

УДК 618.39-021.3:575.191

В.Б. Ткаченко<sup>1</sup>, А.С. Раздайбедина<sup>2</sup>, І.І. Воробйова<sup>1</sup>

## Оцінка ризику спонтанного викидня залежно від генетичних характеристик жінки

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ<sup>2</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):74-79; doi 10.15574/PP.2018.73.74

**Мета** — вивчити зв'язок між одиночними нуклеотидними поліморфізмами Toll-подібних рецепторів, цитокінів, гена прогестерону та ризиком спонтанного аборт.

**Пацієнти та методи.** Досліджено одиночні нуклеотидні поліморфізми таких генів (TLR2 G753A, TLR4 C399T, TLR9G2848A, TGF-β1 C509T, PGR PROGINs, IL-6 G174C, IL-8 C781T, IL-10C592A, TNFα G308A) у 106 жінок, вагітність яких закінчилася викиднем, і у 74 жінок, які народили в строк без ускладнення вагітності. Усі жінки за національністю українки.

**Результати.** За отриманими даними, генотипи генів, які різко підвищують ризик спонтанного переривання вагітності, в порядку зменшення показника відношення шансів такі: TLR9 AA, IL-10 AA, TLR2 GA, PROGINs T2/T2, TLR4 CT, TLR9 GA, IL-10 CA, IL-6 GC, TGF-β CC. Найбільш значущими мутантними алелями досліджуваних генів, які значно підвищують ризик спонтанного переривання вагітності, в порядку зменшення показника відношення шансів є: TLR9A, TLR2A, IL-10A, TLR4T, TNFα A.

**Висновки.** Виявлені генотипи та алельні поліморфізми відіграють критичну роль у невиношуванні вагітності.

**Ключові слова:** викидень, спонтанний аборт, цитокіни, Toll-подібні рецептори, прогестерон, поліморфізм.

### Evaluation of risk of miscarriage depending on genetic characteristics of a woman

V.B. Tkachenko<sup>1</sup>, A.S. Razdaibiedina<sup>2</sup>, I.I. Vorobiova<sup>2</sup><sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

**Objective** — to study the relationship between the single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors, cytokines, progesterone gene and the risk of spontaneous abortion.

**Material and methods.** Single nucleotide polymorphisms of such genes (TLR2 G753A, TLR4 C399T, TLR9G2848A, TGF-β1 C509T, PGR PROGINs, IL-6 G174C, IL-8 C781T, IL-10C592A, TNFα G308A) were studied in 106 women whose pregnancy ended in miscarriage and in 74 women who delivered in term without any pregnancy complication. All participants were Ukrainian women.

**Results.** According to the data obtained, the genotypes of genes that dramatically increase the risk of spontaneous abortion in the order of decreasing odds ratio are as follows: TLR9 AA, IL-10 AA, TLR2 GA, PROGINs T2/T2, TLR4 CT, TLR9 GA, IL-10 CA, IL-6 GC, TGF-β CC. The most significant mutant alleles of the studied genes, which significantly increase the risk of spontaneous abortion, in order of decreasing odds ratios are as follows: TLR9A, TLR2A, IL-10A, TLR4T, TNFα A.

**Conclusions.** The detected genotypes and allelic polymorphisms play a critical role in miscarriage.

**Key words:** miscarriage, spontaneous abortion, cytokines, Toll-like receptors, progesterone, polymorphism.

### Оценка риска самопроизвольного выкидыша в зависимости от генетических характеристик женщины

В.Б. Ткаченко<sup>1</sup>, А.С. Раздайбедина<sup>2</sup>, И.И. Воробьева<sup>1</sup><sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев<sup>2</sup>Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Украина

**Цель** — изучить связь между одиночными нуклеотидными полиморфизмами Toll-подобных рецепторов, цитокинов, гена прогестерона и риском спонтанного аборта.

**Пациенты и методы.** Исследованы одиночные нуклеотидные полиморфизмы генов (TLR2 G753A, TLR4 C399T, TLR9G2848A, TGF-β1 C509T, PGR PROGINs, IL-6 G174C, IL-8 C781T, IL-10C592A, TNFα G308A) у 106 женщин, беременность которых закончилась выкидышем, и у 74 женщин, которые родили в срок без осложнения беременности. Все женщины по национальности украинки.

