

Аспекти генетичних детермінант тромбофілій у розвитку акушерських ускладнень

О.М. Юзько, Т.С. Булик

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

У статті проаналізовані останні літературні дані відносно ролі генетичних детермінант тромбофілій у розвитку акушерських ускладнень. Деталізовано вплив поліморфізму гена інгібітору плазміногену (PAI-1) на перебіг гестаційного процесу.

Ключові слова: генетичний поліморфізм, тромбофілія, акушерські ускладнення, PAI-1.

Надзвичайно важливим відкриттям останніх років стало визнання ролі тромбофілій у розвитку ускладнень вагітності (звичне невиношування [4,10], гестози [31], антенатальна загибель плода [20], синдром затримки внутрішньоутробного росту плода (СЗВРП) [7], передчасне відшарування плаценти [10]). Якщо раніше традиційно в якості причин звичного невиношування розглядали в основному хромосомні, анатомічні, ендокринні, інфекційні та імунні фактори, то в останні роки в окрему групу причин репродуктивних втрат виділені порушення в системі згортання крові – спадкові та набуті дефекти гемостазу [2, 3, 18, 20, 21].

Тенденція до стази крові в поєднанні з гіперкоагуляцією при фізіологічній вагітності створює сприятливі умови щодо розвитку тромбозів та тромбоемболій [10, 11]. А за наявності тромбофілії (генетичних чи/та набутих) ризик тромбоемболічних та акушерських ускладнень під час вагітності збільшується в десятки та сотні разів. Беручи до уваги особливості фізіологічної адаптації системи гемостазу до вагітності, більшість генетичних та набутих форм тромбофілії маніфестують саме під час гестаційного процесу [8, 15] і не тільки у формі тромбозів, але й у формі типових акушерських ускладнень [19]. Таким чином, АФС [9] та генетичні форми тромбофілії [21] займають значні позиції в акушерській патології: це і гестози [41], і передчасне відшарування плаценти [10], і невдачі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [16], і синдром втрати плода тощо [5, 6, 13, 18].

Узагальнені літературні дані свідчать про негативний вплив спадкових тромбофілій на перебіг вагітності [7, 13]. Клінічний ефект зводиться до поступово зростаючої активації внутрішньосудинного тромбогенезу. Підвищене тромбоутворення в ранні терміни вагітності перешкоджає нормальній імплантації та формуванню повноцінного синцитіотрофобласта, що призведе в гіршому випадку до викидня [36, 40], а в кращому (якщо це можна назвати кращим варіантом) – до формування первинної плацентарної недостатності [3, 6], раннього розвитку преєклампсії [31, 34, 41] та недоношування вагітності [15, 37].

У більшості випадків, коли репродуктивні втрати на ранніх термінах вагітності мають рекурентний характер, то це також дозволяє припустити наявність постійних чинників – генетично детермінованих. Невиношування вагітності в цьому ракурсі розглядають як мультифакторіальне захворювання – результат аддитивної дії багатьох генів, а також великої кількості зовнішніх чинників [2, 4].

Накопичені значні клінічні дані та проведений аналіз результатів багатьох досліджень дозволяє виділити спадкові тромбофілії у самостійну групу причин. Згідно з даними А.Д. Макадаря та співавторів (2003), частота спадкових

тромбофілій при синдромі втрати плода досягає 30% і не може залишатися поза увагою [10].

Суть полягає в тому, що тромбофілія як кінцевий результат може бути наслідком: 1) дефекту різних компонентів системи гемостазу; 2) різних дефектів (точкових мутацій) одного й того самого компонента; 3) варіювати за ступенем вираженості залежно від гетеро- чи гомозиготної форми мутації; 4) поєднуватися з іншими генетичними чи набутими дефектами та/чи факторами ризику [6, 10].

Спадкові тромбофілічні дефекти гемостазу посилюють фізіологічну гіперкоагуляцію під час вагітності і нерідко активізують процеси внутрішньосудинного тромбогенезу з наступними несприятливими подіями для вагітної та плода [11].

