

АСОЦІАЦІЯ ГЕННОГО ПОЛІМОРФІЗМУ З МЕНОРАГІЯМИ, ПОЄДНАНИМИ З ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

ВСТУП

В структурі гінекологічних захворювань дівчат-підлітків та молодих жінок значне місце займають функціональні порушення менструального циклу, зокрема на фоні патології щитоподібної залози (ЩЗ). Пубертатні менорагії в поєднанні із захворюваннями ЩЗ мають особливості перебігу, а також генного поліморфізму розвитку. Чинники ризику розвитку маткових кровотеч за наявності тиреоїдної патології в дівчат-підлітків можуть залежати від генного поліморфізму.

Вивчення генетичної передумови розвитку маткових кровотеч у дівчат пубертатного віку за наявності тиреоїдної патології та без неї є одним із першочергових завдань дитячої гінекології [8, 9, 12]. На сьогоднішній день відомо безліч генетичних факторів, які опосередковано призводять до порушень тромбоцитарно-судинного гемостазу та є тригерними чинниками порушень фібринолізу [1–3, 17, 24]. Особливий інтерес являє собою поліморфізм тромбоцитарного рецептора фібриногену (гена глікопротеїну GP IIIa) (L333T→C), асоційованого з порушенням метаболізму гомоцистеїну, низька концентрація якого викликає кровотечі [4, 13, 21, 22]. Сьогодні відомо 18 мутацій гена GP IIIa. Цитогенетично даний ген локується в 17 хромосомі q21.32, геномні координати (GRCh37): 17:45,331,207 – 45,390,076; NCBI SNP id: rs 5918; містить 15 екзонів [5, 10, 19, 25]. Клінічно цікавою є тільки точкова мутація у 33-му положенні білка GP IIIa, яка призводить до заміни лейцину (Leu) на пролін (Pro), що є результатом трансверзії T на C в екзоні 2 гена GP IIIa у положенні 1565 [14, 15, 23]. Дана заміна призводить до конформаційних змін N-термінальної дисульфідної петлі GP IIIa, що відноситься до сайту зв'язування фібриногену. Відповідно до номенклатурних назв алель Leu33 (1565T) називають PIA1 (A1), а алель 33Pro (C1565) – PIA2 (A2) [6, 7, 11, 16].

Мета дослідження – встановити частоту алелів і генотипів поліморфізму гена GP IIIa в структурі пубертатних менорагій у дівчат із супутньою тиреоїдною патологією та виявити чинники ризику появи пубертатних менорагій на основі генетичного аналізу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 70 дівчат-підлітків, хворих на пубертатні менорагії, які лікувались у гінекологічному відділенні міського клінічного пологового будинку № 1 міста Чернівці.

- Дівчата були розподілені на дві групи:
- I (основна) – 30 дівчат-підлітків із діагнозом пубертатні менорагії на фоні супутньої патології ЩЗ;
 - II група (порівняння) – 40 дівчат-підлітків з діагнозом пубертатні менорагії;
 - контрольна група – 25 практично здорових дівчат-підлітків.

Поліморфізм гена GP IIIa (PLA1/PLA2) досліджували один раз, після включення пацієнок у дослідження, шляхом виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферичної крові з подальшою ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на термоциклері Amply-4I (Biomom, Російська Федерація), з індивідуальною температурною програмою для праймера відповідного гена. Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу, забарвлювали етидієм броміду, візуалізували за допомогою транслюмінатора в присутності маркера молекулярних мас (100–1000 bp).

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою комп'ютерної програми Statistica 7 for Windows (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення частоти алелів і генотипів A1A2 поліморфізму гена GP IIIa у підлітків із менорагіями, в т. ч. на фоні патології ЩЗ, та в здорових дівчат-підлітків показало, що частота зустрічальності «дикого» A1 алеля гена GP IIIa в дівчат-підлітків із менорагіями у 2,41 разу більша, ніж «мутантного» A2 алеля: 99 (70,7%) проти 41 (29,3%) випадків із 140 виділених алелів ($\chi^2 = 9,64$, $p = 0,002$). Аналогічну тенденцію спостерігали в контрольній групі: A1 ідентифікували у 35 (70,0%) випадків, що було в 2,33 разу частіше, ніж A2 алель – 15 (30,0%) випадків із 50 виділених алелів ($\chi^2 = 5,63$, $p = 0,018$). Отриманий розподіл за групами спостереження віддзеркалював загальний в обстеженій популяції, де «дикий» алель зустрічався частіше за «мутантний» у 2,39 разу ($\chi^2 = 9,01$, $p = 0,003$).

Розподіл генотипів засвідчив, що генотип A1A1 вірогідно в 1,25 разу ($\chi^2 = 10,14$, $p = 0,001$) частіше реєструється в дівчат-підлітків із пубертатними менорагіями, ніж у групі контролю. Натомість відносна частота генотипу A1A2, навпаки, була вищою в групі контролю в 1,45 разу ($\chi^2 = 12,03$, $p < 0,001$). Гомозиготну мутацію A2A2 реєстрували тільки в дівчат-підлітків із менорагіями – у 8,6% випадків (6 осіб).