**Результаты.** По полученным данным, генотипы генов, резко повышающие риск спонтанного прерывания беременности, в порядке снижения показателя отношения шансов следующие: TLR9 AA, IL-10 AA, TLR2 GA, PROGINs T2/T2, TLR4 CT, TLR9 GA, IL-10 CA, IL-6 GC, TGF-β CC. Наиболее значимыми мутантными алелями исследуемых генов, значительно повышающими риск спонтанного прерывания беременности, в порядке снижения показателя отношения шансов являются: TLR9A, TLR2A, IL-10A, TLR4T, TNFα A.

**Выводы.** Виявленые генотипы и алельные полиморфизмы играют критическую роль в невынашивании беременности.

**Ключевые слова:** выкидыш, спонтанный аборт, цитокины, Toll-подобные рецепторы, прогестерон, полиморфизм.

### Актуальність теми

Одна з провідних проблем акушерства — це передчасне переривання вагітності, яке спостерігається у 30% бажаних вагітностей і не має тенденції до зменшення [1, 18]. Навіть після ретельної експертизи в більш ніж 50% випадків причини втрати вагітності не відомі, а лікувальні заходи, спрямовані на діагностику причини викидня, не завжди ефективні [1]. Втрата вагітності вважається багатофакторною

патологією [2, 3, 18], і вивчення генетичних факторів, які можуть бути передумовою викидня, є сучасним і перспективним напрямом персоналізованої медицини, спрямованої на профілактику різних акушерських ускладнень [4].

Нормальне забезпечення репродуктивної функції в жінок залежить від гармонійного функціонування нервових, імунних та ендокринних механізмів [11, 12, 13]. Три основні групи білків, які регулюють ці процеси і відпо-

відають за клітинну сигналізацію, імунні вроджені реакції та гормональний контроль під час вагітності, — це відповідно цитокини, Toll-подібні рецептори (TLR) та рецептори прогестерону (PGR) [5, 6, 15, 16].

Прийнято вважати, що передчасні пологи стимулюються надмірною продукцією прозапальних цитокинів, такі як фактор некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін-8 (IL-8) та інтерлейкін-6 (IL-6). Вони стимулюють синтез простагландинів — тригерів передчасних пологів [9]. Крім того, протизапальні цитокини, такі як інтерлейкін-10 (IL-10) і трансформуючий фактор росту  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), також залучені до прогресування вагітності і розвитку плода [14, 17]. Однак давня парадигма про роль співвідношення Th1/Th2 факторів в успішному перебігу вагітності тепер вважається надмірним спрощенням [5, 8, 15]. Таким чином, під впливом різних поліморфних варіантів генів цитокинів відбувається різна їх продукція [5, 15]. Ось чому важливо визначити ефекти цитокинів у механізмах розвитку спонтанного абортів. Важливим є вивчення генів Т-клітин хелперів 1-го типу (Th1), цитокинів — TNF- $\alpha$ , IL-8 та IL-6, а також генів Т-клітин хелперів 2-го типу (Th2) цитокинів — IL-10 і TGF- $\beta$ 1 у процесах, що призводять до невиношування вагітності в різні терміни.

Поліморфізми TLR, унаслідок ідентифікації різних структурних компонентів інфекційних агентів, викликають індивідуальні зміни в морфофункціональній системі «мати—плацента—плід» [7, 10]. Мутації генів TLR часто асоціюються з дисбалансом у системі природного імунітету і, як наслідок, чутливість материнського організму до інфекцій збільшується. Це призводить до розвитку хронічних запальних процесів [7].

**Мета** дослідження — вивчити зв'язок між одиночними нуклеотидними поліморфізмами (SNP) TLR, цитокинів, гена PGR та ризиком спонтанного абортів.

### Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 106 жінок із невиношуванням вагітності в анамнезі (основна група) і 74 жінки з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група), яких спостерігали в акушерських клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» протягом 2015–2017 рр. Усі досліджувані жінки за національністю українки. Для ідентифікації SNP досліджуваних генів викори-

стовували зразки ДНК, виділені з ядер клітин периферичної крові. Ідентифікацію поліморфних алелей генів виконували за методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції.

Для визначення впливу запальних реакцій у патогенезі невиношування вагітності проводили генотипування промоторних ділянок із використанням таких поліморфних маркерів: G753A — для TLR2; C399T — для TLR4; G2848A — для TLR9; C509T — для TGF- $\beta$ 1; Progin — для PGR; G174C — для IL-6; C781T — для IL-8; C592A — для IL-10; G308A — для TNF $\alpha$ .

