

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ІНГІБІТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМІНОГЕНУ 1 В ҐЕНЕЗІ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

(м. Київ)

Робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства і гінекології №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України «Відновлення та збереження репродуктивного здоров'я і якості життя жінки в сучасних умовах при акушерській і гінекологічній патології», № державної реєстрації 0113U007336.

Вступ. Серед проблем сучасного акушерства невиношування вагітності (НВ) займає одне з провідних місць. Майже 10-15% вагітностей уриваються спонтанно [6]. Максимальне число самовільних абортів (81,1%) спостерігається у І триместрі, причому 38% з них в перші 7-8 тижнів. В останні роки з'явилася значна кількість публікацій, присвячених наявності асоціації між розвитком НВ і тромбофілією, як спадковою, так і набутою. За даними ряду авторів, питома вага тромбофілії у структурі причин синдрому втрати плода складає 40-75% [1, 10].

Тромбофілія – це підвищена схильність організму до розвитку тромбозів, яка обумовлена порушеннями регуляторних механізмів системи гемостазу або зміною властивостей окремих її ланок. Поняття «тромбофілії» у 1965 р. ввів Egeberg O., який вперше описав спадковий дефіцит антикоагулянтного білка антитромбіну. Згодом було відкрито інші мутації в генах, що кодують фактори системи гемостазу і фібринолізу, та був виявлений зв'язок цих мутацій з високим ризиком розвитку тромбозів. Таким чином, до відомих чинників ризику тромбозів (уповільнення току крові, порушення цілісності судинної стінки та посилення процесів згортання крові) було включено спадкову причину цього важкого ускладнення. Природжені дефекти гемостазу формуються при викривленні генетичної інформації, що міститься у відповідних генах, під впливом мутацій. Відомо більше 40 генів, мутаційні зміни яких асоціюються з тромбофіліями [2, 7].

Активатори плазміногену тканинного і урокіназного типу відіграють важливу роль у формуванні плазміну, і знаходяться в крові в комплексі зі специфічними і неспецифічними інгібіторами, серед яких найбільше значення має інгібітор активатора плазміногену 1 (PAI 1). Інгібітор активатора плазміногену є центральним компонентом фібринолітичної системи, утворюється в ендотеліальних клітинах, гепатоцитах. У

неактивній формі може виділятися з тромбоцитів. Поліморфізм PAI-1 675 5G/4G виявлений в промоторній (регуляторній) ділянці [12]. Аallel 5G супроводжується меншою активністю, ніж аallel 4G. Тому у носіїв аалеля 4G концентрація PAI-1 вища, ніж у носіїв аалеля 5G, що під час вагітності призводить до зниження активності тромболітичної системи [9, 14].

Встановлено, що в процесі підготовки до імплантації під впливом прогестерону в ендометрії відбувається підвищення PAI-1 та зниження рівня активаторів плазміногену тканинного і урокіназного типів, металопротеаз матрикса та вазоконстриктора – ендотеліну 1 [3]. Ця фізіологічна регуляція гемостазу, фібринолізу, екстрацелюлярного матриксу та судинного тонуусу спрямовані на попередження утворення геморагій при подальшій інвазії трофобласта. З боку бластоцисти під контролем хоріонічного гонадотропіну синтезуються активатори плазміногену тканинного і урокіназного типів, які необхідні для руйнування екстрацелюлярного матриксу в процесі імплантації. Клітини ендометрія не фагоцитуються та не руйнуються, а «розсовуються» за допомогою контактної інгібування. На місці, що утворилося, мігрує ембріон (аваскулярна або гістіотрофна фаза). Саме в цю фазу віруси, токсини, антитіла можуть впливати на повноцінність імплантації більше, ніж в інші періоди [4, 8].

Пригнічення фібринолізу, викликане поліморфізмом гена PAI-1, у більшості випадків гомозиготні форми, 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 плода [1]. Поряд з регуляцією фібринолізу PAI-1 бере участь у протеолітичному каскаді, залученні у фізіологічні та патологічні процеси інвазії та ремоделювання тканин. [3, 5]. При поліморфізмі генів PAI-1 звичне переривання часто відбувається на ранніх термінах вагітності і нерідко супроводжується утворенням ретрохоріальної гематоми [11, 13].