О.А. АНДРІЄЦЬ

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці
ORCID: 0000-0003-1940-6695

О.М. ЮЗЬКО

д. мед. н., професор, завідувач кафедру акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці
ORCID: 0000-0003-1940-6695

Ю.В. ЦИСАР

к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці
ORCID: 0000-0003-1940-6695

Контакти:

Андрієць Оксана Анатоліївна
Буковинський ДМУ, кафедра акушерства та гінекології
58000, Чернівці, Головна, 129
Тел.: +38 (095) 606 11 44
email: oandriiets@gmail.com

Відносна частота «дикого» A1 алеля вірогідно переважала над генотипом A2A2 у 7,5 разів ($\chi^2 = 45,6$, $p < 0,001$).

Розподіл алелів за поліморфним локусом гена ITGB3 (GP IIIa) серед обстежених загалом відповідав очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга, що супроводжується відсутністю статистично значимої різниці між показниками очікуваної та фактичної гетерозиготності в пацієнток основної групи, із вірогідним її надлишком і негативним коефіцієнтом інбридингу (F) в осіб контрольної групи (F = -0,43, $\chi^2 = 5,78$, $p = 0,016$). У кількісному відношенні домінуючим алелем серед обстежених є A1-варіант (70,5%), що відповідно впливає на алельну рівновагу, провокуючи недостовірний популяційний надлишок гетерозиготності, однак суттєво не порушує загального популяційного розподілу у вибірці (F = -0,11, $\chi^2 = 2,28$, $p > 0,05$).

Розподіл генотипів A1/A2 поліморфізму гена ITGB3 (GP IIIa) в дівчат-підлітків із менорагіями на фоні патології ЩЗ вказує на вірогідне превалювання осіб зі «сприятливим» A1 алелем над пацієнтками з генотипом A2A2 як без патології ЩЗ, так і з нею – їх було більше в 12,3 і 9 разів відповідно ($\chi^2 = 35,9-41,8$, $p < 0,001$). У дівчат-підлітків без патології ЩЗ генотип A1A1 спостерігали на 11,7% частіше, ніж у дівчат із захворюваннями ЩЗ ($\chi^2 = 4,01$, $p = 0,041$), та на 15,0% частіше, ніж у контрольній групі ($\chi^2 = 4,54$, $p = 0,033$). Натомість у дівчат із менорагіями та патологією ЩЗ погранично переважала відносна частота генотипу A1A2 на 9,2% ($\chi^2 = 3,97$, $p = 0,052$) та генотипу A2A2 на 2,5% ($p > 0,05$) у порівнянні з дівчатами II групи без патології ЩЗ. При цьому частота A1A2 гетерозигот у контролі була на 22,5% ($\chi^2 = 7,78$, $p = 0,005$) більшою, ніж у II групі без патології ЩЗ, і на 13,3% ($\chi^2 = 3,42$, $p = 0,053$) більшою, ніж у підлітків із менорагіями та захворюваннями ЩЗ. Аналогічну тенденцію спостерігали загалом у I і II групах при порівнянні з контрольною групою: серед дівчат із пубертатними менорагіями на 10,0% частіше реєстрували носійство генотипу A1A1, ніж у контролі ($\chi^2 = 9,86$, $p = 0,002$), тоді як у групі контролю було на 18,6% більше гетерозиготних носійок генотипу A1A2, ніж в обох обстежуваних групах ($\chi^2 = 12,03$, $p < 0,001$).

нотипу A1A2, ніж в обстежуваних групах загалом ($\chi^2 = 12,03$, $p < 0,001$).

Розподіл генотипів поліморфного локусу гена ITGB3 (GP IIIa) відповідав очікуваній популяційній рівновазі Харді-Вайнберга – як загалом, так і окремо в обстежуваних групах. Серед обстежених кількісно домінував A1 алель, особливо в осіб із менорагіями без уражень ЩЗ – у 2,85 рази (74,0% проти 26,0% таких із A2 алелем), дещо менше при супутній патології ЩЗ – у 2,03 рази (67,0% проти 33,0%), що однак не порушувало алельної рівноваги у вибірці хворих та загалом і компенсувало гетерозиготний дефіцит (F = 0,03, $p > 0,05$) його надлишком (F = -0,05, $p > 0,05$). Епідеміологічний аналіз ризику появи пубертатних менорагій на фоні патології ЩЗ залежно від генотипів та алельного стану гена GP IIIa (табл.) засвідчив невірогідне зростання ймовірності їхньої появи у носійок генотипів A2A2, A1A2 та A2 алеля в 1,33, 1,24 і 1,27 рази відповідно (відношення шансів (ВШ) = 1,37–1,46, $p > 0,05$), за найнижчих шансів на менорагії у підлітків без патології ЩЗ (ВШ = 0,69–0,73, $p > 0,05$). Натомість генотип A1A1 і A1 алель асоціювалися з пубертатними менорагіями без супутньої патології ЩЗ (відповідно ВШ = 1,60 і ВШ = 1,40, $p > 0,05$), за низької ймовірності їхньої появи на фоні захворювань ЩЗ (ВШ = 0,63, $p > 0,05$).

