

ПОЛІМОРФНІ ВАРІАНТИ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНУ: ДОСЛІДЖЕННЯ ТИПУ ВИПАДОК-КОНТРОЛЬ СЕРЕД ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ ПЕРШОГО ТРИМЕСТРУ

М.П. ВЕРОПОТВЕЛЯН

к. мед. н., головний лікар Міжобласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг
ORCID: 0000-0003-3962-987X

Ю.С. ПОГУЛЯЙ

біолог лабораторії молекулярної генетики Міжобласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг
ORCID: 0000-0002-9675-520X

М.М. СВИРИДОВ

лікар акушер-гінеколог гінекологічного відділення Першої міської лікарні м. Кривий Ріг
ORCID: 0000-0001-8253-6893

П.С. ГОРУК

завідувач стаціонарним відділенням Міжобласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг
ORCID: 0000-0003-1305-3737

Контакти:

Веропотвелян Микола Петрович
ОКУ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики»
50000, Кривий Ріг, пл. Звільнення, 3а
тел.: + 380 (564) 92 49 30
e-mail: genetika@ukrpost.ua

ВСТУП

Низький рівень прогестерону та відповідно пов'язана з ним недостатність лютеїнової фази (НЛФ) менструального циклу традиційно вважається найпоширенішою причиною порушень репродуктивної функції: неплідності та невиношування вагітності. Однак статистично перші місця серед причин раннього самовільного переривання вагітності у I триместрі належать хромосомній патології плода, антифосфоліпідному синдрому, генетично обумовленим тромбофіліям тощо. Частка НЛФ у структурі звичного невиношування вагітності складає, за даними різних авторів, від 5 до 40% [1].

НЛФ є наслідком порушення формування чи функціонування жовтого тіла (під особливою увагою знаходиться секреція прогестерону). Так, вважається, що недостатній рівень прогестерону може призвести до вищезазначених патологічних станів репродуктивної функції жінки. Однак призначення лікарями терапії для відновлення рівня прогестерону не завжди є ефективним.

Пошуки причини неефективності стандартної терапії призвели до висновків, що найчастішою причиною розвитку симптомокомплексу НЛФ є недостатній вплив прогестерону на ендометрій [1].

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомі причини виникнення НЛФ

Як відомо, для нормальної імплантації необхідний збіг «вікна овуляції» з «вікном рецептивності ендометрія». Якщо ці процеси не збігаються в часі, це стає причиною або неплідності, або невиношування вагітності. Утворення «вікна рецептивності» регулюється гормонами, головним із яких є прогестерон. Клінічно зниження рівня прогестерону проявляється у скороченні лютеїнової фази (менше 11 днів) і підтверджується гістологічно. Жовте тіло, що утворюється в яєчнику після овуляції, продукує прогестерон. Перший стимул для його продукції дає лютеїнізуючий гормон (ЛГ) гіпофізу на 11–14 день менструального циклу (МЦ). В процесі розвитку вагітності рівень прогестерону, який синтезує жовте тіло, починає до 7–10 тижня вагітності підтримуватися хоріонічним гонадотропіном (ХГ), який має функціональну схожість із ЛГ гіпофізу. Після 8–10 тижнів весь необхідний прогестерон синтезується плацентою [2, 3].

Прояви НЛФ

При цьому виділяють різноманітні за своєю першопричиною стани, що призводять до розвитку симптомокомплексу НЛФ:

1. Порушення центральних механізмів регуляції репродуктивних функцій, що чинять ушкоджувальну дію на різні рівні системи «гіпоталамус-гіпофіз-яєчники».

До цієї групи відносять недостатність секреції гормонів яєчниками, гіперпролактинемію і гіперадрогенію, патологічні стани щитоподібної залози та наднирників.

