

УДК: 618.39-092 : 575 : 616.151.5

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ПРЕДИКТОРІВ  
В ГЕНЕЗІ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ**І.Б. Венцківська, О.М. Проценко,  
О.С. Загородня**Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця  
(м. Київ, Україна)**Ключові слова:** тромбофілія; невиношування вагітності; поліморфізм генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G.**Резюме.** У статті продемонстровано результати молекулярно-генетичного тестування поліморфізму генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G жінок з невиношуванням вагітності, проведено оцінку частота різноманітності генотипів цих генів. Проведений аналіз клініко-лабораторних даних обстежених жінок з різним числом викиднів в анамнезі. Визначено прогностичну роль генетичних предикторів у розвитку невиношування вагітності при аналізі частот алелів і генотипів між обстеженими жінками і контрольною групою, проведено оцінку ризику повторних репродуктивних втрат у жінок невиношуванням вагітності.**Вступ**

У наш час частота невиношування вагітності (НВ) коливається від 10 до 25 %, а у І триместрі вона сягає 50 %. Незважаючи на тривале вивчення проблеми НВ, етіологічні чинники, патогенетичні механізми самовільного викидня досі повністю не з'ясовані [1]. У клінічній практиці протягом багатьох років у 45-50 % жінок не вдавалося встановити справжню причину самовільного переривання вагітності; після виключення всіх можливих причин до 20 % повторних викиднів залишаються невідомими. Ці пацієнтки склали групу так званого «нез'ясованого» невиношування. Епідеміологічні дослідження останніх десятиліть демонструють, що спадкові та набуті тромбофілії матері призводять до розвитку патогенетичних механізмів цього стану [2]. Згідно сучасним уявленням, тромбофілія – це підвищена схильність організму до розвитку тромбозів, яка обумовлена порушеннями регуляторних механізмів різних компонентів системи гемостазу; різних дефектів (точкових мутацій) одного й того ж компоненту; здатної варіювати за ступенем вираженості залежно від гетеро- чи гомозиготної форми мутації; поєднуватися з іншими генетичними чи набутими дефектами та чи факторами ризику [5]. Серед багатьох спадкових форм тромбофілії важлива роль в структурі репродуктивних втрат і акушерських ускладнень належить таким основним генетично обумовленим формам тромбофілії: поліморфізм генів ферментів фолатного циклу (5,10-метилентетрагідрофолатредуктази MTHFR C677T); системи згортання крові (мутація генів протромбіну FII G20210A, фактору V FV (Leiden) G1691A); системи фібринолізу (поліморфізм гену інгібітору активатора плаз-

міногену 1 PAI-1 675 5G/4G) [6].

MTHFR – це фермент, що відноситься до групи флавопротеїнів, дефіцит якого пов'язаний з порушеннями обміну гомоцистеїну. MTHFR відновлює 5,10-метилентетрагідрофолат до 5-метилтетрагідрофолату. Носійство алелю 677T призводить до термолабільності ферменту і зниження його активності приблизно до 35 % від середнього значення. В результаті підвищується рівень гомоцистеїну [8]. Патогенетичні механізми розвитку ускладнень при гіпергомоцистеїнії наступні: пошкодження та активація ендотелію судин; мікротромбоутворення і порушення циркуляції, що призводять до порушення інвазії трофобласту, плацентациї і фетоплацентарного кровообігу [9]. Гомоцистеїн вільно переходить через плаценту і може зумовлювати тераптогенну і фетотоксичну дію [10].

Основним ендогенним механізмом, що запобігає тромбоутворенню, є фібриноліз. Інгібітор активатора плазміногену 1 (PAI-1) є центральним компонентом фібринолітичної системи, утворюється в ендотеліальних клітинах, гепатоцитах. Пригнічення фібринолізу, викликане поліморфізмом генів PAI-1 (у більшості випадків гомозиготні форми), як відомо, порушує імплантацію бластоцисти до ендометрію і формування системи мати-плацента-плід, що з одного боку є причиною безпліддя і ранніх преембріонічних і ембріонічних втрат, а з іншого – призводить до плацентарних аномалій і складає патогенетичний механізм акушерських ускладнень – самовільних викиднів (ранніх і пізніх), антенатальної загибелі плоду.