ВИСНОВОК

У дівчат-підлітків із менорагіями без патології ЩЗ A1A1 генотип зустрічається на 11,7% частіше, ніж у дівчат із захворюваннями ЩЗ ($\chi^2 = 4,01$, $p = 0,041$) та на 15,0% частіше, ніж у контрольній групі ($\chi^2 = 4,54$, $p = 0,033$). Водночас у дівчат із менорагіями та патологією ЩЗ погранично переважає відносна частота генотипу A1A2 на 9,2% ($\chi^2 = 3,97$, $p = 0,052$) та генотипу A2A2 на 2,5% ($p > 0,05$) у порівнянні з групою контролю, учасниці якої не мають тиреоїдної патології. Серед дівчат із пубертатними менорагіями в порівнянні з контролем на 10,0% частіше трапляється носійство генотипу A1A1 ($\chi^2 = 9,86$, $p = 0,002$), натомість у групі контролю на 18,6% більше гетерозиготних носійок генотипу A1A2, ніж в обох обстежуваних групах ($\chi^2 = 12,03$, $p < 0,001$).

Таблиця. Алелі та генотипи поліморфного локусу A1/A2 гена ITGB3 (GP IIIa) як чинники ризику появи пубертатних менорагій на фоні патології ЩЗ

Потенційний фактор ризику	Пубертатні менорагії без патології ЩЗ					Пубертатні менорагії на фоні патології ЩЗ								
	Підвищення/зменшення абсолютного ризику	Підвищення/зменшення відносного ризику	Відносний ризик	ВШ	95% ДІ ВР/95% ДІ ВШ	χ^2	p	Підвищення/зменшення абсолютного ризику	Підвищення/зменшення відносного ризику	Відносний ризик	ВШ	95% ДІ ВР/95% ДІ ВШ	χ^2	p
Генотип A1A1	-0,12	-0,27	1,27	1,60	0,81–1,84/ 0,59–3,79	$\chi^2 < 1,0$	$p > 0,05$	0,12	0,21	0,79	0,63	0,44–1,32/ 0,24–1,62	$\chi^2 < 1,0$	$p > 0,05$
Генотип A1A2	0,09	0,20	0,80	0,69	0,55–1,30/ 0,26–1,79	$\chi^2 < 1,0$	$p > 0,05$	-0,09	-0,24	1,24	1,46	0,72–2,12/ 0,56–3,81	$\chi^2 < 1,0$	$p > 0,05$
Генотип A2A2	0,025	0,25	0,75	0,73	0,38–1,98/ 0,14–3,90	$\chi^2 < 1,0$	$p > 0,05$	-0,03	-0,33	1,33	1,37	0,51–2,77/ 0,26–7,32	$\chi^2 < 1,0$	$p > 0,05$
Алель A1	-0,07	-0,11	1,11	1,40	0,83–1,63/ 0,67–2,92	$\chi^2 < 1,0$	$p > 0,05$	0,07	0,10	0,90	0,71	0,56–1,23/ 0,34–1,48	$\chi^2 < 1,0$	$p > 0,05$
Алель A2	0,07	0,21	0,79	0,71	0,61–1,21/ 0,34–1,48	$\chi^2 < 1,0$	$p > 0,05$	-0,07	-0,27	1,27	1,40	0,81–1,79/ 0,67–2,92	$\chi^2 < 1,0$	$p > 0,05$

ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал

ASSOCIATION OF GENE POLYMORPHISM WITH MENORRHAGIA COMBINED WITH THYROID PATHOLOGY

INTRODUCTION

Studying the genetic prerequisite for the development of uterine bleeding in girls of puberty age under existing thyroid pathology and without concomitant pathology is one of the top tasks of pediatric gynecology [8, 9, 12]. To date, many genetic factors have been known, which indirectly lead to disorders of platelet-vascular hemostasis and are trigger factors for disorders of fibrinolysis [1–3, 17, 24]. Of particular interest is the polymorphism of the platelet receptor fibrinogen (GP IIIa), which is associated with a disturbance of the metabolism of homocysteine, the low concentration of which causes bleeding [4, 13, 21, 22]. Today, 18 mutations of the GP IIIa gene are known. Cytogenetically localized gene in 17 chromosomes q21.32, genomic coordinates (GRCh37): 17:45,331,207 – 45,390,076; NCBI SNP id: rs 5918; contains 15 exons [5, 10, 19, 25]. Clinical interest is only a spot mutation in the 33rd position of the GP IIIa protein, which leads to the replacement of leucin (Leu) with prolin (Pro), which is the result of transversion T on C in the exon 2 of the GP IIIa gene in position 1565 [14, 15, 23]. This replacement leads to conformation changes of the N-terminal disulfide loop of GP IIIa, which relates to the fibrinogen binding site. According to nomenclature names, Allele Leu33 (1565T) is called PIA1 (A1), and the 33Pro allele (C1565) is called P1A2 (A2) [6, 7, 11, 16].

Purpose of the study is to establish thyroid pathology the frequency of alleles and genotypes of the GP IIIa polymorphism gene in the structure of puberty menorrhagia in girls with concomitant thyroid pathology and to identify risk factors for puberty menorrhagia based on genetic analysis.

MATERIALS AND METHODS OF THE STUDY

70 teenage girls, patients with puberty menorrhagia, who were treated in the gynecological department of the city clinical maternity hospital No. 1 in Chernivtsi were examined.