Неадекватна продукція прогестерону може бути наслідком:

❖ овуляції фолікула невеликого розміру (утворення невеликого жовтого тіла з меншою кількістю клітин гранулози). Така вагітність переривається на найбільш ранніх термінах [1];

❖ раннього або пізнього піку викиду ЛГ, з яким пов'язують передчасне відновлення другого мейотичного поділу і овуляцію незрілою яйце-клітиною, а також індукцію продукції андрогенів клітинами теки [2, 3];

❖ зниження піку ЛГ під дією плацентарного ХГ. Концентрація ХГ підвищується до 10 тижнів для адекватної підтримки функції жовтого тіла. Недостатня продукція ХГ може бути зумовлена недорозвитком плаценти, що, в свою чергу, може бути викликано недостатнім кровопостачанням матки або неповноцінністю ембріона (в цьому випадку переривання вагітності відбувається на 4–10 тижні);

❖ неадекватної продукції прогестерону плацентою, що може зумовлюватися невеликими розмірами плаценти або порушенням у ній біосинтезу прогестерону. В такому випадку самовільний аборт відбувається після 10 тижнів вагітності [1].

2. Зміна рецепторного апарату ендометрія.

За сучасними даними, причини цієї патологічної ситуації можливо розділити на функціональні та спадкові (тобто, генетично обумовлені).

До групи функціональних порушень можна віднести хронічні інфекційно-запальні процеси в статевих органах, спайкові процеси після викиднів та абортів, аномалії розвитку матки, затримку статевого розвитку, гіпо- або гіперфункцію щитоподібної залози тощо [2, 3].

Стосовно генетично обумовленої патології існують суперечливі і поки що неоднозначні дані.

Аналізу асоціації алельного поліморфізму в гені рецептора прогестерону (PGR) з невиношуванням вагітності присвячено декілька пові-

домлень [4]. Рецептор прогестерону опосередковує фізіологічні ефекти гормону та існує в двох ізоформах – PR-A і PR-B. PR-A перешкоджає клітинній проліферації, яка індукується естрогеном або прогестероном, тоді як PR-B її потенціює. Відомо декілька основних мутацій гена рецептора прогестерону: поліморфізм 331G/A промоторної частини, а також поліморфізм 1031G/C – в 1 екзоні, 1978G/T – в 3 екзоні, 2310C/T – в 5 екзоні, інсерція в інtronі G (PROGINS) [4].

Відомо, що поліморфізм 331G/A гена PGR підвищує експресію ізоформи PR-B і асоціюється з раком ендометрія та молочної залози. Також показана асоціація 331G/A поліморфізму з рівнем пролактину в крові у 270 жінок репродуктивного віку. При цьому відзначено суттєве збільшення частоти трьох мутантних алелей 1031C, 1978T, 2310T гена PGR у пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності ($p < 0,008$) [5]. Щодо мутації PROGINS, то встановлено, що вона має стосунок до подовження МЦ зі зростанням рівня прогестерону в середині лютеїнової фази [6].

3. Деякі інші причини.

До цієї групи звичай відносять недостатність ліпопротеїдів низької щільності в крові, які необхідні для біосинтезу прогестерону, та наявність у плода рідкісного вродженого порушення обміну прогестерону.

Зниження синтезу прогестерону у жінок із недостатністю ліпопротеїдів низької щільності пов'язують із неповноцінним харчуванням, порушенням обміну речовин, поганим кровопостачанням жовтого тіла тощо [2, 3].

Водночас щодо цього наявні суперечливі дані. Так, у жінок із вродженою абеталіпопротеїнемією клітини нездатні захоплювати і використовувати холестерин. А оскільки він необхідний для синтезу прогестерону, то у жінок із цим захворюванням спостерігається знижений рівень циркулюючого прогестерону. При цьому існує спостереження нормального виношування вагітності у таких жінок [1].

Плоди з відсутністю одного з ферментів, необхідних для синтезу прогестерону (3 β -гідроксистероїддегідрогеназа), не виживають.

Плацента являє собою функціонально неповноцінний ендокринний орган і не може синтезувати стероїдні гормони *de novo*. Низкою робіт було встановлено, що стероїд-продукуючим органом є фетоплацентарний комплекс. Прогестерон синтезується із холестерину в дві стадії: перетворення прегненолона на прогестерон каталізує плодова 3 β -гідроксистероїддегідрогеназа 1-го типу; стимулює даний процес хоріонічний гонадотропін і адренкортикотропний гормон [7].

Вважається, що мутації гена HSD3B1 (3 β -гідроксистероїддегідрогеназа, тип 1) призводять до загибелі плода на стадії виношування вагітності через неможливість забезпечення синтезу достатнього рівня прогестерону [8].