Найбільшу зацікавленість серед науковців протягом минулого десятиріччя викликали такі спадкові тромбофілії: мутація гена MTHFR C677T [8, 13, 15, 18, 19, 38, 40], поліморфізм гена PAI-1 [11, 16, 25, 33, 41], мутація гена FV (Leiden) [6,15,24,27] та мутація гена протромбіну FII G20210A [5, 15, 27, 32]. Слід зазначити, що під поняттям «генний поліморфізм» зазвичай розглядають нейтральні мутації, які не призводять до помітних порушень функції гена, тоді як «мутаціями» називають такі зміни в гені, що призводять до значного порушення у роботі гена. Прийнято називати поліморфізми генів фактора V, протромбіну та MTHFR C677T мутаціями, що пов'язано з загальновідомими даними про високий ризик спричинених ними тромботичних і тромбоемболічних ускладнень. Водночас заміщення нуклеотидів у гені PAI-1 називають поліморфізмом.

Мутацію гена MTHFR C677T вивчають з початку 90-х років ХХ ст. [38]. Аналізуючи ранні роботи стосовно даної мутації прослідковується зв'язок між гіпергомоцистеїнемією [21, 37] та мутацією гена MTHFR C677T [19, 28]. Результати досліджень А.А. Чермашенцева (2005) [21] свідчать, що в разі невиношування вагітності гетерозиготна форма мутації гена MTHFR C677T спостерігається у 30–55% і пов'язана з гіпергомоцистеїнемією.

Мутація гена метилентетрагідрофолатредуктази призводить до підвищення концентрації гомоцистеїну в крові, що призводить до пошкодження судинної стінки, порушуючи прокоагулянтно-антикоагулянтний баланс. При гіпергомоцистеїнемії гомоцистеїн зв'язує оксид азоту, в циркуляторному руслі з'являється немодифікований гомоцистеїн, який проходить через процес автоокиснення з утворенням супероксиду водню, супероксидних і гідроксильних радикалів. Це призводить до пошкодження ендотелію та зниження його захисних функцій. На сьогодні багато авторів розглядають гіпергомоцистеїнемію як окрему причину, що призводить до дисфункції ендотелію, і як наслідок – розвиток гестаційних ускладнень [19, 21, 27, 36].

Слід зазначити, що в зв'язку з тим, що в багатьох країнах збагачують продукти харчування фолатами та для профілактики вад розвитку нервової трубки призначаються дози фолієвої кислоти, питання про гіпергомоцистеїнемію відходить на другий план [28, 30, 37].

Вивченню мутації генів FV (Leiden) та протромбіну FII G20210A також приділена значна увага науковців [8, 27]. Наслідком мутації фактора V (Leiden) стає порушення функціонування протеїну С як найважливішого представни-

ка природного антикоагулянтного шляху. Мутація фактора V (Leiden) зумовлює позитивний ризик тромбозів, для маніфестації яких потрібні додаткові чинники (вживання гормональних контрацептивів, вагітність, оперативні втручання, іммобілізація тощо). Доведено, що мутація гена FV (Leiden) [32] призводить до високого ризику (в 2 рази) звичного невиношування вагітності, а ризик пізніх репродуктивних втрат зростає в 7 разів [22].

Мутація протромбіну G20210A, яка успадковується за аутосомно-домінантним типом, супроводжується підвищенням рівня протромбіну (більше 115%). Ризик виникнення тромбозу при цій мутації підвищується втричі [27].

