

УДК 618.39-021.3:612.621.31:575

О.В. Трохимович

ГОРМОНАЛЬНІ ТА ГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ ЗА УМОВ ЗАГРОЗЛИВОГО ВИКИДНЯ РАННІХ ТЕРМІНІВ ГЕСТАЦІЇ

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

Резюме. У роботі представлені результати гормонального та генетичного дослідження 51 жінки із загрозливим викиднем у термінах гестації 4-12 тижнів вагітності. Встановлено, що за умов загрозливого викидня має місце прогестеронова недостатність, яка асоціюється із несприятливими варіантами поліморфних варіантів генів *PGR (T1/T2)*, *MDR1 (C3435T)*, відповідно у 29,5 % та 11,9 % випадків. Отримані дані засвідчили внесок генетичних особливостей жінок у розвиток за-

грозливого викидня ранніх термінів, проте це не виключає необхідності проведення масштабних досліджень.

Ключові слова: прогестерон, естрадіол, загрозливий викидень, ген рецептора прогестерону *PGR*, ген рецептора естрогенів *ESR1*, ген множинної резистентності до ліків *MDR1*.

Вступ. Загрозливий викидень, як ускладнення гестаційного процесу ранніх термінів, трапляється у 20-30 % вагітностей, що в разі відсутності своєчасної діагностики та лікування завершується втратою вагітності [1].

Особлива роль в етіології та патогенезі переривання вагітності в першому триместрі належить ендокринним факторам. Частота ендокринної патології коливається в межах від 15 до 40 % [2]. В останні роки серед гормональних чинників найбільшу увагу приділяють системі прогестерону, якому відводять особливу роль у процесах імплантації та плацентації. Незважаючи на значні досягнення діагностичних технологій, на сьогоднішній день відсутні чіткі уявлення щодо механізмів розвитку прогестеронової недостатності. Зарубіжними авторами проводяться спроби зв'язати порушення гормонального гомеостазу з генетичними особливостями жінок, проте, отримані дані є досить розрізненими та суперечливими [3, 4].

Мета дослідження. Вивчити особливості гормонального гомеостазу жінок із загрозливим викиднем у зіставленні з результатами генетичного дослідження.

Матеріал і методи. Обстежено 51 жінку із загрозливим викиднем віком від 20-40 років у термінах гестації 4-12 тижнів вагітності. Проведено вивчення концентрації статевих гормонів у сироватці крові (естрадіолу та прогестерону) за допомогою імуноферментного методу з використанням тест-системи ХЕМА (Росія). Вимірювання оптичної щільності проведено на фотометрі MSR-1000. Паралельно проводилося дослідження гормональної кольпоцитології.

Для визначення поліморфізму гена *PGR (Progins Alu)* застосовувалася алейспецифічна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). При дослідженні поліморфних варіантів генів *ESR1 (A-351G, T-397C)*, *MDR1 (C3435T)* проводили аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ), після ПЛР. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів *ESR1*, *MDR1* підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ен-

донуклеаз рестрикції *XbaI*, *PvuII* і *MboI* відповідно. Результати ПДРФ аналізу враховували, проводячи електрофорез отриманих фрагментів у 2 % агарозному гелі. Отримані цифрові дані обробляли з використанням статистичних програм Excel Microsoft Office 2003 із застосуванням методів варіаційної статистики. Для порівняння показників із нормальним характером розподілу використовували t-критерій Стьюдента. Результати молекулярно-генетичних досліджень підлягали статистичній обробці з використанням програми STATISTICA 8.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік жінок склав $30,1 \pm 2,0$ року. При вивченні акушерсько-гінекологічного анамнезу встановлено, що 19 (37,3 %) жінок із загрозливим викиднем були вперше вагітними, у 18 (35,2 %) пацієнток в анамнезі відзначалися ранні репродуктивні втрати. Середній показник маси тіла в обстежених жінок склав $61,94 \pm 1,48$ кг, а індекс маси тіла – $22,32 \pm 0,44$.

Проведення дослідження гормонального гомеостазу в жінок із загрозливим викиднем із використанням методу гормональної кольпоцитології встановило наявність прогестеронової недостатності різного ступеня вираженості у всіх обстежених жінок. При цьому, середній показник каріопікнотичного індексу становив – 42,5 % (95 % ДІ (34-57)), а середній показник еозинофільного індексу – 42,5 % (95 % ДІ (35-58)).