Однією з мутацій, асоційованих з тромбофіліями, що найчастіше зустрічається в європейській популяції, є мутація FV Leiden, що при-

зводить до заміни нуклеотиду A1691T в гені фактору, що, у свою чергу, супроводжується заміною залишку аргініну на залишок гліцину в поліпептидному ланцюгу фактору V в положенні 506. Наслідком мутації FV Leiden стає порушення функціонування протеїну C як найважливішого представника природного антикоагулянтного шляху [11]. Наявність цієї мутації підвищує вірогідність розвитку цілого ряду ускладнень вагітності: невиношування вагітності (ризик підвищується в 3 рази), відставання розвитку плоду, гестозу, фетоплацентарної недостатності [12].

Протромбін (коагуляційний фактор II або F2), який синтезується у печінці за участі вітаміну K, є одним з головних компонентів системи згортання крові. У ході ферментативного розщеплення протромбіну утворюється тромбін. Мутація гена протромбіну G20210A характеризується заміною нуклеотиду гуаніну нуклеотидом аденін в позиції 20210. [18]. При поліморфізмі гена рівень протромбіну в плазмі крові може бути підвищеним на 30 % за рахунок більш стабільної мутантної матричної РНК, що провокує появу надмірної кількості фібринових згустків та підвищує ризик розвитку венозних тромбозів і призводить до втрат плода переважно у I триместрі [14]. За даними літератури, гетерозиготне носійство мутації F2 G20210A асоціюється з порушеннями плацентарної та зростанням ризику НВ до 12 разів [15].

Таким чином, проблема невиношування вагітності залишається однією з найактуальніших у сучасному акушерстві. Відкриття ряду досить поширених генетичних форм тромбофілії сприяло появі нових поглядів на причини і патогенез репродуктивних втрат. Тромботичні тенденції порушують процес імплантації, інвазії трофобласту і подальше функціонування плаценти, що дозволяє розглядати тромбофілію як причину НВ.

### Мета дослідження

Зниження частоти невиношування вагітності шляхом вивчення і прогнозування впливу генетичних та гемостазіологічних предикторів.

### Матеріали і методи дослідження

Нами було обстежено 280 жінок, з них 256 з НВ, з числа яких у 84 (32,8%) було виявлено наявність спадкової мутації: вони склали основну групу обстежених жінок. У залежності від форм НВ пацієнтки основної групи були розділені на дві групи: I група – 39 пацієнток з 1 викиднем, II група – 45 пацієнток з 2 і більше викиднями в анамнезі. Контрольну групу склали 37 вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Всі жінки проходили комплексне

обстеження, що включало: клінічні методи дослідження, лабораторні: визначення гормонального статусу, інфекційний скринінг, визначення рівня гомоцистеїну і молекулярно-генетичне тестування мутації генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G. Також в крові визначали антифосфоліпідні антитіла (антикардіоліпінові й антитіла до вовчакового антикоагулянту), антитіла до ХГЛ, прогестерону.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням статистичних пакетів IBM SPSSStatistics (ver. 21) та статистичного середовища R (ver. 3.1). При порівнянні частот генотипів використовували стандартний критерій  $\chi^2$  на рівні статистичної значущості  $p < 0,05$  та застосовували точний критерій Фішера. Величину ефекту визначали за величиною співвідношення шансів (OR, 95% довірчий інтервал). Найкращу генетичну модель вибирали за інформаційним критерієм Айкяке. При найменшому значенні цього інформаційного критерію, генетична модель вважалася найкращою.