Останнім часом значну увагу почали приділяти ролі інгібітору активатора плазміногену (РАІ) [10, 11], який є основним антагоністом тканинного активатора плазміногену (tРА) та урокінази (uРА). На даний час відомо чотири інгібітори плазміногену: РАІ-1, РАІ-2, РАІ-3 та протеаза-нексин [11]. РАІ-1 є основним інгібітором активатора плазміногену (60% загальної інгібіторної активності по відношенню до активаторів плазміногену в плазмі) і тим самим відіграє найважливішу роль у регуляції фібринолізу [16]. Підвищенню активності РАІ-1 і РАІ-2 відводять домінуючу роль у регуляції клінічно значущого фібринолізу. РАІ-2 – інгібітор активатора плазміногену плацентарного типу, локалізований в епітелії трофобласта та бере участь у запаленні. Відомо, що РАІ-2 синтезуються лейкоцитами, моноцитами, макрофагами та деякими пухлинними клітинами. Ступінь інгібіції РАІ-2 активаторів плазміногену в 10 разів нижче, ніж РАІ-1. Рівень РАІ-2 в плазмі підвищується під час вагітності, відіграє певну роль в регуляції фібринолізу у плаценті. Ступінь участі РАІ-3 і протеази-нексину в патологічному фібринолізі потребує подальшого вивчення [1, 12, 14, 35].

Особливо велике значення приділяють алейним варіантам РАІ-1. РАІ-1 належить до групи інгібіторів серинових протеаз (серпінам) і носить також назву Серпін-1 [11,33].

Ген РАІ-1, який називається PLANH1, знаходиться на довгому плечі 7-ї хромосоми (7q21.3-q22) і включає в себе 9 екзонів та 8 інтронів. Молекула РАІ-1 складається з 379 амінокислот. Найбільш значущі три поліморфізми цього гена – 3/Hind III, CA повтори в 3 інтрони та інсерціоно-делеційний поліморфізм 4G/5G в позиції – 675 промоторної ділянки. Доведено, що делеція гуанінового залишку в положенні 675 промоторної зони (4G-аллель) гена РАІ-1 призводить до посиленого його синтезу та відповідно до зниження концентрації плазміногену в крові. У осіб з генотипом РАІ-14G/4G активність РАІ-1 та рівень РАІ-1 вище, ніж в осіб з генотипом РАІ-15G/5G, гетерозиготи РАІ-14G/5G мають проміжні значення цих показників [11, 14].

РАІ-1 циркулює у плазмі крові, а також присутній в альфа-гранулах тромбоцитів. РАІ-1 синтезується ендотеліальними клітинами, адипоцитами висцеральної жирової тканини. Ендотеліальні клітини та тромбоцити регулюють виділення РАІ-1 в процесі фібринолізу. РАІ-1 є найбільш активним інгібітором одноланцюгової та дволанцюгової форм тканинного та урокіназного активаторів плазміногену. Комплекс РАІ-1 та протеїну С взаємодіє з фібрином та блокує виділення РАІ-1 з ендотелію. Синтез РАІ-1 регулюється на рівні транскрипції. Індукторами синтезу є ліпополісахариди, інтерлейкін-1, туморнекротичний фактор альфа, фактор росту тромбоцитів бета, основний фактор росту фібробластів та ангіотензин II. РАІ-1 синтезується в активній формі і потім перетворюється на латентну форму, в якій активна ділянка стає прихованою. Вітронектин стабілізує РАІ-1 в активній формі. РАІ-1, який знаходиться в позаклітинному матриксі, здатен регулювати активність плазміногену в тканині [11]. Гіперглікемія в експерименті призводить до вивільнен-

ня репресора білкового фактора транскрипції Sp1, тим самим активуючи транскрипцію цього гена. Однак однієї гіперглікемії для ефективної активації гена недостатньо. Було встановлено, що гіперінсулінемія в поєднанні з гіперглікемією та гіпертригліцеридемією призводить до більш значного підвищення експресії цього гена і відповідно до підвищення концентрації РАІ-1 в крові [12, 14, 20].

Головний поліморфізм гена виявлений в промоторній (регуляторній) ділянці та відомий як поліморфізм 4G/5G [26]. Алель 5G супроводжується меншою активністю, ніж алель 4G. Тому у носіїв алеля 4G концентрація РАІ-1 вища, ніж у носіїв алеля 5G, що призводить до підвищення ризику тромбоемболії, а під час вагітності – до порушення функції плаценти та невиношування вагітності [25, 33, 41].