Girls were divided into two groups:

- I (main) – 30 teenage girls diagnosed with puberty menorrhagia against the background of concomitant thyroid pathology;
- II group (comparison) – 40 teenage girls diagnosed with puberty menorrhagia;
- control group consist of 25 almost healthy teenage girls.

GP IIIa gene polymorphism (PLA1/PLA2) was studied once, after patients were included in the study, by selecting genomic DNA from peripheral blood leukocytes with further amplitude of the

polymorphic area using PCR on the Amply-4I thermocycler (Biokom, Russian Federation), with an individual temperature program for primer of the corresponding gene. Fragments of amplified DNA were separated by gel electrophoresis, painted with bromide ethidium, visualized with the help of a transilluminator in the presence of a marker of molecular masses (100–1000 bp).

Statistical processing of the material was carried out with the help of the computer program Statistica 7 for Windows (StatSoft Inc., USA).

STUDY RESULTS

The frequency of alleles and A1A2 genotypes of the GP IIIa gene polymorphism was conducted in adolescents with menorrhagia, including thyroid pathology and in healthy teenage girls. It was found that the incidence of occurrence “wild” A1 allele of the GP IIIa gene in teenage girls with menorrhagia is 2.41 times greater than “mutant” A2 allele: 99 (70.7%) 41 (29.3%) cases of 140 allocated alleles ($\chi^2 = 9.64$, $p = 0.002$). A similar trend was observed in the control group: A1 identified in 35 (70.0%) cases, which were 2.33 times more frequent than A2 alleles – 15 (30.0%) cases of 50 allocated alleles ($\chi^2 = 5.63$, $p = 0.018$). The resulting distribution by observation groups mirrored the total in the surveyed population, where prevailed “wild” allele over “mutant” in 2.39 times ($\chi^2 = 9.01$, $p = 0.003$).

Genotype distribution thyroid pathology owed that A1A1-genotype is more likely to be registered in adolescents with puberty menorrhagia than 1.25 times ($\chi^2 = 10.14$, $p = 0.001$). By contrast, the relative frequency of A1A2-genotype on the contrary prevailed in the control group of 1.45 times ($\chi^2 = 12.03$, $p < 0.001$). Homozygote mutation A2A2 was registered only in teenage girls with menorrhagia – 8.6% ($n = 6$). The relative frequency of “wild” A1 allele probably prevailed over the A2A2 genotype at 7.5 times ($\chi^2 = 45.6$, $p < 0.001$).

Distribution of alleles by polymorphous locale of the ITGB3 gene (GP IIIa) among the surveyed generally corresponds to the expected balance of Hardy-Weinberg, accompanied by the absence of a statistically significant difference between the expected and actual heterozygosis in the patients of the main group, with its likely excess and negative coefficient (F) in the control group ($F = -0.43$, $\chi^2 = 5.78$, $p = 0.016$). In quantitative terms, the dominant allele among the surveyed is A1-variant (70.5%), which, accordingly, it affects the allele equilibrium, provoking an unreliable population excess of heterozygosis, but does not disturb the significantly

O.A. ANDRIETS

MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi
ORCID: 0000-0003-1940-6695

O.M. YUZKO

MD, professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi
ORCID: 0000-0003-1940-6695

Y.V. TSYGAR

PhD, assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi
ORCID: 0000-0003-1940-6695

Contacts:

Oksana A. Andriets
Bukovinian State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology
Holovna street 129
58000, Chernivtsi, Ukraine
Tel.: +037 (22) 523449
email: oandriets@gmail.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.56.73-77>

overall population distribution in the sample ($F = -0.11$, $\chi^2 = 2.28$, $p > 0.05$).

The distribution of genotypes A1/A2 of iTGB3 genome (GP IIIa) in teenage girls with menorrhagia against the background of thyroid pathology indicates a likely prevailing frequency of individuals with "favorable" A1 allele over such with A2A2 genotype as without pathology of the thyroid pathology, 12.3 and 9 times, respectively ($\chi^2 = 35.9-41.8$, $p < 0.001$). A1A1 genotype was observed 11.7% more often in adolescents without thyroid pathology, than in those with thyroid disease ($\chi^2 = 4.01$, $p = 0.041$) and 15.0% more often than in control group ($\chi^2 = 4.54$, $p = 0.033$). In contrast, the relative frequency of A1A2 genotype by 9.2% ($\chi^2 = 3.97$, $p = 0.052$) and A2A2 genotype by 2.5% ($p > 0.05$) in girls with menorrhagia and thyroid pathology prevailed over in adolescents of group II. Frequency of A1A2 heterozygotes in the control was higher than in persons of group II by 22.5% ($\chi^2 = 7.78$, $p = 0.005$) of thyroid pathology bases and by 13.3% ($\chi^2 = 3.42$, $p = 0.053$) in adolescents with menorrhagia and thyroid disease, respectively. A similar trend was observed in groups I and II in comparison with the control group: girls with pubertal menorrhagia were 10.0% more likely to register carriers of the A1A1 genotype than in the control ($\chi^2 = 9.86$, $p = 0.002$), while in control group were 18.6% more heterozygous carriers of the A1A2 genotype than in the examined groups as a whole ($\chi^2 = 12.03$, $p < 0.001$).