Вивчення сироваткових концентрацій прогестерону в обстежених жінок встановив, що його середній показник склав 64,5 нмоль/л (95 % (55-85)). При проведенні індивідуального аналізу концентрацій прогестерону в сироватці крові виявлено, що в жінок із загрозливим викиднем концентрації прогестерону знаходились у широкому діапазоні коливання. При цьому, у 27,5 % пацієнток показник концентрації прогестерону був нижчим за показник лабораторної норми відповідного терміну гестації, у 43,1 % жінок концентрації прогестерону знаходились у межах референтних значень, а у 29,4 % жінок рівень прогестерону був дещо підвищеним, оскільки ці жінки

Таблиця

Зіставлення результатів гормонального дослідження із генетичним поліморфізмом обстежених пацієнток

Показники	Комбінації	M± m	M± m	p
Ген PGR	<i>T1/T1+T1/T2</i>	68.81±7.01	85.67±10.27	<0,05
	<i>T1/T1+T2/T2</i>	68.81±7.01	112.00±0.01	<0,05
Рівень прогестерону	<i>T1/T2+T2/T2</i>	85.67±10.27	112.00±0.01	<0,05
ген PGR	<i>T1/T1+T1/T2</i>	33.29±6.73	46.18±3.86	<0,05
	<i>T1/T1+T2/T2</i>	33.29±6.73	61,00±0.01	<0,05
Показник КПП	<i>T1/T2+T2/T2</i>	46.18±3.86	61,00±0.01	<0,05
Ген ESR1 (T397C)	<i>TT/TC</i>	3.65±1.21	4.04±0.46	>0,05
	<i>TT/CC</i>	3.65±1.21	11.56±3.2	<0,05
Рівень естрадіолу	<i>TC/CC</i>	4.04±0.46	11.56±3.2	<0,05
Ген ESR1 (T397C))	<i>TT/TC</i>	42.83±3.79	46.2±8.7	>0,05
	<i>TT/CC</i>	42.83±3.79	49.8±6.93	>0,05
Показник КПП	<i>TC/CC</i>	46.2±8.7	49.8±6.93	>0,05
Ген MDR1 (C3435T)	<i>CC/CT</i>	56.18±8.37	80.7±8.83	<0,05
	<i>CC/TT</i>	56.18±8.37	84.97±9.06	<0,05
Рівень прогестерону	<i>CT/TT</i>	80.7±8.83	84.97±9.06	>0,05
Ген MDR1 (C3435T)	<i>CC/CT</i>	5.83±1.15	5.11±1.98	>0,05
	<i>CC/TT</i>	5.83±1.15	3.76±0.94	>0,05
Рівень естрадіолу	<i>CT/TT</i>	5.11±1.98	3.76±0.94	>0,05
Ген MDR1 (C3435T)	<i>CC/CT</i>	40.0±6.99	42.48±4.76	>0,05
	<i>CC/TT</i>	40.0±6.99	59.79±4.99	<0,05
Рівень КПП	<i>CT/TT</i>	42.48±4.76	59.79±4.99	>0,05

отримували лікування гормональними препаратами на догоспітальному етапі.

Середній показник концентрації естрадіолу в жінок із загрозовим викиднем склав 5,6 нмоль/л (95 % ДІ (3,9-9,7)). Аналіз індивідуальних показників концентрацій естрадіолу встановив, що абсолютна гіперестрогенія в даному гестаційному терміні мала місце в 13,7 % пацієнток. Слід зауважити, що не залежно від терміну гестації високі концентрації естрадіолу урівноважувалися високими концентраціями прогестерону.

При проведенні молекулярно-генетичного дослідження поліморфних варіантів генів гена рецептора прогестерону *PGR*, гена рецептора естрогенів *ESR1*, гена множинної резистентності до ліків *MDR1*, задіяного у транспорт та перетворення гормональних сполук ендogenous походження та ліків, виявлені певні особливості. Встановлено, що частота розповсюдження сприятливого генотипу *T1/T1* за геном рецептора прогестерону *PGR* становила 70,6 %, а частота несприятливого генотипу *T1/T2* та *T2/T2* геном *PGR* становила, відповідно, 27,5 % та 2,0 %.

Аналіз розподілу поліморфних варіантів гена множинної резистентності до ліків у обстежених жінок показав, що частота несприятливого генотипу *3435TT* за геном *MDR1* становила 11,8 %. Частота генотипу *-397TT* за геном *ESR1* (*T-397C*) становила 29,4 %, а відповідно, у 50,98

% та 19,6 % обстежених жінок відзначався генотип *-397TC* та *-397CC*. Генотип *-351AA* за геном рецептора естрогенів *ESR1* (*A-351G*) у пацієнток мав місце в 41,2 % жінок, а генотипи *-351AG* та *-351GG* спостерігались у 47,1 % та 11,8 % пацієнток відповідно.

При зіставленні результатів гормонального та генетичного дослідження виявлено певні особливості, які засвідчили про взаємозв'язок генетичного поліморфізму обстежених пацієнток з особливостями гормонального гомеостазу (табл.).

За наявності в пацієнтів генотипів *T1/T2* та *T2/T2* за геном рецептора прогестерону *PGR* відзначалися статистично значимо вищі концентрації прогестерону в сироватці крові порівнянно з жінками, що мали генотип *T1/T1* ($p<0,05$). Поряд із цим, генотип *T1/T2* та *T2/T2* за геном рецептора прогестерону *PGR* асоціювався із вірогідно вищими показниками каріопікнотичного індексу (КПП), за даними гормональної кольпоцитології, що, можливо, було відображенням зростання ступеня прогестеронової недостатності порівняно зі сприятливим генотипом *T1/T1* ($p<0,05$) (табл.). За результатами зіставлення поліморфних варіантів гена рецептора естрогенів *ESR1* (*T-397C*) із результатами гормонального дослідження встановлено, що за умов генотипу *-397CC* відзначалися статистично значимо вищі концентрації естрадіолу в сироватці крові порів-

няно з жінками з генотипом *-397TT* та *-397TC* ($p < 0,05$). Поряд із цим, за наявності генотипу *3435TT* за геном множинної резистентності до ліків *MDR1* у обстежених жінок відзначалося статистично вірогідне зростання середнього показника концентрації прогестерону та каріопікнотичного індексу порівняно з жінками, що мали генотипи *3435CC*.

