

УДК 618.39-021.3:575.113

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

Визначення ролі поліморфізму генів-кандидатів у передчасному перериванні вагітності різних термінів

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.3(67):61-65; doi 10.15574/PP.2016.67.61

Мета — визначити вірогідну роль поліморфізму генів різних класів у передчасному перериванні вагітності різних термінів.

Пацієнти та методи. В акушерських клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» у 2012–2014 рр. під спостереженням із приводу загрози переривання вагітності перебували 153 жінки з факторами підвищеного ризику виникнення передчасних пологів та 86 жінок із реалізованою репродуктивною функцією в якості контролю.

Результати. Розподіл долі носіїв протективних алелів досліджуваних генів у жінок із невиношуванням дав змогу встановити протективні поліморфізми досліджуваних генів. У 68% випадків порушення роботи генів тромбофілії та естрогенових рецепторів стали причиною первинного порушення фолікулогенезу та неповноцінної децидуалізації ендометрію, що є передумовою ранніх та пізніх акушерських ускладнень. Наявність патологічних поліморфізмів хоча б за 5 генами з різних класів або 2–3 генів — тромбофілії підвищували ризик невиношування у 32–54 рази.

Висновки. Жінки з невиношуванням вагітності відрізняються від жінок із реалізованою репродуктивною функцією кількістю мутантних алелів генів різних класів, які роблять різний внесок у розвиток репродуктивних втрат.

Ключові слова: поліморфізм генів, передчасне переривання вагітності.

Вступ

Актуальність проблеми невиношування вагітності визначається демографічними, соціальними та медичними показниками, які відображають стан здоров'я населення країни. Незважаючи на численні дослідження в цьому напрямку, частота передчасного переривання вагітності в Україні становить 15–30%, а за деякими даними, до 60% від загальної кількості вагітностей [18]. У структурі перинатальних втрат провідне місце посідають діти з малою масою при народженні, унаслідок передчасного переривання вагітності [8, 10]. Доведено, що майже у 80% жінок із невиношуванням вагітності виявляються суттєві зміни в імунній, нейроендокринній та коагуляційній системах, що призводить до порушень формування та зриву адаптаційних механізмів у системі «мати—плацента—плід», трагічним наслідком яких є втрата плода або новонародженого [9].

У багатьох жінок самовільне переривання вагітності неодноразово повторюється, найчастіше в однакові терміни. Це дає змогу припустити наявність постійно присутніх факторів, які лежать в основі передчасного невиношування вагітності.

Застосування методів молекулярної діагностики в медичній практиці суттєво впливає на визначення індивідуальної сукупності ризиків на механізми розвитку, зокрема, розладів репродуктивного здоров'я.

У ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» проведено аналіз даних світової літератури щодо вивчення ролі сукупності генів різних класів у формуванні невиношування та іншої патології вагітності [4]. Нами проаналізовано результати досліджень щодо ролі генів судинної стінки та факторів росту [2], обміну фолієвої кислоти [24], лейденської мутації [27], детоксикації [29] у жінок із різних країн Європи, Азії, Японії та Америки. Враховуючи той факт, що алельні поліморфізми мають етнічну, географічну та національну залежність, нами створено дизайн дослідження в жінок української нації. Нами вперше проведено комплексне (на відміну від існуючих) дослідження генів різних класів разом з імунологічними, гормональними, біохімічними, гематологічними, інструментальними дослідженнями до та під час вагітності.

До цього часу сферою наукових інтересів у проблемі невиношування вагітності було вивчення впливу генів

метаболізму у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння [20], плацентарної дисфункції у вагітних [21], профілактика репродуктивних втрат при гіпергомоцистеїнії [19], при репродуктивних допоміжних технологіях [5]. Проведено дослідження щодо генів естрогенів у жінок із патологією ендометрію [6], а також вплив окремих поліморфізмів на стан новонародженого [11, 13, 14, 15]. Також з'ясовано кількість окремих генів у деяких місцевостях України [22], які не впливають на попередження завмерлої вагітності та передчасних пологів.

Динаміка досліджень показала, що більшість ґрунтовних досліджень зарубіжних авторів стосуються ролі рецепторів прогестерону у виникненні раннього абортів [26] та в порушенні роботи йонних каналів [30].