### Результати та їх обговорення

В результаті проведеного молекулярно-генетичного аналізу мутацію MTHFR C677T виявлено у 32 жінок (38,1%), поліморфізм гену PAI-1 675 5G/4G у 16 (19,0%), FV (Leiden) G1681A у 7 (8,3%), FII G20210A у 1 (1,2%) і комбінації мутацій у 28 (33,3%). Для виявлення можливих асоціацій поліморфізмів генів з НВ нами був проведений порівняльний аналіз частот алелів і генотипів між пацієнтками з різним формами НВ і контрольною групою, який показав наступні статистично значущі відмінності (табл. 1). Згідно з отриманими даними частоти різноманітності генотипу мутації гена MTHFR C677T встановлено, що у жінок основної групи гетерозиготний генотип (51,2%) зустрічався частіше порівняно з контрольною групою (13,5%), а частка гомозиготних носіїв мутації гена MTHFR C677T була втричі більшою за показник контрольної групи (5,4%). Слід відмітити, що серед жінок I групи генотип MTHFR C677T/T (17,9%) зустрічався частіше порівняно з II групою (13,3%). Частка поліморфного алеля T з найбільш високою частотою діагностувався в групі II (38,9%), що майже вчетверо більше порівняно з контрольною групою (12,2%,  $p < 0,05$ ). Аналіз мутації гену PAI-1 675 5G/4G у групі жінок з НВ показав зниження частки нормального генотипу 5G/5G у жінок як з 1, так із 2 і більше викиднями в анамнезі (54,8%), порівняно з контрольною групою (75,7%,  $p < 0,05$ ). Водночас частка гетеро- та гомозиготних носіїв генотипів була вищою у порівнянні з контрольною групою (25,0% і 20,2%, проти 18,9% і 5,4%). У

групі жінок з НВ виявлено вищу частоту гетеро- і гомозиготної мутації FV (Leiden) G1691A (12,8%, 2,6%) у порівнянні з даними контрольної групи (2,7%, 0%). Середня частота гетеро- і гомозиготних носіїв мутації FV (Leiden) G1691A

серед жінок із ЗНВ становить 15,6% і 6,7% відповідно, що дещо більше порівняно з I групою і майже в'ятеро перевищує аналогічні показники групи контролю. Частка поліморфного алеля А найбільша в групі жінок із ЗНВ (14,4%).

Таблиця 1

**Частота різноманітності поліморфізму генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G**

	Контрольна група n = 37		Основна група n = 84	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
MTHFR C677T C\C	30	81,1%	28	33,3%*
MTHFR C677T C\T	5	13,5%	43	51,2%*
MTHFR C677T T\T	2	5,4%	13	15,9%*
PAI-1 -675 5G/4G 5G\5G	28	75,7%	46	54,8%*
PAI-1 -675 5G/4G 5G\4G	7	18,9%	21	25,0%*
PAI-1 -675 5G/4G 4G\4G	2	5,4%	17	20,2%*
FV G1691A G\G	36	97,3%	68	81,0%*
FV G1691A G\A	1	2,7%	12	14,3%*
FV G1691A A\A	-	-	4	4,8%*
F II G20210A G\G	36	97,3%	77	91,7%*
F II G20210A G\A	1	2,7%	7	8,3%*
F II G20210A A\A	-	-	-	-

**Примітка:**\* вірогідні відмінності в порівнянні з контролем  $p \leq 0.05$

Проводячи аналіз екстрагенітальної патології в групах обстежених встановлено, що найбільш широко була представлена серцево-судинна патологія, яка мала місце у 15,6% жінок I групи і 33,3% II групи. Серед якої поширеними виявилися вегето-судинна дистонія за гіпертонічним типом і варикозна хвороба. Висока частота даної патології серед жінок II групи можна пояснити їх віковою категорією - жінки старшого репродуктивного віку склали абсолютну більшість (27,0 - 60,0 %). Статистично значимих відмінностей, за винятком автоімунного тиреоїдиту і тромбозів в анамнезі не відзначалося. Автоімунний тиреоїдит вірогідно частіше зустрічався в групі жінок порівняно з контрольною групою (12,8% і 0% відповідно). Серед 84 жінок майже у кожній третій пацієнтки (27,4%) в анамнезі відзначалися різні тромбоемболічні ускладнення. Майже вдвічі частіше серед цих жінок зустрічався гомозиготний генотипом. Слід зазначити, що у цих жінок мало місце поєднання спадкових мутацій генів гемостазу і АФС.