Стосовно цього явища також є спостереження, коли такі діти народжуються доношеними, незважаючи на низький рівень прогестерону [1].

Спеціалісти, які вивчають питання неплідного шлюбу, спостерігають й інші випадки виношування вагітності жінками з низьким рівнем прогестерону. Ці спостереження викликають сумніви в абсолютній необхідності високого рівня прогестерону і дозволяють припустити наявність інших, негормональних регуляторів «вікна маткової рецептивності» [1].

Діагностика НЛФ

Основними симптомами НЛФ, як правило, виступають:

- ❖ порушення МЦ (пізнє менархе, нерегулярний МЦ, вкорочення чи подовження циклу, олігоменорея, аменорея, поява незначних виділень, що мажуться, перед менструацією);
- ❖ звичне невиношування вагітності;
- ❖ тривала неплідність.

Підтвердження діагнозу здійснюється за допомогою різних діагностичних процедур:

- ❖ вимірювання базальної температури (при НЛФ відзначається невелика різниця температур між фазами, вкорочення другої фази циклу). При нормальній функції жовтого тіла тривалість лютеїнової фази складає 11–14 днів незалежно від тривалості МЦ. НЛФ характеризується вкороченням другої фази циклу, а різниця температури між двома фазами складає менше 0,6 °C;
- ❖ УЗД з оцінкою динаміки росту фолікулів, товщини ендометрія та інтенсивності кровопостачання яєчників;
- ❖ дослідження гормонального статусу (аномальний характер секреції ЛГ, зниження рівня ФСГ в першій фазі, естрадіолу впродовж усього циклу, низький рівень прогестерону в лютеїновій фазі, підвищення рівня пролактину та андрогенів);
- ❖ біопсія ендометрія (дозволяє визначити запізнення секреторної реакції ендометрія на зміну гормонального фону).

Стандартом діагностики НЛФ вважають гістологічне дослідження матеріалу, отриманого при біопсії ендометрія в другій фазі МЦ протягом двох циклів. Процедуру проводять за 2 дні до менструації (на 26 день при 28-денному МЦ). Для вивчення змін в ендометрії в періоді «вікна імплантації» біопсію проводять на 6 день після овуляції.

За результатами обстеження класична НЛФ проявляється у вигляді такого комплексу діагностичних критеріїв: довжина 2 фази МЦ менше за 11 днів, недостатня секреторна трансформація ендометрія, низький рівень прогестерону в сироватці крові.

Суперечливі питання щодо діагностики НЛФ

Виявлено, що нормативні показники рівня прогестерону дуже варіабельні, і їх не можна враховувати окремо від інших факторів. При цьому нормальний рівень прогестерону в крові в другу фазу МЦ не є гарантією повноцінної фази секреції, оскільки може відзначатися порушення рецепції на рівні ендометрія.

В свою чергу, біопсія ендометрія також має слабкі сторони. Основними недоліками цього методу є:

- ❖ введення гістологічних критеріїв визначення дня циклу зі статистичною помилкою 1,8 дні;
- ❖ при дослідженні одних і тих самих зразків ендометрія двічі тим самим патоморфологом результати збігаються лише в 24% випадків; у 10% зразків розбіжність перевищує 2 дні, що є критичним для постановки діагнозу;
- ❖ при дослідженні зразків різними патоморфологами (5 лікарів) близько третини висновків не збігалися більше, ніж на 2 дні;
- ❖ час взяття біопсії розраховується відповідно до часу овуляції, який може визначатися різними способами. При цьому розбіжності гістологічної фази з розрахованою скла-

ли 4% при визначенні овуляції за даними УЗД, 15% – при визначенні за допомогою тестів на овуляцію, 23% – при використанні методу базальної температури, 30% – при підрахунку від терміну менструації [1].

Оскільки згідно з наказом МОЗ України № 641/84 від 31.12.2003 р. «Про вдосконалення медико-генетичної допомоги в Україні» одним зі спеціалізованих напрямків діяльності Міжбласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики (м. Кривий Ріг) є надання медико-генетичного консультування та генетичного обстеження родин із патологією репродуктивної функції, окрім цитогенетичного дослідження продуктів концепції, визначення каріотипу подружжя, молекулярно- та імунно-генетичного дослідження доведених та ймовірних алельних поліморфізмів, які безпосередньо чи опосередковано впливають на репродуктивну функцію людини, було поставлене питання щодо визначення ролі генетичних факторів невиношування вагітності, пов'язаних із порушенням рецепторного апарату прогестерону. Проведений літературний пошук показав, що досліджень з цього питання було здійснено досить небагато, і їх результати є надто суперечливими.

