наявність множинної лейоміоми матки, ендометріоз;
- невдалі спроби ЕКЗ (преембріональні втрати);
- обтяжений сімейний анамнез (невиношування, мертвонародження, хромосомні і генетичні аномалії, у тому числі в родичів, тромбофілічні стани в найближчих родичів у віці до 50 років).

На основі проведених досліджень розроблено технологію прегравідарного лікування жінок із невиношуванням вагітності й технологію лікування під час гестації.



**Рис. 1.** Частота передчасних пологів у різні терміни в динаміці лікування на тлі розробленої технології

Застосування технології лікування дало змогу досягнути таких показників частоти передчасних пологів (рис. 1) і показників перинатальної смертності та інвалідизації малюків під впливом розробленої технології лікування (рис. 2).

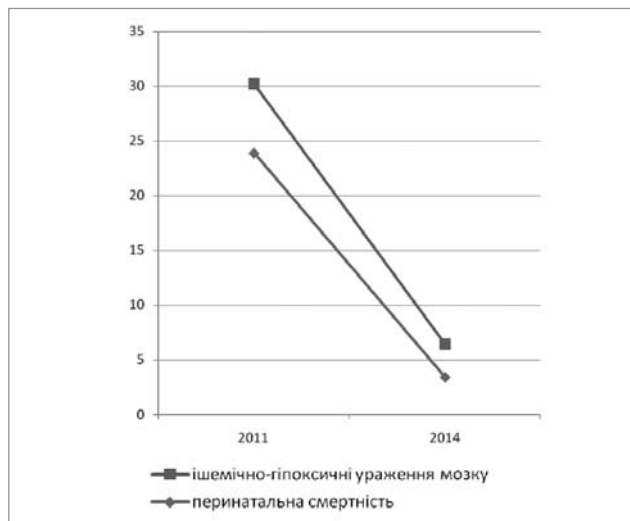
За отриманими результатами, розроблений комплекс спостереження дає змогу розробити персоналізовану систему лікування, ефективність якої підтверджена клінічними показниками, та скоротити кількість госпіталізацій під час вагітності, а також їх тривалість на 10–15 днів. Попередження дуже ранніх передчасних родів, відшарування плаценти та патологічних кровотеч є потужним фактором профілактики материнської та перинатальної смертності.

### Висновки

Генетичні передумови в жінок із підвищеним рівнем стресу та запальними захворюваннями статевої системи запускають каскад нейро-гормонально-імунних реакцій, які навіть при настанні вагітності супроводжуються децидуїтом і генералізованим та/або місцевим гіперкоагуляційним синдромом із розвитком невиношування. Мультигенна тромбофілія значно збільшує акушерський (в 1,4 разу) і перинатальний (в 1,5 разу) ризику. Найбільш несприятливим є прогноз для наслідків вагітності при поєднанні спадкових тромбофілій з АФС.