Аналіз літератури щодо діагностики загрози переривання вагітності в жінок зі спадковою схильністю до невиношування показав, що існує необхідність удосконалити комплекс спостереження за такими жінками на основі вивчення особливостей алельного поліморфізму генів різних класів у співставленні з особливостями гомеостазу вагітних зі спадковою схильністю до невиношування.

Аналіз літератури щодо лікувальних комплексів показав відсутність досліджень, що мають комплексний вплив на патогенез невиношування вагітності та ґрунтуються на вивченні молекулярних передумов розвитку ускладнень [1, 3, 17]. Тому розробка нових підходів до лікування його термінів та тривалості є необхідним завданням, що дасть змогу зменшити кількість перинатальних втрат.

Складність діагностики та лікування невиношування вагітності протягом багатьох років пояснюється широким спектром ендогенних та екзогенних етіологічних факторів. Проте, навіть за умови проведення найретельнішого обстеження, більш ніж у 50% випадків причина втрати вагітності залишається невідомою, як і не завжди є ефективними лікувальні впливи, спрямовані на діагностовану причину невиношування вагітності [10]. Досягнення молекулярної генетики останніх років дають змогу сподіватись на появу відповіді на поставлене вище запитання, припускаючи, що невиношування вагітності є не лише поліетіологічною, але й мультифакторіальною патологією [8], тобто пов'язане з генотипом.

Мета роботи — визначити вірогідну роль поліморфізму генів різних класів у передчасному перериванні вагітності різних термінів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено за дизайном випадок-контроль у період 2012–2014 рр. Усі жінки, які увійшли в дослідну групу, були обстежені на предмет визначення можливих причин невиношування вагітності згідно з діючими інструкціями та рекомендаціями [25]. Групу контролю становили жінки з необтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, одними та більше фізіологічними пологами в анамнезі, що не відрізнялись за віком та соціальним статусом із групою дослідження. Усі обстежені були мешканками України, білої раси.

Використано такі методи дослідження: клінічні, генетичні, біохімічні, ендокринологічні, ультразвукові, статистичні.

Детекція поліморфного варіанта A313G гена GSTP1, поліморфного варіанта T6235C гена CYP1A1, поліморфного варіанта G20210A гена FII, поліморфного варіанта G1691A гена FV, поліморфного варіанта C677T гена MTHFR, поліморфного варіанта C807T гена GP1a, поліморфного варіанта (-351A/G) гена ESR1, поліморфного варіанта (-397C/T) гена ESR1, поліморфного варіанта 4a/4b гена eNOS, поліморфного варіанта I/D гена ACE, поліморфного варіанта C781T гена IL-8, поліморфного варіанта (-592C/A) гена IL-10, поліморфного варіанта (-1082G/A) гена IL-10, поліморфного варіанта C79G гена ADRB2, поліморфного варіанта (-174G/C) гена IL-6 проведена методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів за допомогою гідролізу продуктів ПЛР специфічними ендонуклеазами рестрикції [16, 31]. ПЛР-фрагменти досліджуваних локусів та продукти гідролізу ампліфікованих ділянок фракціонували за допомогою електрофорезу у 2% агарозному та/або 7% поліакриламідному гелях.

Отримані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою програми Excel Microsoft Office. Для аналізу відносних показників використано метод кутового перетворення Фішера. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$.

Для параметрів, які мають значущу відмінність середніх, але малі значення кореляції, перевірено гіпотезу про статистичну незалежність ознак за допомогою критерію χ^2 -квадрат. Також розраховано відношення шансів та довірчі інтервали. Перевірка етнічної однорідності груп проведена з використанням параметру Хайді-Вайнберга. Статистична обробка даних клінічних і лабораторних досліджень здійснена методами варіаційної статистики. Робота метрологічно забезпечена. Дане дослідження схвалено біоетичним комітетом Інституту молекулярної біології та генетики НАН України та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Результати дослідження та їх обговорення

Під спостереженням із приводу загрози переривання вагітності в акушерських клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» у 2012–2014 рр. перебували 153 жінки з факторами підвищеного ризику виникнення передчасних пологів. Щодо визначення ролі поліморфізму генів тромбофілії, детоксикації та функції ендотелію та ін. у передчасному перериванні вагітності жінки пройшли молекулярно-генетичне обстеження на початку вагітності, виконане на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». В обстежених жінок оцінено наслідки вагітності, частоту пізніх акушерських ускладнень залежно від виявлених генетичних дефектів.