The distribution of ITGB3 polymorphous locus genome genomes (GP IIIa) corresponded to the expected Hardy-Weinberg population balance, both in general and separately in the surveyed groups. The surveys quantified A1 alleles, especially in people with menorrhagia without 2.85 times (74.0% vs. 26.0% of those with A2 alleles), slightly less in concomitant pathology in 2.03 times (67.0% vs. 33.0%), which however did not break the all equilibrium in the sample of patients and generally compensated for heterozygosity deficit ($F = 0.03$, $p \geq 0.05$) its more ($F = -0.05$, $p \geq 0.05$).

Epidemiological analysis of the risk of puberty menorrhagia against the background of pathology of thyroid depending on genotypes and allelic state of the GP IIIa gene (table) thyroid pathology

owed an incorrect increase in the likelihood of their appearance in carriers A2A2-, A1A2-genotypes and A2 allele in 1.33, 1.24 and 1.27 times, respectively (odds ratio (OR) = 1.37-1.46, $p \geq 0.05$), for the lowest chances of menorrhagia in adolescents without disease (OR = 0.69-0.73, $p \geq 0.05$). Instead, A1A1-genotype and A1 allele was associated with puberty menorrhagia without concomitant pathology of thyroid (OR = 1.60 and OR = 1.40, respectively, $p > 0.05$), with a low probability of their occurrence against the background of diseases (OR = 0.63, $p > 0.05$).

CONCLUSION

In adolescents with menorrhagia without thyroid disease A1A1 genotype occurs 11.7% more frequently than those with thyroid disease ($\chi^2 = 4.01$, $p = 0.041$) and 15.0% more frequent than in the control group ($\chi^2 = 4.54$, $p = 0.033$). Whereas in girls with menorrhagia and thyroid pathology, the relative frequency of A1A2-genotype is 9.2% ($\chi^2 = 3.97$, $p = 0.052$) and A2A2 genotype by 2.5% ($p > 0.05$) above these in adolescent groups. Among girls with puberty menorrhagia in comparison with control group there are 10.0% more likely to occur carriers of A1A1-genotype ($\chi^2 = 9.86$, $p = 0.002$), while in controlling there are 18.6% more heterozygote carriers A1A2-genotype than in both surveyed groups ($\chi^2 = 12.03$, $p < 0.001$).

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Герасімова, Т.В. Ведення підлітків з гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією / Т.В. Герасімова // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 9–10 (38–39). – С. 5–10. Gerasimova, T.V. "Management of adolescents with hypothalamic-pituitary dysfunction." Medical aspects of woman's health 9–10.38–39 (2010): 5–10. DOI: 10.1837/2309-4117.2010.39.5-10
- Григорова, І.А. Неврологічні порушення й ендокринний статус організму в процесі становлення жіночої репродуктивної системи / І. Григорова, І. Тучкіна, М. Тучкіна // Медицина сегодня и завтра, 2010. – № 2–3. – С. 174–178. Grigороva, I., Tuchkina, I., Tuchkina, M. "Neurological disorders and endocrine status of the body in the process of formation of the female reproductive system." Medicine today and tomorrow 2–3 (2010): 174–8. DOI: 10.1837/2309-4117.2010.3.174-178
- Диннік, В.О. Вплив перинатального періоду на особливості клінічного перебігу пубертатних маткових кровотеч / В.О. Диннік, Т.М. Суліма // Перинатологія та педіатрія. – 2010. – № 4. – С. 37–39. Dynnik, V.O., Sulima, T.M. "Impact of perinatal period on peculiarities of clinical course of pubertic uterine bleeding." Perinatology and Pediatrics 4 (2010): 37–9. DOI: 10.1837/2309-4117.2010.4.37-39
- Диннік, В.О. Пубертатні маткові кровотечі: клініка, патогенез, лікування, прогноз: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / В.О. Диннік. – Київ, 2010. – 40 с.

Table. Alleles and polymorphic locus A1/A2 genotypes of the ITGB3 gene (GP IIIa) as risk factors for puberty menorrhagia against thyroid pathology

Potential risk factor	Puberty menorrhagia without thyroid pathology					Puberty menorrhagia associated with thyroid pathology										
	ARI/ARR	RR/RRR	ReIR	RR	OR	95% CI RR/95% CI OR	χ^2	p	ARI/ARR	RR/RRR	ReIR	RR	OR	95% CI RR/95% CI OR	χ^2	p
A1A1 genotype	-0.12	-0.27	1.27	1.22	1.60	0.81–1.84/ 0.59–3.79	$\chi^2 < 1.0$ $p > 0.05$		0.12	0.21	0.79	0.76	0.63	0.44–1.32/ 0.24–1.62	$\chi^2 < 1.0$ $p > 0.05$	
A1A2 genotype	0.09	0.20	0.80	0.85	0.69	0.55–1.30/ 0.26–1.79	$\chi^2 < 1.0$ $p > 0.05$		-0.09	-0.24	1.24	1.24	1.46	0.72–2.12/ 0.56–3.81	$\chi^2 < 1.0$ $p > 0.05$	
A2A2 genotype	0.025	0.25	0.75	0.86	0.73	0.38–1.98/ 0.14–3.90	$\chi^2 < 1.0$ $p > 0.05$		-0.03	-0.33	1.33	1.18	1.37	0.51–2.77/ 0.26–7.32	$\chi^2 < 1.0$ $p > 0.05$	
A1 allele	-0.07	-0.11	1.11	1.16	1.40	0.83–1.63/ 0.67–2.92	$\chi^2 < 1.0$ $p > 0.05$		0.07	0.10	0.90	0.83	0.71	0.56–1.23/ 0.34–1.48	$\chi^2 < 1.0$ $p > 0.05$	
A2 allele	0.07	0.21	0.79	0.86	0.71	0.61–1.21/ 0.34–1.48	$\chi^2 < 1.0$ $p > 0.05$		-0.07	-0.27	1.27	1.21	1.40	0.81–1.79/ 0.67–2.92	$\chi^2 < 1.0$ $p > 0.05$	