Патогенез більшості ускладнень гестації пов'язаний з порушенням процесів імплантації, інвазії трофобласта в децидуальну оболонку, плацентації. Імплантація, інвазія трофобласта та подальше функціонування плаценти – це багатоступеневий процес ендотеліально-гемостазіологічних взаємодій, які порушуються при тромботичній тенденції і у випадку генетичних дефектів згортання [35, 39].

Поряд з регуляцією фібринолізу, РАІ-1 бере участь у протеолітичному каскаді, залучені у фізіологічні та патологічні процеси інвазії та ремоделювання тканин. У тканинах плазміні є ключовим ферментом позаклітинного фібринолізу. Для утворення плазми необхідно зв'язування урокіназного активатора плазміногену з його рецептором, що сприяє активації ділянок адгезії на поверхні клітин, внутрішньоклітинному фосфорилуванню. Відбувається ініціювання протеолізу міжклітинного матрикса та міграція клітин, тобто процеси, що лежать в основі формування інвазивного фенотипу клітин [11, 16, 22].

Установлено, що в процесі підготовки до імплантації під впливом прогестерону в ендометрії відбувається підвищення РАІ-1 і зниження рівня активаторів плазміногену тканинного та урокіназного типів, металопротеаз матрикса та вазоконстриктора – ендотеліну-1 [11]. Ця фізіологічна регуляція гемостазу, фібринолізу, екстрацелюлярного матрикса та судинного тонуспу спрямовані на попередження утворення геморагії при подальшій інвазії трофобласта. З боку бластоцисти під контролем хоріонічного гонадотропіну синтезуються активатори плазміногену тканинного та урокіназного типу та протеази, які необхідні для руйнування екстрацелюлярного матрикса в процесі імплантації. Клітини ендометрія не фагоцитуються та не руйнуються, а «розсовуються» за допомогою контактної інгібування. На місце, що утворюється, мігрує ембріон. Ця фаза процесу носить назву «ава-скулярної», чи інакше – «гістіотрофною». Слід зауважити, що це дуже важлива фаза, оскільки саме в цей момент наявні віруси, токсини, антитіла можуть впливати на повноцінність імплантації більше, ніж в інші періоди [10].

Високий рівень РАІ-1 підвищує ризик ранніх та пізніх викиднів, розвитку важких гестозів, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти та різних тромботичних ускладнень, які присутні протягом усього гестаційного процесу [34, 41].

Виявилось, що варіант 4G/4G не тільки підвищує ризик тромбозів, але й схильність до оглядності та підвищення рівня холестерину [1, 12, 17]. Активність РАІ-1 у плазмі достовірно корелює зі ступенем огрядності за даними індексу маси тіла та співвідношення об'єму талії та стегон, а також з концентрацією інсуліну та С-пептиду [14]. Слід зазначити, що найбільш виражений зв'язок між РАІ-1 та концентрацією інсуліну [12]. Тригліцеридемія також є важливим фактором, який відповідає активності РАІ-1. У цьому контексті важливо зауважити, що в останні роки відслідковується асоціація між метаболічним синдромом,

який класично супроводжується інсулінорезистентністю, вісцеральною огрядністю, гіпертензією, дисліпідемією і підвищеним рівнем PAI-1 [1, 11, 14]. Іншою нозологією, яка також супроводжується підвищенням PAI-1 в плазмі крові, є цукровий діабет II типу. Основним об'єднаним фактором для метаболічного синдрому та цукрового діабету II типу є інсулінорезистентність. Гестаційний процес також пов'язаний зі станом інсулінорезистентності, тому підвищення рівня PAI-1 під час вагітності, а відповідно й усі ефекти, пов'язані з ним, є також очікуваними, особливо у жінок з метаболічними розладами [11, 29].

Рівень PAI-1 підвищується і при запаленні. Гальмування фібринолізу у таких людей призводить до значного ризику летальності в результаті септичних станів [11, 12].

Порушення експресії PAI-1 в тканинах пов'язують з пухлинними процесами, захворюваннями сполучної тканини, спайкової хвороби, атеросклерозом, ендометріозом [12, 33].