Середній вік обстежених жінок становив $33,4 \pm 5,2$ року. Гінекологічний анамнез був обтяженим у 83,3% жінок. Порушення в системі «гіпоталамус–гіпофіз–яєчники» спостерігалися майже у 80% обстежених. Концентрація пролактину та тестостерону в сироватці крові була підвищеною у 26,7% жінок. До вагітності 43,3% жінок страждали на хронічні запальні захворювання матки та придатків, викликані такими збудниками, як мікоплазма, уреоплазма або хламідії. У 53,2% обстежених бактеріальна флора знаходилась в асоціаціях із двома або трьома видами бактерій. У бактеріальному спектрі патогенної мікрофлори виявлялися золотистий стафілокок, гемолітичний стрептокок, кишкова паличка. Серед умовно-патогенних бактерій переважали епідермальний стафілокок, ентеробактер, протей, гарднерела, корінебактерії. Висока частота кандидозу піхви (33,1%) свідчила про пригнічення системного та місцевого імунітету. Таким чином, вагітність в обстежених жінок настала на фоні імунodefіциту.

Репродуктивний анамнез був обтяженим у 66,7% обстежених. У 60% жінок спостерігалися репродуктивні втрати, переважно в першому триместрі вагітності. Ускладнення попередніх вагітностей могли створити умови для тривалої персистенції латентної інфекції в порожнині матки та цервікальному каналі з наступним інфікуванням плодового яйця, а наявність гормональних порушень до вагітності в системі «гіпоталамус–гіпофіз–яєчники» могла стати пусковим моментом у розвитку загрози невиношування з ранніх термінів вагітності [7, 12, 23, 25, 31].

Проведені дослідження особливостей нейроендокрино-імунного статусу дали змогу виявити високий рівень стресогенних навантажень в обстежених жінок, що спонукало до розвитку хронічного психоемоційного стресу майже у 80% обстежених.

Серед обстежених 20% страждали на хронічні захворювання печінки – головного органу детоксикації та органу, де формуються антикоагулянтні та фібринолітичні фактори згортання крові.

Родинний тромботичний анамнез був обтяженим у 22,9% жінок; а власний тромботичний анамнез – у 22,2% жінок. У 43,3% жінок спостерігався антифосфоліпідний синдром, з яким пов'язані такі акушерські ускладнення, як звичне невиношування вагітності – рецидивні спонтанні викидні, передчасні пологи, внутрішньоутробна загибель плода, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, прееклампсія тощо. За наявності антифосфоліпід-

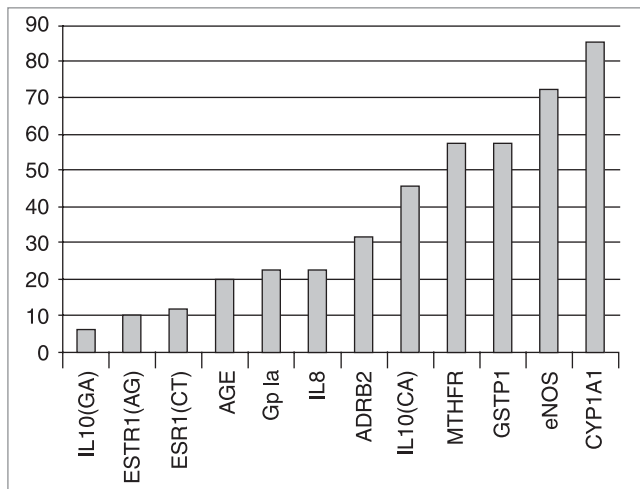


Рис. 1. Доля носіїв протективних алелів досліджуваних генів у жінок із невиношуванням вагітності

ного синдрому репродуктивні втрати значно частіше відбуваються в першому триместрі вагітності [16, 27].