### ЛІТЕРАТУРА

- Беспалова О.Н. Генетические факторы риска невынашивания беременности : автореф. дис. ... д.мед.н. / О.Н. Беспалова. — Санкт-Петербург, 2009. — 36 с.
- Борис О.М. Поліморфізм генів рецепторів ФСГ (ESHR) та E2 (ESR2) у пацієнок з хронічною гіперандрогенною ановуляцією, що потребують при лікуванні безпліддя проведення ДРТ/О.М. Борис // Імунологія та алергологія. — 2012. — № 3. — С. 29—34.
- Веропотвелян П.М. Поліморфізм ферментів метаболізму естрогенів у пацієнок з гіперплазією в ендометрії в пізньому репродуктивному віці / П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, С.П. Ярчук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2012. — Т. 75, № 5. — С. 73—75.
- Воробьева И.И. Невынашивание: роль гормональных факторов // Актуальные вопросы невынашивания беременности и выхаживания недоношенных новорожденных. — Киев, 2005. — С. 8—25.
- Запорожан В.М. Поліморфізм гена, що кодує транспортер відновлених фолатів RFC1, та вроджені дефекти нервової трубки плоду / В.М. Запорожан, В.Г. Марічереда, О.М. Куліш // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2012. — № 1. — С. 126—128.
- Ковальова О.М. Аналіз зв'язку I/D поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту з розвитком сепсису та пневмонії у передчасно народжених дітей / О.М. Ковальова // Клініч. та експерим. патологія. — 2012. — Т. 11, № 4. — С. 77—81.
- Кудінова В.В. Наслідки вагітності, пологів, стан новонароджених у жінок із невиношуванням, яким проводили метаболічну корекцію / В.В. Кудінова // Репродуктивна ендокринологія. — 2011. — № 2. — С. 26—29.
- Нові підходи до лікування загрози переривання вагітності / І.І. Воробйова, А.А. Живецька—Денисова, С.П. Писарева [та ін.] // Таврический медико-биологический вестник. — 2011. — Т. 14, № 3, ч. 2 (55). — С. 60—63.
- Роль поліморфізму генів MTHFR і MTRR у формуванні вроджених дефектів нервової трубки плода у південному регіоні України / В.М. Запорожан, В.Г. Марічереда, О.М. Куліш, П. Каваллі // Інтегративна антропологія. — 2011. — № 2. — С. 4—6.
- Ширшев С.В. Иммунология материнско-фетальных взаимодействий / С.В. Ширшев. — Екатеринбург: УрО РАН, 2009. — 582 с.
- A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage / S. Laird, E. Tuckerman, B. Cork [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2003. — № 9 (2). — P. 163—174.
- An endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism is associated with preeclampsia / С.В. Tempfer, K. Dorman, R.L. Deter [et al.] // Hypertens Pregnancy. — 2001. — Vol. 20, № 1. — P. 107—118.



**Рис. 2.** Порівняння частоти перинатальної смертності та показника частоти інвалідизації в результаті розробленої технології лікування

Дослідження поліморфізму генів різних класів для виявлення передумов розвитку акушерської патології є доцільним у жінок груп ризику для проведення патогенетичного лікування та прегравідарної профілактики ускладнень, а у випадку перинатальних втрат дає змогу пояснити неефективність терапії. Останнє має не тільки медичне, але й правове значення.

Соціальне значення молекулярно-генетичної діагностики полягає у формуванні відповідальності пацієнтів за підтримання власного здоров'я, розуміння природи репродуктивної патології й репродуктивних втрат та ефективності лікувальних заходів. Це усвідомлення формує власну відповідальність за виконання рекомендацій.

Національні особливості поліморфізму генів, які визначають механізми формування звичного невиношування вагітності та роз'яснюють роль різних чинників у патогенезі захворювання, необхідно враховувати при створенні клінічних протоколів та інших нормативних документів.



13. An endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism is associated with preeclampsia / C.B. Tempfer, K. Dorman, R.L. Deter [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. — 2001. — Vol. 20, № 1. — P. 107—118.
14. Barbui T. Antiphospholipid syndrome: clinical and diagnostic utility of laboratory tests // *Semin. Thromb. Haemost.* — 2005. — № 31 (1). — P. 17—24.
15. Bick R.L. Disorders of thrombosis and haemostasis / R.L. Bick // *Clinical and laboratory practice*. — Lippincott Williams and Walkins, 2002. — Third edition. — 400 p.
16. Cytokine Gene Polymorphisms in Recurrent Pregnancy Loss of Unknown Cause / N. Prigoshin, M. Tambutti, J. Larriba [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2004. — Vol 52, № 1. — P. 36—41.
17. Factor V Leden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages / Z.J. Foka, A.F. Lambropoulos, H. Saravelos [et al.] // *Human Reproduction*. — 2000. — Vol. 24, № 2—3. — P. 123—130.
18. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part II-endometriosis / C.B. Tempfer, M. Simoni, B. Destenaves, B.C.J.M. Fauser // *Human Reproduction Update*. — 2009. — Vol. 15, № 1. — P. 97—118.
19. Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge / S. Daher, R. Mattar, B. Gueuvoghlian-Silva, M. Torloni // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2012. — Vol. 67, № 4. — P. 341—347.
20. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss / S.F. Yamada, T. Kondo [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 9, № 3. — P. 165—169.
21. Maternal serum interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in preterm labor / A.M. Bahar, H.W. Ghalib, R.A. Moosa // *Acta Obstet. Gynec. Scand.* — 2003. — Vol. 82, № 6. — P. 543—546.
22. Medical treatments for incomplete miscarriage / J. Neilson, G. Gyte, M. Hickey [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2013. — № 28. — P. 37.
23. Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages / T. Buchholz, P. Lohse, N. Rogenhofer [et al.] // *Human. Reproduction*. — 2003. — Vol. 18, № 11. — P. 2473—2477.
24. The role of angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein — E polymorphisms on lipid composition in newborn infants with intrauterine growth restriction / V. Akisu, Z. Balim, H. Cetin [et al.] // *Early Hum. Dev.* — 2004. — Vol. 78, № 2. — P. 95—103.
25. Venkata Suryanarayana. Association of CYP1A1 gene polymorphism with recurrent pregnancy loss in the South Indian population / Venkata Suryanarayana1, Mamata Deenadayal and Lalji Singh // *Human Reproduction*. — 2004. — Vol. 19, № 11. — P. 2648—2652.
26. Waites K.B. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens / K.B. Waites, B. Katz, R.L. Shelonka // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2005. — № 18 (4). — P. 757—789.