Отже, встановлені особливості гормонального гомеостазу в жінок із загрозовим викиднем у зіставленні з результатами генетичного обстеження засвідчили вірогідну роль генетичного фактору в генезі прогестеронової недостатності, що, на нашу думку, відбувається за рахунок порушення рецепції статевих гормонів із накопиченням останніх у сироватці крові за умов несприятливих поліморфних варіантів генів рецепторів прогестерону, естрогенів та гена множинної резистентності до ліків.

Висновки

1. За умов загрозового викидня має місце прогестеронова недостатність, яка асоціюється з несприятливими варіантами поліморфних варіантів гена рецептора прогестерону *PGR (T1/T2)*, гена множинної резистентності до ліків *MDR1 (C3435T)*, відповідно, у 29,5 % та 11,9 %.

2. Встановлені особливості гормонального гомеостазу в жінок із загрозовим викиднем у зіставленні з результатами генетичного обстеження засвідчили вірогідну роль генетичного фактору в генезі прогестеронової недостатності, що

вірогідно відбувається за рахунок порушення рецепції статевих гормонів на локальному рівні з накопиченням останніх у сироватці крові за умов несприятливих поліморфних варіантів генів рецепторів прогестерону, естрогенів та гена множинної резистентності до ліків.

Перспективи подальших досліджень. На нашу думку, перспективним є подальше проведення масштабних досліджень у цьому напрямку із залученням більшої кількості жінок, оскільки отримані результати дадуть змогу прогнозувати розвиток гормональних порушень, можливу відповідь на гормональне лікування, а відтак і визначити необхідну лікувальну тактику з метою запобігання репродуктивним втратам.

Література

1. Сидельникова В.М. Привычное невынашивание беременности / В.М. Сидельникова // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 4 (21). – С. 12-16.
2. Barrera D. Immunological role of progesterone in the maintenance of pregnancy / D. Barrera, E. Avila, L. Diaz // Rev. Invest. Clin. – 2007. – № 2 (59). – P. 139-45.
3. The role and mechanism of progesterone receptor activation of extra-nuclear signaling pathways in regulating gene transcription and cell cycle progression / V. Boonyaratankornkit, Y. Bi, M. Rudd. [et al.] // Steroids. – 2008. – № 9 (73). – P. 922-928.
4. Coulam C.B. Association of progesterone receptor polymorphisms with recurrent implantation failure after in vitro fertilization and embryo transfer / C.B. Coulam, R.S. Jeyendran, R. Roussev // J. Assist. Reprod. Genet. – 2008. – № 4 (25). – P. 119-122.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ В УСЛОВИЯХ УГРОЖАЮЩЕГО ВЫКИДЫША РАННИХ СРОКОВ ГЕСТАЦИИ

О.В. Трохимович

Резюме. В работе представлены результаты гормонального и генетического исследования 51 женщины с угрожающим выкидышем в сроках гестации 4-12 недель беременности. Установлено, что при угрожающем выкидыше имеет место прогестеронозная недостаточность, которая ассоциируется с неблагоприятными вариантами полиморфных вариантов генов *PGR (T1/T2)*, *MDR1 (C3435T)*, соответственно, в 29,5 % и 11,9 % случаев. Полученные данные установили вклад генетических особенностей женщин в развитие угрожающего выкидыша ранних сроков, однако это не исключает необходимости проведения масштабных исследований.

Ключевые слова: прогестерон, эстрадиол, угрожающий выкидыш, ген рецептора прогестерона *PGR*, ген рецептора эстрогенов *ESR1*, ген множественной лекарственной резистентности *MDR1*.

THE HORMONAL AND GENETIC PARALLELS IN WOMEN WITH THREATENING MISCARRIAGE OF EARLY TERM OF GESTATION

J.V. Trohymovych

Abstract. The paper presents results of hormonal and genetic study of 51 women with threatening miscarriage in gestational age 4-12 weeks of pregnancy. It was established that under threatening miscarriage there is some progesterone deficiency, which is associated with unfavorable variations of polymorphic genes *PGR (T1/T2)*, *MDR1 (C3435T)*, in 29,5 % and 11,9 % of cases respectively. The data obtained showed genetic characteristics of women which contribute to the development of early threatening miscarriages, but this does not preclude from conducting a large-scale study.

Key words: progesterone, estradiol, threatening miscarriage, progesterone receptor gene *PGR*, estrogen receptor gene *ESR1*, gene multiple drug resistance *MDR1*.

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine" (Kyiv)

Рецензент – проф. О.А. Андрієць

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 1 (73). – P. 178-180

Надійшла до редакції 24.02.2015 року