Найбільш значущими ($P < 0,05$) ускладненнями вагітності в обстежених жінок, окрім загрози переривання вагітності, були: анемія — у 69 (45,1%), плацентарна недостатність — у 57 (37,3%), дистрес плода — у 28 (18,3%). Істміко-цервікальна недостатність відмічалася у 21 (13,7%) вагітної. Інфекційні захворювання (гостре респіраторне захворювання та загострення хронічного пієлонефриту) під час вагітності зі значним підвищенням температури спостерігалися у 17,8% жінок.

Розподіл долі носіїв протективних алелів досліджуваних генів у жінок із невиношуванням показав роль різних систем у формуванні патогенезу захворювання і дав змогу встановити протективні поліморфізми досліджуваних генів при окремому їх аналізі (рис. 1).

Таким чином, найбільша участь (до 50%) у протекції нормального розвитку вагітності належить генам ІЛ різних класів, естрогенових рецепторів, глікопротеїну, адренорецепторів, судинної стінки та фолієвої кислоти.

Одним із показників доказової медицини є показник відношення шансів до розвитку будь-якого ускладнення. Нами проаналізовано роль гетерозигот та патологічних гомозигот досліджуваних генів різних класів за показником відношення шансів (рис. 2). Як показали наші дослідження, найбільш часто відмічалися патологічні поліморфізми генів естрогенових рецепторів як у популяції, так і в жінок із невиношуванням (поліморфні варіанти α (ESR1) (-351A/G та -397C/T), які виявлені майже у 86% жінок основної групи, на відміну від групи контролю (62%). У 68% випадків порушення роботи генів тромбофілії та естрогенових рецепторів стали причиною первинного порушення фолікулогенезу та неповноцінної децидуалізації ендометрію, що є передумовою ранніх та пізніх акушерських ускладнень.

Наявність патологічних поліморфізмів хоча б за 5 генами з різних класів або 2–3 генів — тромбофілії підвищували ризик невиношування у 32–54 рази.

Показник відношення шансів засвідчив, що в жінок української нації носії гетеро- або гомозигот із наявністю хибної алелі мали однакові шанси на розвиток невиношування. Виняток становив показник відношення шансів для естрогенових рецепторів алейний поліморфізм GG.

Майже 10% жінок із невиношуванням вагітності мали патологічні поліморфізми 12 із 14 досліджуваних генів. Найбільш часто зустрічалася комбінація 6–10 генів, що відігравали роль фактора ризику розладу того чи іншого

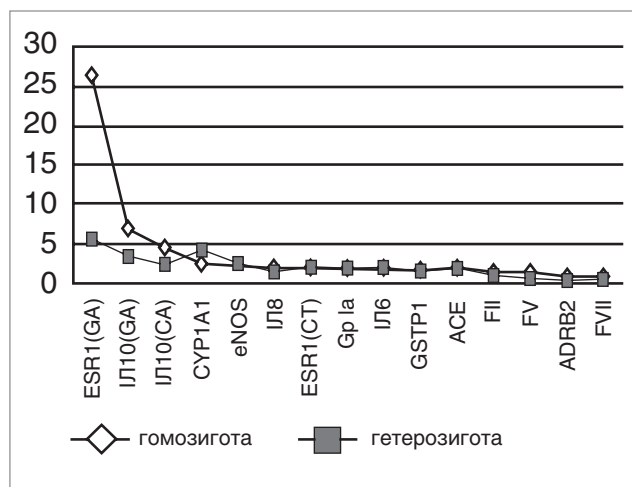


Рис. 2. Показники відношення шансів на розвиток невиношування в обстежених жінок-носіїв гетерозигот та патологічних гомозигот

ланцюга гомеостазу та могли спричинити патогенез невиношування. Додатковими факторами ризику невиношування була психологічна дезадаптація та наявність запальних захворювань статевої сфери й набуті тромбофілічні стани.