При аналізі гормонального фону встановлено, що у жінок з мутацією генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G як з 1, так із 2 і більше викиднями мала місце тенденція до зниження показників концентрації прогестерону в плазмі крові та ця різниця не мала статистично значущого рівня.

Оцінюючи рівень естрадіолу у обстежених

жінок встановлено, що показники статистично значуще не відрізнялись між собою, спостерігалась тенденція до їх зниження у носіїв гомозиготного генотипу без суттєвої різниці серед жінок із різним числом абортів. Рівень пролактину відповідав нормі і коливався в межах 33 - 164 нг/мл. Всі жінки мали регулярний 25-32-денний менструальний цикл, тривалість менструації складала 3-9 днів, що опосередковано характеризує в них нормальний гормональний фон.

Позитивні тести на ВА і АФА в поєднанні з клініко-анамнестичними даними дозволили діагностувати у даної групи обстежених АФС. У ході проведених досліджень виявлена висока частота пацієнток (27 - 32,1%) з наявністю антифосфоліпідних антитіл у крові в кожній групі, але найбільш високий рівень відзначений у жінок із ЗНВ (16 - 59,3%). Знаковим виявилось те, що у (66,7%) жінок із підтвердженим АФС були присутні антитіла до ХГЛ і прогестерону, що вказує на аутосенсibiliзацію. Наші дані дозволяють відзначити роль імунологічних факторів у патології НВ не тільки при повторних викиднях, але й з одним викиднем. Це вказує на важливість проведення додаткових обстежень у цій групі жінок.

При гемостазіологічному обстеженні було проведено дослідження рівня молекулярних маркерів тромбофілії (комплексів тромбін-антитромбін і Д-димер). У всіх пацієнток з гомо-

зиготною мутацією генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G була виявлена активація внутрішньосудинного згортання крові. Аналіз перебігу вагітності при гетерозиготному типі спадкових мутацій гемостазу, показав, що при ізольованій мутації у даної групи жінок показники гемостазу коливалися в допустимих межах, у той час як при поєднанні з АФС відбувалася активація внутрішньосудинно-

го тромбогенезу за даними рівня молекулярних маркерів тромбофілії.

У переважній більшості обстежених жінок як в I, так і в II групі (відповідно 74,4% та 66,7%) мимовільний викидень стався в терміні вагітності до 10 тиж., у решти до 17 тиж. (табл.2). Звертає на себе увагу той факт, що репродуктивні втрати у жінок з гетерозиготним станом переважно були в терміні після 10 тиж.

Таблиця 2

**Особливості перебігу даної вагітності у жінок з мутацією генів генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G**

Показники	I група n = 39		II група n = 45		Контрольна група n = 37	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	n = 37	%
Втрата вагітності до 10 тиж	29	*74,4%	30	*66,7%	2	5,4%
Втрата вагітності після 10 тиж	10	*25,6%	15	*33,3%	1	2,7%
Загроза переривання вагітності	22	*56,4%	26	*57,8%	5	13,5%
Ретрохоріальні гематоми	12	*30,8%	11	*24,4%	3	8,1%
Вагітність, що не розвивається	8	*20,5%	7	*15,6%	1	2,7%
ВВР плода	6	**15,4%	4	*8,9%	-	-

**Примітка:**\* вірогідні відмінності в порівнянні з контролем  $p \leq 0.05$

\*\* вірогідні відмінності в порівнянні між I і II групами  $p \leq 0.05$

У жінок з НВ і тромбофілією статистично значуще частіше виявлялася загроза переривання вагітності порівняно з жінками з контрольної групи (56,4%, 57,8% і 13,5% відповідно). Слід зазначити, що ретрохоріальні/ретроамніотичні гематоми зустрічалися серед носіїв поліморфізму PAI-1 675 5G/4G (4G/4G і 5G/4G) (57,1% і 55,6%) як з одним, так і з 2 і більше викиднями майже у 2 рази частіше (30,8% і 24,4%), ніж у жінок із поліморфізмом інших генів і в групі контролю (8,1%). ВВР були діагностовані у групі жінок з НВ (15,4%), що достовірно частіше аналогічних показників в групі пацієнток з ЗНВ (8,9%). Звертає на себе увагу, що в групі I серед ВВР у половині випадків виявлені різні форми дефектів незарощення невральної трубки, а у II групі в 25 % випадків було діагностовано синдром затримки розвитку плода на ранніх термінах.