Мета дослідження – визначити роль поліморфізмів 1031G/C, 1978G/T, 2310C/T гена PGR як одного з факторів розвитку невиношування вагітності I триместру.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вперше в Україні проведено пілотне дослідження за дизайном «гніздовий випадок-контроль» із визначення поліморфізмів 1031G/C, 1978G/T, 2310C/T гена PGR у групі з 52 жінок зі звичним невиношуванням вагітності в I триместрі (в середньому 2 ± 1), які становили основну групу (I група). Контрольну групу склали 41 здорова жінка, яка має одну дитину і більше (II група) та зверталася до комунального закладу «Перша міська лікарня» (м. Кривий Ріг) для проведення медичного абортів.

В обох групах проведено анкетування відносно репродуктивного анамнезу, сімейного стану, соціального статусу тощо. Для попередження систематичних помилок пацієнтки та медичні працівники, які проводили анкетування, не були проінформовані про цілі дослідження та гіпотезу, яку перевіряли.

Середній вік жінок основної групи склав 31 ± 2 роки. Середній вік жінок контрольної групи – 32 ± 2 роки, середня кількість вагітностей – 4 ± 1 . Середній вік менархе в обох групах становив 13 років. Середній вік одруження в I групі склав 23 роки 4 міс. ± 3 роки; в II групі – 22 роки 7 міс. ± 3 роки.

При зборі анкетних даних відносно репродуктивного прогнозу/наміру в обох групах було виявлено, що всі жінки планували мати не менше однієї дитини (плани на народження другої дитини більше залежали від матеріально-економічних обставин, родинних традицій та релігійних поглядів).

Критерії включення у дослідження: один та більше епізодів невиношування вагітності в I триместрі в анамнезі; нормальний каріотип у подружжя та в матеріалі останньої досліджуваної вагітності та попередніх спонтанних абортів або завмерлих вагітностей (в контрольній групі обов'язковою умовою була наявність нормального каріотипу в матеріалі, отриманому при медичному аборті).

Критерії виключення з дослідження: хромосомні аномалії у батьків та/або ембріона в попередніх та останній вагітності, тромбофілія, аномалії розвитку матки, міоми матки, інфекції, процедура екстракорпорального запліднення.

Оцінка наявності, стану, розвитку плідного яйця та його структурних елементів проводилась під час трансвагінальної ехографії за допомогою ультразвукових систем експертного класу Voluson-730-Pro (GE, США/Австрія), SonoAce X-8 (Medison, Корея), MyLabClassFamily (Esaote Biomedica, Італія) у відповідності до сучасних рекомендацій Міжнародного товариства ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології (International Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG) [9]. Після встановлення за даними УЗД факту загибелі плода пацієнтки госпіталізувалися до стаціонару Міжбласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики, де їм проводилася ревізія порожнини матки з негайною передачею зразків продуктів концепції до цитогенетичної лабораторії. Після розбору і морфологічного опису ворсин хоріону 20–50 мг ворсин цитотрофобласту обробляли за допомогою прямого методу. Після диференційного фарбування метафазні пластинки аналізували за допомогою мікроскопа з комп'ютерним аналізом зображення хромосом.

Уточнення терміну загибелі плода відповідно до даних УЗД проводилось шляхом мікроскопічного аналізу ворсин трофобласту.

Для виключення носійства спадкових факторів схильності до патологічного тромбоутворення в групах пацієнток було проведено дослідження з визначення одонуклеотидних замін FGB G455A, FII G20210A, FV 1691A, PAI-1 5G/4G.

Одонуклеотидні заміни 1031G/C, 1978G/T, 2310C/T гена PGR визначали за допомогою алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції з використанням тест-систем фірми Neogene (Україна). Матеріалом для дослідження слугували зразки букального епітелію. Детекцію продуктів ампліфікації здійснювали за допомогою електрофорезу в 2% агарозному гелі. Достовірність відмінностей вибірок підраховували з використанням методу кутового перетворення Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як видно з представлених результатів досліджень (табл.), мутантні алелі зустрічалися у 40,4% жінок досліджуваної групи та у 37,8% жінок контрольної групи.