В умовах фізіологічної норми рівень PAI-1 підко-ряться циркадним ритмам – з підвищенням концентрації в пізні ранкові години. Це корелює з більшою частотою гострих інфарктів міокарда, інсультів та раптової коронарної смерті в основному в цей час доби. Однак такий циркадний ритм порушується у пацієнтів з цукровим діабетом, характерно, що інфаркти в них розвиваються частіше у ранкові години [1, 11, 14].

Різниця у фенотипових проявах генотипу PAI-1 зумовлена тим, що з промотором гена 5G може зв'язуватися як активатор, так і репресор, а з промотором гена 4G – тільки активатор. Тому ген 5G, легко включається та легко виключається, а ген 4G легко включається, але погано виключається. Варіант 5G супроводжується підвищеною активністю активатора плазміногену, а відповідно більш високою швидкістю перетворення плазміногену на плазмін, що сприяє більш високій активації тканинних металопротеїназ, які розчиняють сполучну тканину. Тому носії варіанта 5G мають підвищений ризик розвитку аневризми аорти порівняно з носіями генотипу 4G. Таким чином, як кажуть «... в кожній перевазі є свій недолік, і в кожному недоліку – своя перевага...».

Разом із тим, роль поліморфізму гена PAI-1 у розвитку ускладнень вагітності потребує подальшого вивчення, особливо поєднано з іншими генетичними детермінантами для деталізації причин та механізмів акушерських ускладнень.

**Аспекты генетических детерминант тромбофилий в развитии акушерских осложнений
А.М. Юзко, Т.С. Бульк**

В статье проанализированы последние литературные данные относительно роли генетических детерминант тромбофилий в развитии акушерских осложнений. Детализировано влияние полиморфизмов гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) на течение гестационного процесса.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, тромбофилия, акушерские осложнения, PAI-1.

**Aspects of the genetic determinants of thrombophilias in the development of obstetric complications
O.M. Yuzko, T.S. Bulyk**

The article analyzes the latest data from the literature regarding the role of genetic determinants of thrombophilias in the development of obstetric complications. Detailed impact of gene polymorphisms of plasminogen activator inhibitor (PAI-1) during the gestational process.