При гістологічному дослідженні в препаратах виявляли децидуальні тромбози, облітеруючу децидуальну васкулопатію і зменшення загального числа судин в хоріоні. Одночасно відзначали різке зменшення кількості синцитіо-васкулярних мембран, збільшення числа синцитіальних вузликів. Ці ознаки значно частіше зустрічаються у

жінок з АФС як в I, так і в II групі. Виявлені зміни характеризувалися пікнозом ядер, коагуляційним некрозом цитоплазми і реактивною проліферацією клітин. Між ураженими клітинами розташовувалися тромби. Рідко зустрічалися периваскулярні лімфо-плазмоцитарні інфільтрати; деструкція або запальна інфільтрація була відсутня. При огляді плаценти мимовільних абортів на пізніх термінах гестації було видно поширені інфаркти, що чергувалися з ділянками некрозу і склерозу.

На основі проведеного нами аналізу методу логістичної регресії виявлено асоціації поліморфізмів генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A і PAI-1 675 5G/4G з ризиком розвитку НВ. Контрольна група склала 37, а дослідна - 84. Використавши тест хі-квадрат із 2 ступенями свободи нам вдалося знайти статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі жінок з НВ та в контрольній групі ( $p < 0.05$ ). Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкаке. Такою моделлю виявилася домінантна модель (табл. 3) для поліморфізму генів MTHFR C677T і FV (Leiden) G1691A і адитивна модель для PAI-1 675 5G/4G (табл. 4).



Таблиця 3

**Домінантна модель розрахунку відношення шансів репродуктивних втрат у жінок з поліморфізмом генів MTHFR C677T і FV (Leiden) G1691A**

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
MTHFR C677T CC	30 (81.1%)	28 (33.3%)	1.00		
MTHFR C677T C/T + T/T	7 (18.9%)	56 (66.7%)	8.57 (3.51 - 23.48)	< 0.05	14.46
FV (Leiden) G1691A G/G	36 (97.3%)	68 (81%)	1.00		
FV (Leiden) G1691A G/A + A/A	1 (2.7%)	16 (19%)	8.47 (1.63 - 35.94)	< 0.05	11.48

Таблиця 4

**Аддитивна модель розрахунку відношення шансів репродуктивних втрат у жінок з поліморфізмом гена PAI-1 675 5G/4G**

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
PAI-1 675 5G/4G					
5G/5G	---	---	1.00		
PAI-1 675 5G/4G					
2 4G/4G + 5G/4G	---	---	2.11 (1.17 - 4.18)	< 0.05	14.87

Розрахований коефіцієнт співвідношення шансів показав підвищення ризику повторних викиднів у 8 разів у жінок - носіїв мутації генів MTHFR C677T (8.57; 95% ДІ: 3.51 - 23.48), FV (Leiden) G1691A (8.47; 95% ДІ: 1.63 - 35.94). Ризик НВ при мутації PAI-1 675 5G/4G склав 2.11; 95% ДІ: 1.17 - 4.18.

#### Висновки

1. Отримані результати свідчать про доціль-

ність молекулярно-генетичного тестування поліморфізму генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G в алгоритмі обстеження жінок з НВ.

2. Своєчасне виявлення генетичних предикторів тромбофілії у жінок з НВ дозволить оптимізувати прекоцепційну підготовку до наступної вагітності для зниження ризику репродуктивних втрат і акушерських ускладнень.