Для розрахунків використовували програму для статистики та графіки (версія 3.4.3). Для визначення різниці між частотою спостережуваних генотипів у жінок із невиношуванням вагітності і частотою генотипів у загальній популяції використовували  $\chi$ -квадратний критерій Пірсона з рівнем значущості 0,05 для кожного з генетичних поліморфізмів.

З урахуванням невідомих ефектів поліморфізмів досліджуваних генів на ризик викиднів, використовували як мультиплікативну, так і загальну адитивну модель успадкування. Визначали показник відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Причому першу алель визначали як дику, другу — як мутантну.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

### Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення індивідуального генетичного внеску в ризик втрати вагітності оцінювали індивідуальні впливи SNP генів на розвиток спонтанного переривання вагітності. Порівнювали генотипи і алельні частоти кожного з 9 досліджуваних генів (TLR2 G753A, TLR4 C399T, TLR9 G2848A, TGF- $\beta$ 1 C509T, PGR PROGINS, IL-6 G174C, IL-8 C781T, IL-10 C592A, TNF $\alpha$  G308A) в обстежених жінок основної та контрольної груп. Вивчали статистичні показники для кожного з досліджених поліморфізмів у досліджуваних групах жінок для мультиплікативної та адитивної моделі наслідування з подальшим аналізом тих генів, для яких різниця частот генотипу в групах була статистично значущою в обох моделях.

Таблиця 1

Статистичні показники для алелей гена TLR2 G753A за мультиплікативною моделлю наслідування

Алель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
G	0,962	0,994	3,43	0,06	0,17	0,02–1,40
A	0,038	0,007			5,76	0,71–46,59

Таблиця 2

Статистичні показники для генотипів гена TLR2 G753A за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
GG	0,925	0,986	3,52	0,17	0,17	0,02–1,37
GA	0,075	0,014			5,96	0,73–48,71
AA	0,000	0,000			0,70	0,01–35,65

Таблиця 3

Статистичні показники для алелей гена TLR4 C399T за мультиплікативною моделлю наслідування

Алель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
C	0,920	0,966	3,27	0,07	0,40	0,40–1,11
T	0,080	0,034			2,49	0,90–6,92

Таблиця 4

Статистичні показники для генотипів гена TLR4 C399T за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
CC	0,840	0,932	3,50	0,17	0,38	0,13–1,08
CT	0,160	0,068			2,64	0,93–7,50
TT	0,000	0,010			0,70	0,01–35,65

Таблиця 5

Статистичні показники для алелей гена TLR9 G2848A за мультиплікативною моделлю наслідування

Алель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
G	0,462	0,858	58,27		0,14	0,08–0,24
A	0,538	0,142			7,03	4,12–12,01

Таблиця 6

Статистичні показники для генотипів гена TLR9 G2848A за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
GG	0,283	0,757	43,40		0,13	0,06–0,25
GA	0,358	0,203			2,20	1,10–4,39
AA	0,356	0,041			13,23	3,90–44,87

Таблиця 7

Статистичні показники для алелей гена PGR PROGINS за мультиплікативною моделлю наслідування

Алель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
T1	0,882	0,858	0,45	0,5	1,24	0,66–2,30
T2	0,118	0,142			0,81	0,43–1,51

Результати дослідження поліморфізму алелей та генотипів гена TLR2 G753A за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 1 та 2.

Результати дослідження поліморфізму алелей та генотипів гена TLR4 C399T за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 3 та 4.

Результати дослідження алельного поліморфізму та генотипу гена TLR9 G2848A за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 5 та 6.

Результати дослідження аналізу поліморфізму алелей та генотипів гена PGR PROGINS за мультиплікативною моделлю наслідування та загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 7 та 8.

Таблиця 8

Статистичні показники для генотипів гена PGR PROGINS за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
T1/T1	0,811	0,730	4,92	0,09	1,59	0,79–3,23
T1/T2	0,142	0,257			0,48	0,22–1,02
T2/T2	0,047	0,014			3,61	0,41–31,59

Таблиця 9

Статистичні показники алелів гена TGF- $\beta$ 1 C509T за мультиплікативною моделлю наслідування

Алель	Частота		с2	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
C	0,670	0,608	1,45	0,23	1,31	0,84–2,07
T	0,330	0,393			0,76	0,49–1,18

Таблиця 10

Статистичні показники для генотипів гена TGF- $\beta$ 1 C509T за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
CC	0,425	0,324	1,88	0,39	1,54	0,83–2,86
CT	0,491	0,568			0,73	0,40–1,33
TT	0,085	0,108			0,77	0,28–2,09