Таким чином результати чисельних досліджень підтверджують актуальність вивчення

впливу поліморфізму гену інгібітора активатора плазміногену 1 675 5G/4G.

Мета дослідження. Зниження частоти невиношування вагітності шляхом вивчення впливу поліморфізму гену інгібітора активатора плазміногену 1 675 5G/4G.

Об'єкт і методи дослідження. Робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології № 1 НМУ імені О. О. Богомольця на базі гінекологічного відділення Перинатального центру м. Києва. 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. В залежності від форм НВ пацієнтки основної групи були розділені на: I група – 39 пацієнтки із 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, молекулярно-генетичне тестування мутації гену інгібітора активатора плазміногену 1 675 5G/4G. Для проведення молекулярно-генетичного тестування геному ДНК із лейкоцитів периферійної крові зразків крові виділяли за стандартною методикою. На подальших етапах дослідження проводили ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ідентифікацію алельних варіантів проводили по наявності сайту впізнавання для відповідної рестрикуючої ендонуклеази за допомогою електрофорезу в агарозному гелі.

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 χ^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 Айкайке. При найменшому значенні цього інформаційного критерію, генетична модель вважалася найкращою.

Результати досліджень та їх обговорення. Отримані результати молекулярно-генетичного тестування поліморфізму гену PAI-1 -675 5G/4G серед обстежених жінок із різним числом викиднів у порівнянні з контролем представлені в **табл. 1**. Проведений аналіз частоти мутації гену PAI-1 675 5G/4G у групі жінок з НВ показав статистично значуще зниження частки нормального генотипу 5G/5G у жінок як з 1, так із 2 і більше викиднями в анамнезі (51,3% і 57,8% відповідно), порівняно з контрольною групою (75,7%, $p < 0,05$). Разом із цим частка гетерозиготних носіїв серед жінок I групи (28,2%) була дещо вищою порівняно з II групою (22,2%) і в 1,5 рази більшою за показник контрольної групи (18,9%). Гомозиготний генотип (20,5% і 20,0% відповідно) зустрічався статистично значуще частіше порівняно

Таблиця 1

Частота різноманітності генотипу мутації гену PAI-1 -675 5G/4G – ізольованої і в поєднанні з іншими спадковими тромбофілічними мутаціями

PAI-1 – 675 5G/4G	Контрольна група n=37		I група n=39		II група n=45	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Генотипи						
5G\5G	28	75,7%	20	51,3%*	26	57,8%*
5G\4G	7	18,9%	11	28,2%*	10	22,2%
4G\4G	2	5,4%	8	20,5%*	9	20,0%*
Алелі						
5G	63	85,1%	51	65,4%*	62	68,9%*
4G	11	14,9%	27	34,6%*	28	31,1%*

Примітка: * Достовірні відмінності в порівнянні з контролем $p < 0,05$.

з контрольною групою (5,4%) та не відрізнявся в межах основної групи Частка поліморфного алеля 4G з найбільш високою частотою діагностувався в групі I (34,6%), що майже вдвоє більше порівняно з контрольною групою (14,9%, $p < 0,05$).

Аналізуючи сімейний тромботичний анамнез встановлено, що серед жінок з гетерозиготною мутацією гену PAI-1 675 5G/4G (9 пацієнток) тромботичний анамнез у найближчих родичів був обтяжений у двох випадках (4,4%) (II група) (тромбози вен нижніх кінцівок). При гомозиготному типі успадкування поліморфізму гену PA1-1 -675 5G/4G у 2 жінок (1 – 2,6% – I група; 1 – 2,2% – II група) в анамнезі у близького родича були гіпертонічна хвороба та інфаркт міокарда.