Висновки

Наукова новизна результатів роботи полягає в тому, що вперше проведено національне комплексне дослідження генів різних класів у виникненні невиношування вагітності. Результати проведених досліджень свідчать про асоціацію ризику виникнення передчасного переривання вагітності з функціональним станом досліджуваних генів. Визначення поліморфізму даних генів дає змогу проводити ранню досимптоматичну діагностику ризику виникнення невиношування вагітності. Встановлено алелі, які чинять проєктивний ефект на гестаційний процес. Жінки з невиношуванням вагітності відрізняються від жінок із реалізованою репродуктивною функцією кількістю мутантних алелів генів різних класів, які роблять різний внесок у розвиток репродуктивних втрат.

Алгоритм оцінки генотипу пацієнток із невиношуванням вагітності має включати не тільки аналіз окремих алейних варіантів, але й їх сполучення та підрахунок числа хибних алелів для визначення прогнозу виникнення ускладнень вагітності, їх термінів та наслідків вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

- Алгоритм спостереження за жінками з генетично зумовленою схильністю до невиношування вагітності мультифакторної природи / В.П. Міщенко [та ін.] // Здоровье женщины. — 2012. — № 4. — С. 94–96.
- Анализ полиморфизма генов нейрональной (nNOS) и эндотельной (eNOS) NO-синтез при плацентарной недостаточности (ПН) и задержке внутриутробного развития плода / О.Н. Беспалова, О.А. Тарасенко, Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. LV, вып. 1. — С. 57–63.
- Бербець А.М. Лікування змін системи гемостазу та фібринолізу в жінок із загрозою невиношування в ранні терміни гестації / А.М. Бербець, О.В. Бакун, І.Р. Ніцович // Буков. мед. вісник. — 2012. — Т. 16, № 3 (ч. 1). — С. 8–12.
- Беспалова О.Н. Генетические факторы риска невынашивания беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Н. Беспалова. — Санкт-Петербург, 2009. — 36 с.
- Борис О.М. Поліморфізм генів рецепторів ФСГ (ESHR) та E2 (ESR2) у пацієнток 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 пацієнток з гіперплазією в ендометрії в пізньому репродуктивному віці / П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, С.П. Яручик // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2012. — Т. 75, № 5. — С. 73–75.
- Воробьева И.И. Невынашивание: роль гормональных факторов / И.И. Воробьева // В кн.: Актуальные вопросы невынашивания беременности и выхаживания недоношенных новорожденных. — Киев, 2005. — С. 18–25.
- Генетические аспекты невынашивания беременности / Т.С. Ковалевская, Н.Н. Вассерман, С.М. Тверская, А.В. Полякова // Медицинская генетика. — 2003. — № 11, Т. 2. — С. 480–484.