Таблиця 11

Статистичні показники алелей гена IL-6 G174C за мультиплікативною моделлю наслідування

Алель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
G	0,580	0,568	0,06	0,81	1,05	0,69–1,62
C	0,420	0,432			0,95	0,62–1,45

Таблиця 12

Статистичні показники для генотипів гена IL-6 G174C за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
GG	0,255	0,324	5,71	0,06	0,71	0,37–1,37
GC	0,651	0,486			1,97	1,07–3,62
CC	0,094	0,189			0,45	0,19–1,07

Таблиця 13

Статистичні показники алелей гена IL-8 C781T за мультиплікативною моделлю наслідування

Алель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
C	0,547	0,615	1,63	0,2	0,76	0,49–1,16
T	0,453	0,385			1,32	0,86–2,03

Таблиця 14

Статистичні показники для генотипів гена IL-8 C781T за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
CC	0,292	0,419	3,35	0,19	0,57	0,31–1,07
CT	0,509	0,392			1,61	0,88–2,94
TT	0,198	0,189			1,06	0,50–2,25

Результати дослідження поліморфізму алелей та генотипів гена TGF- $\beta$ 1 C509T за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 9 та 10.

Результати дослідження поліморфізму алелей та генотипів гена IL-6 G174C за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 11 та 12.

Результати дослідження поліморфізму алелей та генотипів гена IL-6 IL-8 C781T за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 13 та 14.

Результати дослідження поліморфізму алелей та генотипів гена IL-10 C592A за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 15 та 16.

Таблиця 15

Статистичні показники алелей гена IL-10 C592A за мультиплікативною моделлю наслідування

Алеель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
C	0,717	0,878	13,38	0,0003	0,35	0,20–0,62
A	0,283	0,122			2,85	1,60–5,07

Таблиця 16

Статистичні показники для генотипів гена IL-10 C592A за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
CC	0,509	0,757	13,68	0,001	0,33	0,17–0,66
CA	0,415	0,243			2,21	1,14–4,26
AA	0,075	0,000			12,86	12,86–226,33

Таблиця 17

Статистичні показники алелей гена TNF $\alpha$  G308A за мультиплікативною моделлю наслідування

Алеель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
G	0,873	0,889	0,57	0,45	0,77	0,40–1,51
A	0,127	0,101			1,29	0,66–2,53

Таблиця 18

Статистичні показники для генотипів гена TNF $\alpha$  G308A за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
GG	0,745	7,976	0,66	0,42	0,36	0,36–1,52
GA	2,55	0,203			0,66	0,66–2,75
AA	0,000	0,000			0,70	0,01–36,65

Результати дослідження поліморфізму алелей та генотипів гена TNF $\alpha$  G308A за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 17 та 18.

Після статистичних розрахунків для досліджуваних генів ми знайшли SNPs алелі та генотипи, пов'язані з ризиком викидня.

SNP генотипи різко підвищують ризик спонтанного абортів: IL-10 AA (OR=12,86, p=0,001), IL-10 CA (OR=2,21, p=0,001), TLR9 AA (OR=13,23, p<0,0001) і TLR9 GA (OR=2,20, p<0,0001), TLR2 GA (OR=5,96, p=0,17), TLR4 CT (OR=2,64, p=0,17), PGR PROGINS T2/T2 (OR=3,61, p=0,09), IL-6 GC (OR=1,97, p=0,06), TGF- $\beta$  CC (OR=1,54, p=0,39).

Показано, що значно підвищують ризик спонтанного переривання вагітності такі мутантні алелі: TLR9A (OR=7,03, p<0,0001), IL-10A (OR=2,85, p=0,0003), TLR2A (OR=5,76, p=0,06), TLR4T (OR=2,49, p=0,07).

## Висновки

За отриманими даними, генотипи генів, які різко підвищують ризик спонтанного переривання вагітності, в порядку зменшення показника відношення шансів такі: TLR9 AA, IL-10 AA, TLR2 GA, PROGINS T2/T2, TLR4 CT, TLR9 GA, IL-10 CA, IL-6 GC, TGF- $\beta$  CC.

Найбільш значущими мутантними алелями досліджуваних генів, що значно підвищують ризик спонтанного переривання вагітності, в порядку зменшення показника відношення шансів є: TLR9A, TLR2A, IL-10A, TLR4T, TNF $\alpha$  A.