**Определение роли ведущих генетических и клинических факторов в развитии невынашивания беременности**

**И.И. Воробьева, Н.Я. Скрипченко, В.Б. Ткаченко, Н.В. Рудакова, А.А. Живецкая—Денисова, С.Н. Толкач**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Цель** — определить полиморфизм генов-кандидатов в развитии невынашивания беременности для усовершенствования системы мер по его предупреждению.

**Пациенты и методы.** В работе использованы клинические, генетические, биохимические, эндокринологические, ультразвуковые, статистические методы исследования.

**Результаты.** Статистический анализ гипотез, определяющих характер распределения неблагоприятных вариантов аллельного полиморфизма исследуемых генов (показатели) в группах женщин с невынашиванием беременности и в контрольной группе показал, что они отличаются от равномерного. Также установлены две наиболее частые комбинации аллельных полиморфизме генов-кандидатов у женщин с невынашиванием.

**Выводы.** В результате исследования сформирована современная концепция (причинно-следственная связь) развития невынашивания беременности. На ее основе создана система профилактики и лечения женщин с невынашиванием до и во время беременности. Ее эффективность подтверждается перинатальными последствиями в группах риска невынашивания.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, невынашивание беременности.

**Defining the role of leading genetic and clinical factors in the development of miscarriage**

**I. Vorobyova, N. Skrypchenko, V. Tkachenko, N. Rudakova, A. Zhyvetskaya—Denisova, S. Tolkach**

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Purpose** — to determine a polymorphism of candidate genes miscarriage system allows improving measures to prevent it.

**Patients and methods.** The paper used clinical, genetic, biochemical, endocrinological, ultrasonic, statistical methods.

**Results.** Statistical analysis of hypotheses on the distribution of allelic variants of unfavourable polymorphisms studied genes (indicators) in groups of women with recurrent pregnancy and in the control group showed that they differ from uniform. Also has two most frequent combination of allelic polymorphism candidate genes in women with miscarriage.

**Conclusions.** The study formed the modern concept (causation) of miscarriage. On this basis a system of prevention and treatment of women with miscarriage before and during pregnancy. Its effectiveness is confirmed perinatal outcomes in risk groups miscarriage.

**Key words:** polymorphism of genes, development of miscarriage.

**Сведения об авторах:**

**Воробьева Ирина Ивановна** — д.мед.н., руководитель отделения научных проблем невынашивания беременности ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-59.

**Скрипченко Наталья Яковлевна** — засл. врач Украины, д.мед.н., зав. отделением внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-59.

**Ткаченко Виктория Борисовна** — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-59.

**Рудакова Надежда Валерьевна** — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-59.

**Живецкая-Денисова А.А.** — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Толкач С.М.** — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 13.09.2016 г.

# МЕДИЧНИЙ СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ФОРУМ



**14-16 березня**

Київ • МВЦ • Ⓜ Лівобережна



## Розділи:

- Дієтологія
- Ортопедія
- Дерматологія
- Реабілітація
- Пластична хірургія
- Оториноларингологія

Організатори:



В рамках:

Конгресу індустрії краси  
Estet Beauty Expo



MedForum.Kyiv

Тел: +38 (044) 496 86 45 / e-mail: MedForum@pe.com.ua

[www.medforum.kiev.ua](http://www.medforum.kiev.ua)