Гомозиготний генотип за вищезазначеними мутаціями в групі жінок із невиношуванням вагітності зустрічався у 2,1–5,3% випадків, тоді як в контрольній групі жодної гомозиготи за мутаціями не було знайдено.

При цьому слід зазначити, що у переважній більшості випадків (57,89%) мутантні алелі були одночасно присутні в одних і тих самих зразках одразу за всіма мутаціями; в 3 випадках (15,78%) були присутні одночасно два мутантних алелі.

В контрольній групі комбінування генотипів було близьким до групи дослідження: в 56,1% випадків – одночасно присутні три мутантних алелі; у 14,7% випадків – два мутантних алелі.

Аналіз тривалості МЦ показав, що цикл у 30–31 день спостерігається в 3,4 рази достовірно частіше ($p < 0,01$) в основній групі жінок у порівнянні з контрольною (34,62% проти 10,14%).

ТАБЛИЦЯ. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЧАСТОТ ПОЛІМОРФІЗМІВ 1031G/C, 1978G/T, 2310C/T ГЕНА PGR У ЖІНОК ІЗ НЛФ (I ГРУПА) ТА ЗДОРОВИХ ЖІНОК (II ГРУПА) (%)

Показник	N/N (норма)		N/M (гетерозигота)		M/M (мутація)	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
G1031C	68,89	64,28	28,89	35,72	2,22	0
C2310T	65,95	61,54	31,91	38,46	2,14	0
G1978T	60,52	61,3	34,21	38,7	5,27	0

Цикл тривалістю 27–29 днів спостерігається в 1,63 рази частіше в підгрупі жінок з невиношуванням без мутацій в гені PGR у порівнянні з підгрупою жінок з мутаціями в цьому гені.

Також під час дослідження було виявлено, що МЦ у 27–29 днів достовірно зустрічається в 2,25 рази ($p < 0,05$) частіше в групі здорових жінок без мутацій в гені рецептора прогестерону в порівнянні з жінками I групи з виявленими мутаціями (75,12% проти 33,34%).

При цьому слід зазначити, що в розподілі тривалості МЦ серед здорових жінок (контрольна група) з мутаціями та без них відмінностей виявлено не було.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Враховуючи відсутність інформації в доступних літературних джерелах та електронних базах даних (PUBMED, NCBI, MedLine тощо) стосовно молекулярних ефектів вищезазначених поліморфних варіантів гена рецептора прогестерону, прогнозувати порушення в роботі рецепторного апарату ендометрія за генотипом досить важко. При проведенні дослідження автори інтуїтивно очікували виявити вищу частоту поліморфізмів гена рецептора прогестерону у жінок із невиношуванням вагітності.

Однак отримані дані свідчать, що лише близько 2–5% жінок із невиношуванням вагітності можуть мати порушення прогестеронового рецепторного апарату ендометрія. Це дає можливість припустити, що недостатня інформативність визначення рівня прогестерону та біопсії ендометрія може пояснюватися наявністю у певного відсотка жінок іншого механізму розвитку НЛФ, а саме функціонального порушення прогестеронових рецепторів внаслідок генетичних особливостей. Крім того, низький рівень прогестерону визначають лише як ймовірний фактор невиношування вагітності (рівень доказовості III).

При цьому явище одночасного носійства декількох поліморфних варіантів одного гена можна пояснити наявністю генетичного зчеплення між вказаними генами SNP. Проте така генетична особливість перешкоджає визначенню ролі кожного окремо взятого поліморфізму і вибору найбільш оптимального варіанту генетичного тестування.

За умови схожості віку жінок в обох групах і відсутності достовірних відмінностей у віці одруження, мотивації жінок народити щонайменше одну дитину, а також факту відмінності кількості всіх вагітностей (основна група – 2 ± 1 ; контрольна – 4 ± 1 , з урахуванням тривалості вагітностей, що закінчилися пологам, та тривалості фізіологічної ановуляції в період лактації в контрольній групі), можливо зробити припущення про зниження фертильності у жінок із невиношуванням в основній групі в порівнянні з контрольною. З урахуванням довшої тривалості МЦ в до-

сліджуваній групі це може пояснюватися лютенізацією фолікула, відтермінуванням овуляції та недостатністю другої фази циклу.