#### Література

- Okada H. Habitual abortion / H.Okada, H.Kanzaki // Nihon. Rinsho. – 2006. – Vol. 2. – P. 422–425.
- Айламазян Э. К. Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений / Э. К. Айламазян, М. С. Зайнулина // Акушерство и гинекология. – 2010. – №3. – P. 3–9.
- Петрейков Е. Клиническая эффективность предгравидарной подготовки пациенток с синдромом потери плода и тромбофилией / Е. Петрейков // Врач. – 2008. – №1. – P. 66–70.
- Bura-Rivière A. Thrombophilia and pregnancy / Bura-Rivière A. // Rev. Prat. – 2012. – Vol. 62, №7. – P. 937–942.
- Bates S. M. Consultative hematology: the pregnant patient pregnancy loss Hematology / S. M. Bates // Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2010. – Vol. 2010. – P. 166–172.
- Incidence of hereditary thrombophilia in women with pregnancy loss in multi-center studies in Poland / J. Skrzypczak, M. Rajewski, P. Wirstlein [et al.] // Ginekol. Pol. – 2012. – Vol. 83, №5. – P. 330–336.
- Homocysteine, folate and pregnancy outcomes / M. W. Kim, S. C. Hong, J. S. Choi [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 520–524.
- Bogolub C. Elevated homocysteine consider testing for folate metabolism gene variants / C. Bogolub // Minn. Med. – 2012. – Vol. 95, №12. – P. 39–42.
- Запорожан В. М., Лінніков В. І. Гіпергомоцистеїнемія і ускладнений перебіг вагітності / В. М. Запорожан, В. І. Лінніков // Одес. мед. журнал. – 2012. – №3. – С. 52–54.
- Murphy M. M. Homocysteine in pregnancy / M. M. Murphy, J. D. Fernandez-Ballart // Adv. Clin. Chem. – 2011. – Vol. 53. – P. 105–137.
- An improved algorithm for activated protein C resistance and factor V Leiden screening // A. Z. Herskovits, E. A. Morgan, S. J. Lemire [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2013. – Vol. 140, №3. – P. 379–386.
- Factor V Leiden mutation and its impact on pregnancy complications / L. Hammerová, J. Chabada, J. Drobný [et al.] // Acta Medica. – 2011. – Vol. 54, №3. – P. 117–121.
- Association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A genotypes in women with a history of recurrent idiopathic miscarriages / T. Mahjoub, N. Mtiraoui, H. Tamim [et al.] // Am. J. Hematol. – 2005. – Vol. 80, №1. – P. 12–19.

14. Корнюшина Е. А. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией / Е. А. Корнюшина, М. С. Зайнулина // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2008. – №4. – Р. 89–95.

15. Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: руководство для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – М.: МИА, 2007. – 1059 с.

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ  
В ГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ  
БЕРЕМЕННОСТИ**

*И.Б. Венцковская, О.Н. Прощенко,  
А.С. Загородняя*

**Национальный медицинский  
университет им. А.А.Богомольца  
(г. Киев, Украина)**

**Резюме.** В статье представлены результаты молекулярно-генетического тестирования полиморфизма генов MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A и PAI-1 675 5G / 4G женщин с невынашиванием беременности, проведена оценка частоты разнообразия генотипов этих генов. Приведен анализ клинико-лабораторных данных обследованных женщин с различным числом выкидышей в анамнезе. Определено прогностическую роль генетических предикторов в развитии невынашивания беременности при анализе частот аллелей и генотипов между обследованными женщинами и контрольной группой, проведена оценка риска повторных репродуктивных потерь у женщин с невынашиванием беременности.

**Ключевые слова:** тромбофилия, невынашивание беременности, полиморфизм генов MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A и PAI-1 675 5G/4G.

**THE ROLE OF GENETIC  
PREDICTORS  
IN MISCARRIAGE GENESIS**

*I. Ventskivska, O. Proshchenko,  
A. Zagorodnya*

**Bogomolets National  
medical university  
(Kyiv, Ukraine)**

**Summary.** The article demonstrates the results of molecular genetic testing gene polymorphism MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A and PAI-1 675 5G/4G of women with miscarriage, the evaluation of frequency of diversity of genotypes of these genes was provided. The analysis of clinical and laboratory data of women with one or more miscarriage cases in anamnesis is offered. The prognostic role of each of the 4 genetic predictors of a miscarriage depending on the frequencies of alleles and genotypes, the evaluated risk of recurrent reproductive losses is discussed.

**Keywords:** thrombophilia; miscarriage; MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A and PAI-1 675 5G/4G polymorphism.