ARI/ARR – absolute risk increase/absolute risk reduction; RR/RRR – relative risk increase/relative risk reduction; ReIR – relative risk; RR – risk ratio; OR – odds ratio; CI – confidence interval

Dynnik, V.O.

Puberty uterine bleeding: clinic, pathogenesis, treatment, prognosis. Thesis abstract for MD degree, specialty 14.01.01 "Obstetrics and Gynecology". Kyiv (2010): 40 p.

5. Левенець, С.О.

Перинатальний анамнез та екстрагенітальна патологія у дівчаток із передчасним ізольованим телархе / С.О. Левенець, О.Г. Верхошанова // Перинатологія і педіатрія. — 2011. — № 1. — С. 42–43.

Levenets, S.O., Verkhoshanova, O.G.

"Perinatal history and extragenital pathology in girls with premature isolated telarche." *Perinatology and Pediatrics* 1 (2011): 42–3.

DOI: 10.18377/2309-4117.2011.1.42-43

6. Литвиненко, К.О.

Порушення репродуктивної функції жінки при захворюваннях щитовидної залози / К.О. Литвиненко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2011. — № 4. — С. 234–237.

Lytvynenko, K.O.

"Disorders of reproductive function of a woman in thyroid diseases." *Pediatrics, obstetrics and gynecology* 4 (2011): 234–7.

DOI: 10.18377/2309-4117.2011.4.234-237

7. Маменко, М.Є.

Перинатальні аспекти йододефіцитних захворювань / М.Є. Маменко, Н.А. Бєлих, О.І. Єрохіна // Перинатологія і педіатрія. — 2011. — № 1 (45). — С. 38–41.

Mamenko, M.E., Bielykh, N.A., Ierohina, O.I.

"Perinatal aspects of iodine deficiency diseases." *Perinatology and Pediatrics* 1.45 (2011): 38–41. DOI: 10.18377/2309-4117.2011.1.38-41

8. Булик, Л.М.

Преконцепційна профілактика метаболічних порушень у жінок з дифузним нетоксичним зобом / Л.М. Булик, А.Г. Ципкун, Ю.В. Давидова, К.Г. Апресова // Здоров'я жінки. — 2011. — № 5 (61). — С. 58–61.

Bulyk, L.M., Tsykun, A.G., Davydova, Y.V., Apresova, K.G.

"Preconceptional prevention of metabolic disorders in women with diffusion non-toxic goiter." *Women's health* 5.61 (2011): 58–61. DOI: 10.18377/2309-4117.2011.1.58-61

9. Никитин, О.Д.

Роль цитогенетичного обстеження пацієнток з порушеннями репродуктивної функції / О.Д. Никитин, Ю.В. Гонтар, І.Е. Ильин, Л.А. Жабіцкая // Здоров'я жінки. — 2011. — № 5 (61). — С. 162–165.

Nikitin, O.D., Gontar, Y.V., Ilyn, I.E., Zhabitskaya, L.A.

"Role of cytogenetic examination of patients with disrupted reproductive functions." *Women's health* 5.61 (2011): 162–5. DOI: 10.18377/2309-4117.2011.5.162-165

10. Татарчук, Т.Ф.

Стан репродуктивного здоров'я дівчат та дівчат-підлітків України / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугіна, В.М. Коломейчук, Н.Г. Руденко // Здоров'я жінки. — 2011. — № 7 (63). — С. 152–156.

Tatarchuk, T.F., Kalugina, L.V., Kolomeychuk, V.M., Rudenko, N.G.

"State of reproductive health of girls and teenage girls of Ukraine." *Women's health* 7.63 (2011): 152–6. DOI: 10.18377/2309-4117.2011.7.152-156

11. Франчук, А.Ю.

Клініко-патогенетичні аспекти ендокринного безпліддя у жінок з субклінічним гіпотиреозом / А.Ю. Франчук, М.І. Жилев, В.В. Сопель // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2010. — № 1. — С. 145–147.

Franchuk, A.Y., Zhyliayev, M.I., Sopol, V.V.