При аналізі структури соматичних захворювань звертає на себе увагу те, що серед жінок із такою мутацією часто зустрічалось ожиріння. Так в I групі високий ІМТ був у 4 жінок (10,2%) і у 5 II групи (11,1%). У однієї жінки з генотипом 4G/4G відзначалися хронічна венозна недостатність, варикозне розширення вен нижніх кінцівок. В однієї жінки із ЗНВ і гомозиготним поліморфізмом гену PA1-1 -675 5G/4G в анамнезі було 3 лапароскопічних втручання: два – з приводу позаматкової вагітності, третє – видалення ендометріюїдних кіст і роз'єднання злук у зв'язку трубно-перитонеальним фактором безпліддя. В подальшому вагітність наступила в результаті ДРТ.

При інфекційному скринінгу у трьох жінок (6,7%) із ЗНВ і гетерозиготним і у 2 випадках (1 – 2,6% – I група; 1 – 2,2% – II група) з гомозиготним поліморфізмом гену PA1-1 675 5G/4G мало місце загострення герпес-вірусної інфекції. У двох вагітних II групи культуральним методом виявлена *Ureaplasma urealiticum*, проводилася антибактеріальна терапія. У однієї вагітної I групи з гомозиготним поліморфізмом

гена PA1-1 675 5G/4G висіявся гемолітичний стафілокок в 10 ступені.

При аналізі гормонального фону встановлено, що у жінок з мутацією гена PA1-1 675 5G/4G як в I, так і в II групі мала місце тенденція до зниження показників концентрації прогестерону в плазмі крові та ця різниця не була достовірною. Оцінюючи рівень естрадіолу у жінок встановлено, що показники статистично вірогідно не відрізнялись між собою і були у межах нормальних значень.

Поєднання гетерозиготного поліморфізму гена PA1-1 675 5G/4G з АФС і антитілами до ХГЛ мало місце в 2 випадках (4,4%) (II група). У 3 жінок з генотипом 4G/4G був АФС, при обстеженні у 2 виявлено позитивні антитіла до ХГЛ.

У групі жінок з поліморфізмом гена PAI-1 -6755G/4G 4G/4G (7 пацієнток) втрати в I триместрі вагітності мали 4 жінок (57,1%), у 3 (42,9%) – були втрати в II триместрі (в 15-16 тижнів кровотеча з наступним самовільним викиднем). Мимовільний викидень в терміні

до 12 тиж. зафіксований у 5 жінок (3 – I група, 2 – II група) з гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 675 5G/4G. У решти (4 особи) репродуктивні втрати мали місце у II триместрі.

Вагітність, що не розвивається мала місце у 1 жінки (14,2%) із 1 аборт (генотип 5G/4G) і 2 (22,2%) спостережених із ЗНВ (генотип 4G/4G і 5G/4G).

У I триместрі у 44,4% пацієнток (2 – I група, 2 – II група) з гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 -675 5G/4G вагітність ускладнилася загрозою переривання з утворенням ретрохоріальних гематом в 5-6 тиж вагітності (за даними УЗД), у двох жінок (22,2%) при цьому було передлежання хоріона. в 2 (22,2%) з них мала місце активація внутрішньосудинного згортання за даними підвищеного рівня ТАТ і Д-димер. У другому триместрі загроза переривання вагітності відзначалася у 2 (22,2%) з 9 жінок, їм було потрібно стаціонарне лікування. У 1 пацієнтки з 17 тижнів було відмічено ЗРП. У 3 (33,3%) вагітних за даними рівня молекулярних маркерів тромбофілії відзначалася активація внутрішньосудинного згортання.

У 2 жінок I групи і 3 II групи з гомозиготною мутацією гена PAI-1 675 5G/4G за даними УЗД в I триместрі діагностовано ретрохоріальні гематоми, у 3 із відшаруванням плідного яйця.

ВВР плода серед пацієнток із мутацією PAI-1 675 5G/4G виявлено не було.