Також під питанням залишаються способи корекції таких станів, оскільки ефективність прийому додаткової дози прогестерону в разі порушення функціонування рецепторного апарату поки що не вивчена. Однак з огляду на вже накопичений світовий досвід корекції інших генетичних порушень метаболізму (наприклад, фолатного обміну чи метаболізму ацетилсаліцилової кислоти), коли ще до можливості проведення генетичного тестування пацієнта лікарями інтуїтивно призначалися підвищені дози препаратів (2–5 мг фолієвої кислоти при прекоцепційній профілактиці або 100–150 мг ацетилсаліцилової кислоти для профілактики прееклампсії тощо), цей самий підхід, можливо, слід застосовувати і для станів, обумовлених генетичним поліморфізмом гена рецептора прогестерону.

Враховуючи очікувану досить низьку частоту гомозиготної мутації гена рецептора прогестерону в загальній популяції (десяті або навіть соті долі відсотка), скринінгове молекулярно-генетичне дослідження жінок буде недоцільним. Виходячи з цього, оптимальним, на наш погляд, буде проведення таких досліджень лише в групі з обтяженим анамнезом. Водночас відкритим залишається питання можливої асоціації гетерозиготного носійства вищезазначених мутацій із іншими генетичними та негенетичними факторами, що можуть виступати як тригери даного виду патології. Можливо також припустити, що дана генетична особливість може відігравати суттєвішу роль у пацієнок із неплідністю, що також потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

1. Гетерозиготне носійство мутацій G1031C, C2310T, G1978T гена PGR не є самостійним фактором ризику невиношування вагітності.
2. Гомозиготний генотип за мутаціями G1031C, C2310T, G1978T гена PGR, ймовірно, можна віднести до факторів схильності до невиношування вагітності.
3. Тривалість МЦ у жінок, які є носіями мутацій G1978T гена PGR, достовірно більша на 2–3 дні в порівнянні з жінками без мутацій.

На нашу думку, було б доцільним проведення таких досліджень у групі жінок із підтверженою НЛФ на підставі вищезазначених достовірних критеріїв (гістологічне дослідження тощо) та на вибірках більшого обсягу. Оскільки проведені нами дослідження є дебютними для України і потребують збільшення обсягу вибірки досліджуваних груп, вважаємо за необхідне продовжити роботу в цьому напрямку.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kutteh, W.H. "Current state of habitual miscarriage problems." *Curr Opin Obstet Gynecol*, 11(5) (1999): 435–439.
- Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Выпуск 2 // Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова. — М.: GEOTAP-Медиа. — 2006. — 560 с. *Clinical practice guidelines. Obstetrics and gynecology. Issue 2 / Ed. by V.I. Kulakov. Moscow. GEOTAP-Media (2006): 560 p.*
- Акушерство: национальное руководство // Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: GEOTAP-Медиа. — 2007. — 1200 с. *Obstetrics: national guidelines // Ed. by E.K. Aylamazyan, V.I. Kulakov, V.E. Radzinskiy, G.M. Savelyeva. Moscow. GEOTAP-Media (2007): 1200 p.*
- Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины // Под ред. В.С. Баранова. — Санкт-Петербург, 2009. *The genetic passport as a the basis of individual and predictive medicine // Ed. by V.S. Baranov. St. Petersburg (2009).*
- Kurz, C., et al. "The PROGINS progesterone receptor gene polymorphism and idiopathic recurrent miscarriage." *Soc Gynecol Investig*, 8(2001): 295–298.
- Пахаренко, Л.В. Полиморфизм гена рецептора прогестерона PROGINS у розвитку передменструального синдрому / Л.В. Пахаренко // *Здоровье женщины*. — 2014. — № 9 (95). — С. 154–157. *Pakharenko, L.V. "Progesterone receptor gene polymorphisms in the development of premenstrual syndrome." Women's Health, 9(95) (2014): 154–157.*
- Довжикова, И.В. Синтез половых стероидных гормонов в плаценте (обзор литературы) / И.В. Довжикова // *Бюллетень Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН*. — 2011. — Выпуск 41. — С. 85–88.
- Dovzhikova, I.V. "The synthesis of sex steroid hormones in the placenta (review)." *Bulletin of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS*, 41(2011): 85–88.
- Peng, L., Huang, Y., Jin, F., Jiang, S.W., Payne, A.H. "Transcription enhancer factor-5 and a GATA-like protein determine placental-specific expression of the Type I human 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene, HSD3B1." *Mol Endocrinol*, 18(8) (2004): 2049–2060.
- Borrell, A., Stergiotou, I. "Miscarriage in contemporary maternal – fetal medicine: targeting clinical dilemmas." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 5(2013): 491–497.