"Clinical and pathogenic aspects of endocrine infertility in women with subclinical hypothyroidism." *Topical issues of pediatrics, obstetrics and gynecology* 1 (2010): 145–7. DOI: 10.18377/2309-4117.2010.1.145-147

12. Gong, H., Shen, P., Flevaris, G., et al.

"Protein subunit G-alpha-13 binds to integrin alphaIIb-beta-3 and mediates integrin 'outside-in' signaling." *Science* 327 (2010): 340–3.

13. Druckmann, R.

"Dysfunctional uterine bleeding: from adolescence to menopause." *Horm Mol Clin Invest* 3 (2010): 461–7.

Whitaker, L., Critchley, H.O.D.

"Abnormal uterine bleeding." *Best practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 34 (2016): 54–65.

15. Chhangir, E.

"Coagulation and fibrinolysis in thyroid dysfunction." *Endocrine* 92.7 (2010): 2415–20.

16. Mansourian, A., Ahmadi, R., Saifi, A.

"The children reference range of thyroid hormones in northern Iran." *Pakistan journal of biological sciences* 13.17 (2010): 862–5.

17. Kunicki, T.J., Williams, S.A., Nugent, D.J., et al.

"Mean platelet volume and integrin alleles correlate with levels of integrins alphaIIb beta3 and alpha2 beta1 in acute coronary syndrome patients and normal subjects." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32.1 (2012): 147–52.

18. Milne, R.L., Antoniou, A.C.

"Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." *Ann Oncol* 22.1 (2011): 11–17.

19. Urbaniak, S.J., Barker, R.N.

Patent 8398987 USA, International Classes A61K39/00. Use of platelet glycopeptide IIIa epitopes in the treatment of immune thrombocytopenic purpura. Assignee: The University of Aberdeen (GB) and Scottish Health Service (GB). Application Number: 12/523549; Filing Date: 01/18/2008; Publication Date: 03/19/2013. Available from: [http://www.freepatentsonline.com/8398987.html].

20. Weger, M., Renner, W., Steinbrugger, I., et al.

"Role of Thrombophilic Gene Polymorphisms in Branch Retinal Vein Occlusion." *Ophthalmology* 112.11 (2012): 1910–5.

21. Mansourian, A.R., et al.

"The Children reference range of thyroid hormones in Northern Iran." *Pakistan journal of biological sciences* 13.17 (2010): 862–5.

22. Abderrazek, F., Chakroun, T., Addad, F., et al.

"The GP IIIa P1A polymorphism and the platelet hyperactivity in Tunisian patients with stable coronary artery disease treated with aspirin." *Thromb Res* 25.6 (2010): 265–8.

23. Jakubowska, A., Rozkrut, D., Antoniou, A., et al.

"The Leu33Pro polymorphism in the ITGB3 gene does not modify BRCA1/2-associated breast or ovarian cancer risks: results from a multicenter study among 15,542 BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." *Breast Cancer Res Treat* 121.3 (2010): 639–49.

24. Thomas, J., Kunicki, J.T., Nugent, J.D.

"The genetics of normal platelet reactivity." *Blood* 116.15 (2010): 2627–34.

25. Wong, L.P.

"Premenstrual syndrome and dysmenorrhea: urban-rural and multiethnic differences in perception, impacts, and treatment seeking." *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 24.5 (2011): 272–77.

АСОЦІАЦІЯ ГЕННОГО ПОЛІМОРФІЗМУ З МЕНОРАГІЯМИ, ПОЄДНАНИМИ З ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

О.А. Андрієць, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Буковинського ДМУ, м. Чернівці

О.М. Юзько, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського ДМУ, м. Чернівці

Ю.В. Цисар, к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського ДМУ, м. Чернівці

Мета дослідження: встановити частоту алелів і генотипів поліморфізму гена GP IIIa у дівчат підліткового віку, хворих на маткові кровотечі із супутньою патологією щитоподібної залози, та провести ретельний генетичний аналіз обстежених пацієнток.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 70 дівчат-підлітків, хворих на пубертатні менорагії. Учасниці дослідження були розподілені на групи: I (основна) — 30 дівчат-підлітків з діагнозом пубертатні менорагії на фоні супутньої патології щитоподібної залози, II група (порівняння) — 40 дівчат-підлітків з діагнозом пубертатні менорагії. Контрольна група — 25 практично здорових дівчат-підлітків. Поліморфізм гена GP IIIa (PLA1/PLA2) досліджувався один раз за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Результати. Поліморфізм A1/A2 гена GP IIIa в дівчат-підлітків із менорагіями на фоні патології щитоподібної залози вказує на вірогідне превалювання осіб зі «сприятливим» A1 алелем над такими із генотипом A2A2 як у підлітків без патології, так із нею — їх було більше у 12,3 і 9 разів відповідно. У підлітків без супутньої патології генотип A1A1 спостерігали на 11,7% частіше, ніж у дівчат із захворюваннями щитоподібної залози, та на 15,0% частіше, ніж у контрольній групі. Розподіл генотипів поліморфного локусу гена GP IIIa відповідав очікуваній популяційній рівновазі Харді-Вайнберга, як загалом, так і окремо в обстежуваних групах.