При гістологічному обстеженні виявлені зміни характеризувалися пікнозом ядер, коагуляційним некрозом цитоплазми і реактивною проліферацією клітин. Між ураженими клітинами розташовувалися тромби. У деяких випадках спостерігався незначні запальні зміни без ознак деструкції або інфільтрації. При цьому переважали реактивна проліферація судин і реканалізація тромбів, з дифузними

Таблиця 2

Домінантна 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
5G/5G	28 (75.7%)	46 (54.8%)	1.00		
5G/4G + 4G/4G	9 (24.3%)	38 (45.2%)	2.57 (1.11 – 6.38)	<0.05	16.36

Таблиця 3

Кодомінантна 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
5G/5G	28 (75.7%)	46 (54.8%)	1.00		
5G/4G	7 (18.9%)	21 (25%)	1.83 (1.21 – 5.13)	<0.05	16.73
4G/4G	2 (5.4%)	17 (20.2%)	5.17 (1.35 – 34.19)		

відкладеннями гемосидерина і еозинофільними глобулами.

Характеризуючи групу жінок з поліморфізмом гена PAI-1-675 5G/4G, слід зазначити, що найчастіше зустрічалися ускладнення I триместру вагітності, які полягали в утворенні ретрохоріальних гематом у 4 з 7 в I групі (57,1%) і 5 з 9 в II групі (55,6%). Згідно з отриманими даними, ретрохоріальні/ретроамніотичні гематоми зустрічалися серед носіїв поліморфізму PAI-1 675 5G/4G (4G/4G і 5G/4G) як з одним, так і з 2 і більше викиднями майже у 2 рази частіше (57,1% і 55,6%), ніж групі контролю (9,7%). Слід відзначити, що ретрохоріальні/ретроамніотичні гематоми переважно реєструвалися у жінок із гомозиготним генотипом.

Був проведений статистичний аналіз з метою виявлення можливої асоціації поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 із ризиком розвитку НВ. 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). Визначена прогностична роль поліморфізму гена PAI-1 675 5G/4G в розвитку НВ при аналізі частот алелів і генотипів між жінками з НВ і контрольною групою (табл. 2). Відношення шансів можливих подальших репродуктивних втрат при мутації гена PAI-1 675 5G/4G склало 2.57 при 95% довірчому інтервалі (ДІ) в межах 1.11 – 6.38.

Для виявлення асоціацій гомо- і гетерозиготного поліморфізму гена PAI-1 675 5G/4G проведено аналіз кодомінантної моделі розрахунку відношення шансів (табл. 3). Звертає на себе увагу той факт, що ризик НВ у жінок із гомозиготним поліморфізмом майже втричі перевищував такий порівняно з жінками з генотипом 5G/4G. Отримані результати корелюють із клінічною характеристикою обстежених жінок.

Висновки. Отримані результати підтверджують роль поліморфізму гена PAI-1 675 5G/4G у генезі НВ. Відношення шансів можливих подальших репродуктивних втрат при мутації гена PAI-1 675 5G/4G склало 2.57 при 95% довірчому інтервалі (ДІ) в межах 1.11 – 6.38. Прогностично неблагоприємном являється гомозиготний поліморфізм, ризик НВ при якому майже втричі перевищував такий порівняно з жінками з генотипом 5G/4G. Отже обґрунтована

доцільність тестування даного поліморфізму у жінок навіть з одним викиднем в анамнезі.

Перспективи подальших досліджень. Таким чином результати проведеного дослідження доповнюють представлення про етіологію невиношування вагітності, зумовленого генетично детермінованою тромбофілією. В подальших дослідженнях буде оптимізована схема прекоцепційної підготовки до наступної вагітності для уникнення подальших репродуктивних втрат і акушерських ускладнень.