ПОЛИМОРФНІ ВАРІАНТИ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНУ: ДОСЛІДЖЕННЯ ТИПУ ВИПАДОК-КОНТРОЛЬ СЕРЕД ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ ПЕРШОГО ТРИМЕСТРУ

М.П. Вероптовелян, к. мед. н., головний лікар Міжобласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг
Ю.С. Погуляй, біолог лабораторії молекулярної генетики Міжобласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг
М.М. Свиридов, лікар акушер-гінеколог гінекологічного відділення Першої міської лікарні м. Кривий Ріг
П.С. Горук, завідувач стаціонарним відділенням Міжобласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг

Низький рівень прогестерону та відповідно пов'язана з ним недостатність лютеїнової фази менструального циклу традиційно вважається найпоширенішою причиною порушень репродуктивної функції: неплідності та невиношування вагітності. Вважається, що недостатній рівень прогестерону може призвести до вищезазначених патологічних станів репродуктивної функції жінки. Однак призначення лікарями терапії для відновлення рівня прогестерону не завжди є ефективним.

Пошуки причини неефективності стандартної терапії призвели до висновків, що найчастішою причиною розвитку симптомокомплексу недостатності лютеїнової фази є недостатній вплив прогестерону на ендометрій.

В статті подано огляд літературних даних щодо ролі прогестерону та його рецепторного апарату в генезі ранніх репродуктивних втрат.

Було також проведено власне дослідження із визначення поліморфізмів 1031G/C, 1978G/T, 2310C/T гена PGR як одного з факторів розвитку невиношування вагітності I триместру. Основну групу склали 52 жінки з невиношуванням вагітності (до контрольної групи увійшла 41 здорова жінка з необтяженим репродуктивним анамнезом, кожна з яких раніше мала пологи та звернулася для проведення медичного аборту).

Аналіз результатів дослідження показав, що гетерозиготне носійство мутацій G1031C, C2310T, G1978T гена PGR не є самостійним фактором ризику невиношування вагітності (мутантні алелі зустрілися у 40,4% жінок досліджуваної групи та у 37,8% жінок контрольної групи); гомозиготний генотип за мутаціями G1031C, C2310T, G1978T гена PGR виявлено тільки в досліджуваній групі у 2,1, 2,14 та 5,2% випадків відповідно, що, ймовірно, можна віднести до факторів схильності до невиношування вагітності; тривалість менструального циклу у жінок-носіїв мутацій гена PGR достовірно більша на 2–3 дні в порівнянні з жінками, які не є носіями мутацій.

Доцільним є проведення таких досліджень в групі жінок із підтвердженою недостатністю лютеїнової фази на підставі достовірних критеріїв (гістологічне дослідження тощо) та на вибірках більшого обсягу.

Ключові слова: прогестерон, невиношування вагітності, недостатність лютеїнової фази, рецептори прогестерону, ранні репродуктивні втрати, замерла вагітність.

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНА: ИССЛЕДОВАНИЕ ТИПА СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ СРЕДИ ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА

Н.П. Вероптовелян, к. мед. н., главный врач Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог
Ю.С. Погуляй, биолог лаборатории молекулярной генетики Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог
М.М. Свиридов, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения Первой городской больницы г. Кривой Рог
П.С. Горук, заведующий стационарным отделением Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

Низкий уровень прогестерона и соответственно связанная с ним недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла традиционно считается самой распространенной причиной нарушений репродуктивной функции: бесплодия и невынашивания беременности. Считается, что недостаточный уровень прогестерона может привести к вышеупомянутым патологическим состояниям репродуктивной функции женщины. Однако назначение врачами терапии для восстановления уровня прогестерона не всегда является эффективным.