Висновки. У підлітків із менорагіями без патології щитоподібної залози генотип A1A1 трапляється на 11,7% частіше, ніж у дівчат із захворюваннями щитоподібної залози, та на 15,0% частіше, ніж у здорових. У дівчат із менорагіями та патологією щитоподібної залози порівняно переважає відносна частота генотипу A1A2 на 9,2% та генотипу A2A2 на 2,5% у порівнянні з підлітками групи контролю, які не мають проблем зі щитоподібною залозою. Отже, чинники ризику розвитку маткових кровотеч за наявної тиреоїдної патології в дівчат-підлітків можуть залежати від генного поліморфізму.

Ключові слова: дівчата-підлітки, ставева зрілість, менорагія, щитоподібна залоза, поліморфізм гена GP IIIa, алель, генотип.

ASSOCIATION OF GENE POLYMORPHISM WITH MENORRHAGIA COMBINED WITH THYROID PATHOLOGY

O.A. Andriets, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

O.M. Yuzko, MD, professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Y.V. Tsytsar, PhD, assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Purpose of the study: to establish the frequency of alleles and genotypes of GP IIIa gene polymorphism in adolescent girls with uterine bleeding that is concomitant thyroid pathology and conduct a thorough genetic analysis of patients.

Materials and methods. 70 teenage girls with puberty menorrhagia were surveyed. Study groups: I (main) — 30 teenage girls with puberty menorrhagia against the background of thyroid gland pathology, II group (comparison) — 40 teenage girls diagnosed with puberty menorrhagia. Control group consist of 25 almost healthy teenage girls. GP IIIa gene polymorphism (PLA1/PLA2) was studied once using PCR polymerase chain reaction.

Results. A1/A2 polymorphism of the GP IIIa gene in adolescent girls with menorrhagia against the background of thyroid pathology indicates the likely prevailing frequency of individuals with "favorable" A1 allele over such with A2A2 genotype with and without pathology: in 12.3 and 9 times respectively. In adolescents without concomitant pathology A1A1 genotype was observed 11.7% more frequently than those with thyroid disease and 15.0% more often than in the control group. Distribution of genotypes of the GP IIIa gene polymorphism locus corresponded to the expected Hardy-Weinberg population balance, both in general and separately in the surveyed groups.

Conclusions. In adolescents with menorrhagia without thyroid pathology A1A1 genotype occur 11.7% more frequently than in girls with thyroid diseases and 15.0% more often than in the control group. Relative frequency of A1A2-genotype is 9.2% in girls with menorrhagia and thyroid pathology, and A2A2 genotype by 2.5% over such in adolescents of comparison groups. Thus, risk factors for uterine bleeding with existing thyroid pathology in adolescent girls may depend on gene polymorphism.

Keywords: teenage girls, puberty menorrhagia, thyroid gland, GP IIIa gene polymorphism, allele, genotype.

АСОЦІАЦІЯ ГЕННОГО ПОЛІМОРФІЗМУ З МЕНОРАГІЯМИ, СОЧЕТАНИМИ З ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

О.А. Андрієць, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Буковинського ГМУ, г. Черновці

А.М. Юзько, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського ГМУ, г. Черновці

Ю.В. Цисар, к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського ГМУ, г. Черновці

Цель исследования: установить частоту аллелей и генотипов полиморфизма гена GP IIIa у девочек-подростков с маточными кровотечениями и сопутствующей патологией щитовидной железы, а также провести тщательный генетический анализ обследованных пациенток.

Материалы и методы. Обследовано 70 девочек-подростков с меноррагией пубертатного возраста. Участницы исследования были разделены на группы: I (основная) — 30 девочек-подростков с диагнозом пубертатной меноррагии на фоне сопутствующей патологии щитовидной железы, II (сравнения) — 40 девочек-подростков с диагнозом пубертатной меноррагии. Контрольная группа — 25 практически здоровых девочек-подростков. Полиморфизм гена GP IIIa (PLA1/PLA2) исследовали один раз с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. Полиморфизм A1/A2 гена GP IIIa у девочек-подростков с меноррагией на фоне патологии щитовидной железы указывает на вероятную преобладающую частоту подростков с «благоприятным» A1 алелем над таковыми с генотипом A2A2 как без патологии, так и с ней — их было больше в 12,3 и 9 раз соответственно. У подростков без сопутствующей патологии генотип A1A1 наблюдался на 11,7% чаще, чем при патологии щитовидной железы, и на 15,0% чаще, чем в контрольной группе. Распределение генотипов полиморфного локуса гена GP IIIa соответствовало ожидаемому балансу популяций Харди-Вайнберга, как в целом, так и отдельно в обследованных группах.

Выводы. У подростков с меноррагией без патологии щитовидной железы генотип A1A1 встречается на 11,7% чаще, чем у подростков с заболеваниями щитовидной железы, и на 15,0% чаще, чем в контрольной группе. У девочек с меноррагией и патологией щитовидной железы относительная частота генотипа A1A2 выше на 9,2%, а генотипа A2A2 — на 2,5% в сравнении с подростками группы контроля, у которых нет проблем со щитовидной железой. Таким образом, факторы риска развития маточных кровотечений при существующей тиреоидной патологии у девочек-подростков могут зависеть от генного полиморфизма.

Ключевые слова: девочки-подростки, пубертатная меноррагия, щитовидная железа, полиморфизм гена GP IIIa, аллель, генотип.