Література

1. Кварацхелия Е. Е. Генетическая и приобретенная тромбофилии у пациенток с хронической гипертензией и метаболическим синдромом / Е. Е. Кварацхелия // Журн. Рос. о-ва акушеров-гинекологов. – 2006. – №4. – С. 16–19.
2. Кох Н. В. Исследование влияния генетической предрасположенности к тромбофилии на течение беременности / Н. В. Кох, Е. Н. Воронина, Н. М. Пасман, М. Л. Филипенко // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер. Биология, клин. медицина. – 2008. – №2. – С. 20–24.
3. Макацария А. Д. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А. Д. Макацария, Е. Б. Пшеничникова, Т. Б. Пшеничникова, В. О. Бицадзе. – М.: МИА, 2006. – 477 с.
4. 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.
5. Охтырская Т. А. Роль PAI-1 в повторных неудачах ВРТ / Т. А. Охтырская, К. А. Яворовская, А. В. Шуршалина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2011. – №4. – С. 45–49.
6. Подзолкова Н. М. Невынашивание беременности: практическое руководство для врачей / Н. М. Подзолкова, М. Ю. Скворцова, Т. В. Шевелева. – М.: ГЭОТАР, 2012. – 25 с.
7. Смержевский В. И. Наследственные тромбофилии – основные формы и особенности диагностики / В. И. Смержевский, М. В. Костылев, В. П. Вознюк // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №2. – С. 5–10.
8. Юзько О. М. Аспекти генетичних детермінант тромбофілій у розвитку акушерських ускладнень / О. М. Юзько, Т. С. Булик // Здоровье женщины. – 2012. – №3. – С. 112–115.
9. Al Sallout R. J. Polymorphisms in NOS3, ACE and PAI-1 genes and risk of spontaneous recurrent miscarriage in the Gaza Strip / R. J. Al Sallout, F. A. Sharif // Med. Princ. Pract. – 2010. – Vol. 19, №2. – P. 99–104.
10. Bura-Riviere A. Thrombophilia and pregnancy / A. Bura-Riviere // Rev. Prat. – 2012. – Vol. 62, №7. – P. 937–942.
11. Ivanov P. Plasminogen activator inhibitor type 1 activity in women with unexplained very early recurrent pregnancy loss / P. Ivanov, R. Komsa-Penkova, I. Ivanov [et al.] // Akush. Ginekol. – 2010. – Vol. 49, №5. – P. 3–8.
12. Jeddi-Tehrani M. Analysis of plasminogen activator inhibitor-1, integrin beta3, beta fibrinogen, and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in Iranian women with recurrent pregnancy loss / M. Jeddi-Tehrani, R. Torabi, A. H. Zarnani [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 66, №2. – P. 149–156.
13. Smith C. Pregnancy complicated by plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency / C. Smith, Y. S. Thornton // South Med. J. – 2010. – Vol. 103, №12. – P. 1259–1260.
14. Wiwanitkit V. Correlation between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and pre-eclampsia: an appraisal / V. Wiwanitkit // Arch. Gynecol. Obstet. – 2006. – Vol. 273, №6. – P. 322–324.

УДК 618.39-037-02:575

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ІНГІБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМІНОГЕНУ 1 В ҐЕНЕЗІ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Венцківська І. Б., Прощенко О. М., Загородня О. С.

Резюме. Наведено дані молекулярно-генетичного тестування поліморфізму гену інгібітора активації плазміногену 1 у жінок з невиношуванням вагітності і в контрольній групі. Визначено прогностичну роль поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 щодо генезу невиношування вагітності. Проведено розрахунок ризику репродуктивних втрат при даній мутації як при гомо-, так і при гетерозиготному стані.

Ключові слова: тромбофілія; невиношування вагітності; поліморфізм гена інгібітора активатора плазміногену 1.

УДК 618.39-037-02:575

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНГИБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА 1 В ГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Венцковская И. Б., Прощенко О. Н., Загородня А. С.

Резюме. Приведенные данные молекулярно-генетического тестирования полиморфизма гена ингибитора активации плазминогена 1 у женщин с невынашиванием беременности и в контрольной группе. Определена прогностическая роль полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена 1 в генезе

невнашивання вагітності. Проведен розрахунок ризику репродуктивних втрат при даній мутації як при гомо-, так і при гетерозиготному стані.

Ключевые слова: тромбофілія; невнашивання вагітності; поліморфізм гена інгібітора активатора плазміногена 1.