Поиски причины неэффективности стандартной терапии привели к выводу, что наиболее частой причиной развития симптомокомплекса недостаточности лютеиновой фазы является недостаточное влияние прогестерона на эндометрий.

В статье представлен обзор литературных данных о роли прогестерона и его рецепторного аппарата в генезисе ранних репродуктивных потерь.

Было также проведено собственное исследование по определению полиморфизмов 1031G/C, 1978G/T, 2310C/T гена PGR как одного из факторов развития невынашивания беременности I триместра. Основную группу составили 52 женщины с невынашиванием беременности (в контрольную группу вошла 41 ранее рожавшая здоровая женщина с неотяженным репродуктивным анамнезом, каждая из которых обратилась для проведения медицинского аборт).

Анализ результатов исследования показал, что гетерозиготное носительство мутаций G1031C, C2310T, G1978T гена PGR не является самостоятельным фактором риска невынашивания беременности (мутантные аллели встречались у 40,4% женщин исследуемой группы и у 37,8% женщин контрольной группы); гомозиготный генотип по мутациям G1031C, C2310T, G1978T гена PGR обнаружен только в исследуемой группе в 2,1, 2,14 и 5,2% случаев соответственно, что, вероятно, можно отнести к факторам склонности к невынашиванию беременности; продолжительность менструального цикла у женщин-носителей мутаций гена PGR достоверно больше на 2–3 дня по сравнению с женщинами, которые не являются носителями мутаций.

Целеобразным является проведение таких исследований в группе женщин с подтвержденной недостаточностью лютеиновой фазы на основании достоверных критериев (гистологическое исследование и т. п.) и на выборках большего объема.

Ключевые слова: прогестерон, невынашивание беременности, недостаточность лютеиновой фазы, рецепторы прогестерона, ранние репродуктивные потери, замершая беременность.

POLYMORPHIC VARIANTS PROGESTERONE RECEPTOR GENE: CASE-CONTROL STUDY AMONG WOMEN WITH FIRST TRIMESTER MISCARRIAGE

M.P. Veropotvelian, MD, chief physician, Interregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnostics, Kryvyi Rih
Y.S. Pogulyay, a biologist at the laboratory of Interregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnostics, Kryvyi Rih
M.M. Svyrydov, obstetrician-gynecologist at the Gynecological Department, First City Hospital, Kryvyi Rih
P.S. Horuk, head of the Inpatient Unit, Interregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnostics, Kryvyi Rih

Low levels of progesterone and, accordingly, the associated luteal phase deficiency of the menstrual cycle, is traditionally considered the most common cause of such reproductive disorders as infertility and miscarriage. It is believed that insufficient levels of progesterone can result in the above-mentioned pathological conditions of the reproductive function of women. However, the prescribing physician therapy to restore the progesterone level is not always effective.

The search for the causes of the ineffectiveness of standard therapy led to the conclusion that the most common cause of luteal phase deficiency is the lack of effect of progesterone on the endometrium.

This article provides an overview of published data on the role of progesterone receptor system and its genesis in the early reproductive losses. It has also conducted its own study to determine SNPs 1031G/C, 1978G/T, 2310C/T gene PGR as one of the factors in the development of miscarriage I trimester. The study group consisted of 52 women with miscarriage (control group consisted 41 healthy women previously had labor, unencumbered reproductive history and asked for a medical abortion).

Analysis of the survey results showed that heterozygous carriers of mutations G1031C, C2310T, G1978T PGR gene is not an independent risk factor for miscarriage (mutant alleles were found in 40.4% of the women in the study group and 37.8% of women in the control group); genotype homozygous for the mutations G1031C, C2310T, G1978T PGR gene were found just only in the study group – 2.1, 2.14 and 5.2% of cases respectively, which probably can be attributed to factors propensity to miscarriages. The duration of the menstrual cycle in women who have PR gene mutations carriers was significantly higher for 2–3 days compared to women who are not carriers of mutations

It is expedient to conduct such studies in the group of women with confirmed luteal phase deficiency on the basis of reliable criteria (histological studies, etc.) and large volume sample.

Keywords: progesterone, miscarriage, luteal phase deficiency, progesterone receptor, early reproductive losses, missed abortion.