Отримані результати висвітлюють нові аспекти до патогенезу спонтанного переривання вагітності, з точки зору значущості впливу індивідуальних молекулярно-генетичних показників.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B et al. (2013). Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 10: S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
2. Thompson JL, Kuklina EV, Bateman BT, Callaghan WM, James AH, Grotegut CA. (2015). Medical and obstetric outcomes among pregnant women with congenital heart disease. *Obstet Gynecol*. 126: 346-354. doi: 10.1097/AOG.0000000000000973.
3. Van Eerden L, Zeeman GG, Page-Christiaens GC, Vandenbussche F, Oei SG, Scheepers HC, van Eyck J, Middeldorp JM, Pajkrt E, Duvekot JJ, de Groot CJ, Bolte AC. (2014). Termination of pregnancy for maternal indications at the limits of fetal viability: A retrospective cohort study in the dutch tertiary care centres. *BMJ open*. 4: e005145.
4. Dundar M, Uzak AS, Erdogan M, Akbarova Y. (2011). Prediction, prevention and personalisation of medication for the prenatal period: genetic prenatal tests for both rare and common diseases. *The EPMA Journal*. 2 (2): 181—195. doi:10.1007/s13167-011-0080-3.
5. Sykes L, MacIntyre DA, Yap XJ, Ponnampalam S, Teoh TG, Bennett PR. (2012). Changes in the Th1: Th2 Cytokine Bias in Pregnancy and the Effects of the Anti-Inflammatory Cyclopentenone Prostaglandin 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ - Prostaglandin J2. *Mediators of Inflammation*: 416—739. doi:10.1155/2012/416739.
6. Jinfen JU et al. (2014). Toll-like Receptor-4 Pathway Is Required for the Pathogenesis of Human Chronic Endometritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 8.6: 1896—1900. PMC. Web. 30 Dec. 2017.
7. Skevaki C, Pararas M, Kostelidou K et al. (2015). Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. *Clin Exp Immunol*. 180: 165—177.
8. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. (1993). Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today*. 14 (7): 353—610.1016/0167-5699(93)90235-D.
9. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. (2014). Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. *Front. Immunol*. 27 (5): 253.
10. Daher S, Mattar R, Gueuvoghlian-Silva B, Torloni M. (2012). Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge. *American Journal of Reproductive Immunology*. 67 (4): 341—347.
11. Abrams ET, Miller EM. (2011). The roles of the immune system in women's reproduction: evolutionary constraints and life history trade-offs. *Am J Phys Anthropol*. 146 (53): 134—54. doi: 10.1002/ajpa.21621. Review.
12. Rakesh S et al. (2013). Lifestyle Factors and Reproductive Health: Taking Control of Your Fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*. 11: 66. PMC. Web. 30 Dec. 2017.
13. Marques-Pinto A, Carvalho D. (2013). Human Infertility: Are Endocrine Disruptors to Blame? *Endocrine Connections* 2.3: R15-R29. PMC. Web. 30 Dec. 2017.
14. Rowe JH, Ertelt JM, Xin L, Way SS. (2013). Regulatory T cells and immune pathogenesis of prenatal infection. *Reproduction*. 146: R191-R203.
15. Prigoshin N, Tambutti M, Larriba J, Gogorza S, Testa R. (2004). Cytokine gene polymorphisms in recurrent pregnancy loss of unknown cause. *Am J Reprod Immunol*. 52: 36—41.
16. Manuck TA, Major HD, Varner MW, Chettier R, Nelson L, Esplin MS. (2010). Progesterone receptor genotype, family history, and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 115: 765—70.
17. Weel IC, Baergen RN, Romo-Veiga M, Borges VT, Ribeiro VR, Witkin SS et al. (2016). Association between Placental Lesions, Cytokines and Angiogenic Factors in Pregnant Women with Preeclampsia. *PLoS ONE*. 11 (6): e0157584. doi:10.1371/journal.pone.0157584.
18. Christiansen OB. (1996, Jul.-Aug.). A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. *Hum Reprod Update*. 2 (4): 271—93.

## Сведения об авторах:

**Ткаченко Виктория Борисовна** — к.мед.н., акушер-гинеколог высшей категории, ст.н.с отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Раздайбедина А.С.** — каф. информатики и кибернетики КНУ имени Т. Шевченка. Адрес: г. Киев, пр. Академика Глушкова, 4д.

**Воробьева Ирина Ивановна** — д.мед.н., зав. научным родовым отделением для беременных с акушерской патологией с кабинетом УЗИ ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-64.

Статья поступила в редакцию 16.09.2017 г.