UDC 618.39-037-02:575

Plasminogen Activator Inhibitor 1 Gene Polymorphism Role the Genesis of Miscarriage

Ventskivska I., Proshchenko O., Zagorodnya O.

Abstract. Miscarriage is considered to be one of the greatest problems of modern obstetrics. Almost 10-15% of pregnancies are registered to be interrupted spontaneously before 22 gestational weeks. It is described, that majority of early pregnancy losses are happening in the I trimester, and 38% of them in the first 7-8 weeks. During last years a group of publications devoted to the association between thrombophilia as hereditary as acquired and miscarriage are available. According to some authors, the proportion of thrombophilia as a cause of fetal loss syndrome is 40-75%.

We have examined 280 women, 256 of them had cases of miscarriages and 84 of these 256 (32,8%) were confirmed to have genetic mutations. These 84 had made a main group of trial, this group was divided in to subgroups – I one – 39 patients with 1 miscarriage and II subgroup – 45 patients with 2 or more miscarriages in their history. 37 patients with physiological pregnancy had made a control group. All women were comprehensive survey, which included: clinical research methods, laboratory, determine hormonal, infectious screening, molecular genetic testing mutations plasminogen activator inhibitor 1 675 5G / 4G. Conducted purification of DNA was performed from peripheral blood leukocytes by salting. At later stages of the research we conducted amplification of DNA in vitro, using the method of polymerase chain reaction (PCR).

The results of molecular genetic testing gene polymorphism of PAI-1 -675 5G / 4G surveyed women with different number of abortions compared with controls is presented in Table. 1. The analysis of the frequency of mutations PAI-1 675 5G / 4G in the main group has showed a statistically significant decrease in the proportion of normal genotype 5G / 5G women with 1, as well with 2 or more miscarriages in history (51.3% and 57 and 8%, respectively) compared with the control group (75.7%, $p < 0.05$). At the same time the part of women heterozygous mutations carriers of group (28.2%) was slightly higher compared with group II (22.2%) and 1.5 times greater than in the control group (18.9%). Homozygous genotype (20.5% and 20.0% respectively) has been confirmed significantly more frequently than the control group (5.4%) and did not differ within the main group of polymorphic allele 4G par with the highest frequency of diagnosed group I (34,6%), which is almost double compared with the control group (14.9%).

Histological examination revealed changes characterized nuclei pycnosis, cytoplasm coagulation necrosis and reactive cell proliferation. Between the affected cells numerous clots were found. In some cases, there was a slight inflammatory changes with no signs of degradation or infiltration. Such signs as reactive proliferation of blood vessels and blood clots recanalization were dominating with diffuse deposits of hemosiderin and eosinophilic globules.

Describing the group of women with gene polymorphism PAI-1-675 5G / 4G, it should be noted that often encountered difficulties I trimester, which consisted in the formation of retrochorial hematomas in 4 women of 7 in group I (57.1%) and in 5 of 9 group II (55.6%). According to information received, retrochorial / retroamniotic hematomas occurred among carriers polymorphism PAI-1 675 5G / 4G (4G / 4G and 5G / 4G) with one and with two or more miscarriages almost 2 times more likely (57.1% and 55.6%) than the control group (9.7%). It should be noted also, that retrochorial / retroamniotic hematomas mainly happened in women with homozygous mutation genotype.

These results confirm the role of gene polymorphisms of PAI-1 675 5G / 4G genesis in genesis of pregnancy loss. Odds ratio possible further losses in reproductive mutations PAI-1 675 5G / 4G was 2.57, 95% confidence interval (CI) within 1.11 – 6.38. Homozygous polymorphism of PAI gene mutation is prognostic unfavorable, risk of miscarriage is almost three times higher than in women with genotype 5G / 4G. So testing of polymorphism in women with even one miscarriage in history is strongly recommended. In further studies scheme preconception preparation for the next pregnancy to avoid further loss of reproductive and obstetric complications will be optimized.

Keywords: thrombophilia, miscarriage, gene polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1.

Рецензент – проф. Ліхачов В. К.

Стаття надійшла 22. 12. 2014 р.