9. Долгушина В.Ф. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе / В.Ф. Долгушина, Вербина Н.К. // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 3. — С. 27—31.
10. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И. Жук, Я. Калинин, В.М. Сидельникова // Здоров'я України. Тематичний номер. Педіатрія. Акушерство. Гінекологія. — 2007. — № 5/1. — С. 3—5.
11. 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.
12. Заяц-Кахновец О.И. Профилактика невынашивания у женщин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта / О.И. Заяц-Кахновец // Репродуктивное здоровье женщины. — 2005. — № 1. — С. 53—55.
13. Кир'яченко С.П. Асоціація поліморфізму генів з ризиком розвитку респіраторного дистрес-синдрому та потребу в медичних втручаннях у новонароджених / С.П. Кир'яченко, З.І. Россоха, Н.Г. Горовенко // Журнал Національної академії медичних наук України. — 2012. — Т. 18, додаток. — С. 65—66.
14. Ковальова О.М. Аналіз зв'язку I/D поліморфізму гена ангіотензин-перетворюючого ферменту з розвитком сепсису та пневмонії у передчасно народжених дітей / О.М. Ковальова // Клініч. та експерим. патологія. — 2012. — Т. 11, № 4. — С. 77—81.
15. 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.
16. Макацарія А.Д. Антифосфолипідний синдром, генетические тромбозы в патогенезе основных форм акушерской патологии / А.Д. Макацарія, В.О. Бицадзе // Русский медицинский журнал. — 2006. — Спец. выпуск. — С. 2—10.
17. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: учебное пособие / Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова [и др.]. — Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л., 2002. — 70 с.
18. Нові підходи до лікування загрози переривання вагітності / І.І. Воробйова, А.А. Живецька-Денисова, С.П. Писарева [та ін.] // Тавричеський медико-біологічний вестник. — 2011. — Т. 14, № 3, ч. 2 (55). — С. 60—63.
19. Пат. 27834 Україна, МПК6 А61В 5/02. Спосіб прогнозування ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму генів / Сидорчук Л.П. — з. u200708750; заявл. 30.07.2007; опубл. 12.11.2007, Бюл. №18/2007.
20. Пат. 74575 Україна, МПК12 А61В 10/00. Спосіб прогнозування метаболічних порушень та ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму генів/ винахідники і патентовласники : Сидорчук Л.П., Соколенко А.А. — з. u 201200516; заявл. 17.01.2012; опубл. 12.11.2012, бюл. №21.
21. Пат. 79129 Україна, МПК13 А61В 10/00. Спосіб прогнозування плацентарної дисфункції у вагітних із ожирінням з урахуванням поліморфізму генів/ винахідники : Юзько О.М., Булик Т.С.; патентовласник: Буковинський державний медичний університет МОЗ України — з. u 201212367; заявл. 29.10.2012; опубл. 10.04.2013, бюл. №7.
22. Роль поліморфізму генів MTHFR і MTRR у формуванні вроджених дефектів нервової трубки плоду у південному регіоні України / В.М. Запорожан, В.Г. Марічереда, О.М. Куліш, П. Каваллі // Інтегративна антропологія. — 2011. — № 2. — С. 4—6.
23. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 536 с.
24. Трифонова Е.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности / Е.А. Трифонова // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 3. — С. 8—15.
25. Чайка В.К. Программа обследования и ведения пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза / В.К. Чайка, Т.Н. Демина, И.Т. Говоруха // Репродуктивное здоровье женщины. — 2003. — № 3. — С. 42—50.
26. Association of progesterone receptor polymorphism with recurrent abortions / A. Schweikert, T. Rau, A. Berkholz [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2004. — Vol. 113, № 1. — P. 67—72.
27. Barbui T. Antiphospholipid syndrome: clinical and diagnostic utility of laboratory tests / T. Barbui // Semin. Thromb. Haemost. — 2005. — № 31 (1). — P. 17—24.
28. 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.
29. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss / F. Sata, H. Yamada, T. Kondo [et al.] // Mol. Hum. Reprod. — 2003. — Vol. 9, № 3. — P. 165—169.
30. Polymorphisms in the fetal progesterone receptor and a calcium-activated potassium channel isoform are associated with preterm birth in an Argentinian population / P.C. Mann, M.E. Cooper, K.K. Ryckman [et al.] // J. Perinatol. — 2013. — № 33 (5). — P. 336—340.
31. 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 полиморфизма генов-кандидатов преждевременного прерывания беременности в различные сроки

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

Цель — определить достоверную роль полиморфизма генов разных классов в преждевременном прерывании беременности разных сроков.

Пациенты и методы. В акушерских клиниках ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» в 2012–2014 гг. под наблюдением по поводу угрозы прерывания беременности находились 153 женщины с факторами повышенного риска возникновения преждевременных родов и 86 женщин с реализованной репродуктивной функцией в качестве контроля.

Результаты. Распределение доли носителей протективных аллелей исследуемых генов у женщин с невынашиванием позволило установить протективные полиморфизмы исследованных генов. В 68% случаев нарушение работы генов тромбозы и эстрогеновых рецепторов стало причиной первичного нарушения фоликулогенеза и неполноценной децидуализации эндометрия, что является предпосылкой ранних и поздних акушерских осложнений. Наличие патологических полиморфизмов хотя бы по 5 генам из разных классов или 2–3 генов — тромбозы повышают риск невынашивания в 32–54 раза.

Выводы. Женщины с невынашиванием беременности отличаются от женщин с реализованной репродуктивной функцией количеством мутантных аллелей генов разных классов, которые вносят различный вклад в развитие репродуктивных потерь.

Ключевые слова: полиморфизм генов, преждевременное прерывание беременности.

Defining the role of polymorphism of genes of different classes in premature termination of pregnancy by various terms*I.I. Vorob'eva, N.I. Skripchenko, V.B. Tkachenko, N.V. Rudakova, A. Zhyvetskaya—Denisova, S.M. Tolkach*

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

Purpose — to define the reliable role of polymorphism of genes of different classes in premature termination of pregnancy by various terms.**Patients and methods.** Under the supervision about the threat of interruption of pregnancy in obstetric hospitals SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology of NAMS of Ukraine» in 2012–2014 were 153 women with the factors of increased risk of preterm birth and 86 women with reproductive function realized as a control.**Results.** Distribution of the proportion of carriers of the protective alleles of the studied genes in women with miscarriage helped to establish protectionist polymorphisms of the studied genes. In 68% of cases, the disruption of genes of thrombophilia and estrogen receptors was the cause of the primary violation and defective volkwagens desigualtat endometrium, which is a prerequisite of early and late obstetric complications. The presence of pathological polymorphisms in at least 5 genes from different classes or 2–3 genes trombly increase the risk of miscarriage in 32–54 times.**Conclusions.** Women with noncarrying of pregnancy differ from women with the implementation of reproductive function of the number of mutant alleles of genes of different classes that are different contribution to the development of reproductive losses.**Key words:** polymorphism of genes, premature termination of pregnancy.**Сведения об авторах:****Воробьева Ирина Ивановна** — д.мед.н., руководитель отделения научных проблем невынашивания беременности ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г Киев, ул. П. Майбороди, 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. Майбороди, 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. Майбороди, 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. Майбороди, 8; тел. (044) 483-80-59.

Живецкая-Денисова Алла Антоновна — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г Киев, ул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-80-59.

Толкач Сергей Николаевич — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г Киев, ул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-80-59.

Статья поступила в редакцию 3.09.2016 г.

НОВОСТИ**ЕМА обеспечивает доступ общественности к клиническим отчетам**

С 20.10.2016 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency — ЕМА) предоставляет открытый доступ к клиническим отчетам относительно новых лекарственных средств, разрешенных к применению у человека на территории ЕС.

Витенис Андриякайтис (Vytenis Andriukaitis), европейский комиссар по здравоохранению и безопасности пищевых продуктов, отметил: «Прозрачность является одним из важнейших компонентов клинических исследований, а их результат — положительный или отрицательный — должен быть общедоступным».

Жители ЕС, в том числе исследователи и ученые, смогут получить прямой доступ к тысячам страниц клинических отчетов по каждому новому лекарству, предоставленным фармацевтическими компаниями в ЕМА в контексте получения маркетинговой лицензии. Клинические отчеты содержат информацию об используемых методах и результатах клинических испытаний, проведенных для лекарственных средств. ЕМА является первым регулирующим органом в мире, который предоставляет такой широкий доступ к клиническим данным.

С помощью новой системы пациенты и специалисты в области здравоохранения будут иметь возможность узнать более подробную информацию о данных, лежащих в основе утверждения (выдачи лицензии)

лекарственных средств, которые они принимают или назначают.

Повышение прозрачности принесет пользу с точки зрения инноваций. Общедоступная информация позволит разработчикам ознакомиться с опытом других компаний и приведет к проведению более эффективных исследований и разработок в области медицины.

В качестве первого шага ЕМА публикует 20.10.2016 г. данные для 2 лекарственных средств, что составляет около 260 тыс. страниц информации для более чем 100 клинических отчетов. Информация будет постепенно добавляться. В то время как такая политика ЕМА дает беспрецедентную возможность получить доступ к клиническим отчетам, она также требует высокого уровня защиты персональных данных пациентов. Этот процесс будет развиваться со временем, по мере накопления опыта, и может привести к имплементации руководств ЕМА.

После того как процесс будет полностью реализован и доработан, ЕМА планирует публиковать отчеты в течение 60 дней после принятия решения о выдаче лицензии или в течение 150 дней после отказа в выдаче.

Согласно текущим прогнозам ЕМА планирует предложить доступ к примерно 4,5 тыс. клинических отчетов в год.

Веб-сайт с данными о клинических отчетах: clinical-data.ema.europa.eu.

Источник: med-expert.com.ua