Key words: genetic polymorphism, thrombophilia, obstetrical complications, PAI-1.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляков Н.А. Метаболический синдром у женщин / Н.А. Беляков, Г.Б. Сеидова, С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов. – СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2005. – 439 с.
2. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности / Беспалова О.Н. // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2007. – Т. LVI, № 1. – С. 81–95.
3. Беспалова О.Н. Невынашивание беременности / О.Н. Беспалова, Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов // Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / ред. В.С. Баранов. – СПб., 2009. – С. 280–302.
4. Беспалова О.Н. Особенности течения беременности и родов у женщин с привычными выкидышами ранних сроков / Беспалова О.Н. // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины – 2002: сборник тезисов научно-практической конференции молодых ученых. – СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2002. – С. 117–118.
5. Беспалова О.Н. Оценка роли генетических факторов в привычном невынашивании ранних сроков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Беспалова О.Н. – СПб., 2001. – 23 с.
6. Блинецкая С.Л. Наследственные тромбофилии в клинике привычного невынашивания беременности / С.Л. Блинецкая // Проблемы репродукции, специальный выпуск. – 2006. – С. 194–195.
7. Генетические основы предрасположенности к акушерской и гинекологической патологии / Иващенко Т.Э., Беспалова О.Н., Тарасенко О.А. [и др.] // Молекулярная медицина. – 2007. – № 3. – С. 19–26.
8. Калашникова Е.А. Частоты мутаций в генах фактора V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских / Е.А. Калашникова // Мед. генетика. – 2006. – Т. 5, № 7. – С. 27–29.
9. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром / А.Д. Макацария. – М.: РУССО, 2000. – 373 с.
10. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А.Д. Макацария. – М.: РУССО, 2001. – 704 с.
11. Метаболический синдром и тромбофилии в акушерстве и гинекологии / Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. – М.: МИА, 2006. – 477 с.
12. Перова Н.В. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний / Н.В. Перова, В.А. Метельская, Р.Г. Оганов // Междунар. мед. журн. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 6–10.
13. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и риск возникновения невынашивания беременности / Беспалова О.Н., Баранов В.С., Васильева И.Ю. [и др.] // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: сборник тезисов к научно-практической конференции молодых ученых. – СПб.: Издат. дом МАПО, 2005. – С. 243–244.
14. Пшеничникова Т.Б. Метаболический синдром, тромбофилия и беременность / Т.Б. Пшеничникова., Е.Б. Передеряева, А.Д. Макацария // Журнал РОАГ. – 2008. – № 1. – С. 44–46.
15. Распространенность мутаций в генах фактора V (G1691A, LEIDEN), протромбина (G20210A) и метилентетрагидрофолатредуктазы среди беременных московской популяции (G677T) и их связь с патогенезом / Озолина Л.А., Патрушев Л.И., Шполянская Н.Ю. [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2001. – № 1. – С. 7–9.
16. Роль PAI-1 в повторных неудачах ВРТ / Охтирская Т.А., Яворовская К.А., Шурали на А.В. [и др.] // Проблемы репродукции. – 2011. – № 4. – С. 45–49.
17. Сеидова Г.Б. Сосудистые и метаболические нарушения в развитии ишемической болезни сердца у женщин в климактерическом периоде / Г.Б. Сеидова, Н.А. Беляков, В.И. Дорофеев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – № 1. – С. 37–43.
18. Синдром потери плода и полиморфизм гена метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR) / Беспалова О.Н., Васильева И.Ю., Иващенко Т.Э. [и др.] // II Международная конференция: молекулярная медицина и биобезопасность: сборник тезисов. – М., 2005. – С. 82.
19. Ходжаева З.С. Мутация гена MTHFR C677T и синдром репродуктивных потерь / З.С. Ходжаева, С.Л. Блинецкая // Вестник РУДН № 6. – 2009. – С. 339–344.
20. Ходжаева З.С. Особенности I триместра беременности у женщин с наследственными тромбофилиями и репродуктивными потерями в анамнезе / З.С. Ходжаева, Файзуллин, С.Л. Блинецкая // Человек и лекарство: материалы XIII Российский Национальный конгресса. – 2006. – С. 318.
21. Чермашенцев А.А. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности ранних сроков: автореф. дис. канд.мед.наук: 14.00.01 / Чермашенцев Александр Александрович; [Российский государственный медицинский университет] – Москва, 2005. – 25 с.

22. A prospective case-control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss / Yenicesu G.I., Cetin M., Ozdemir O. [et all.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 63, № 2. – P. 126–136.
23. ACE and MTHFR gene polymorphisms in unexplained recurrent pregnancy loss / Vettriselvi V., Vijayalakshmi K., Paul S.F. [et all.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2008. – Vol. 34, № 3. – P. 301–306.
24. Agnieszka S.M. Inherited thrombophilia in women with recurrent miscarriages and pregnancy loss in anamnesis–own experience / S.M. Agnieszka // *Ginekol Pol.* – 2008. – Vol. 79, N 9. – P. 630–634.
25. 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, N 2. – P. 99–104.
26. Analysis of plasminogen activator inhibitor-1, integrin beta3, Beta fibrinogen, and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in Iranian women with recurrent pregnancy loss / Jeddi-Tehrani M., Torabi R., Zamani A.H. [et all.] // *Am. J. Reprod.* – 2011. – Vol. 66, № 2. – P. 149–156.
27. Kim R.J. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies / R.J. Kim, R.C. Becker // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 146, № 6. – P. 948–957.
28. Kirke P.N. Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study / P.N. Kirke // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328, № 7455. – P. 1535–1536.
29. Kobashi G. Genetic and environmental factors associated with the development of hypertension in pregnancy / G. Kobashi // *J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 16, N 1. – P. 1–8.
30. Leveno K.J. Homocysteine plasma concentration levels for the prediction of pre-eclampsia in women with chronic hypertension / K.J. Leveno // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P. 574–576.
31. Lin J. Genetic thrombophilias and preeclampsia. A meta-analysis / J. Lin, P. August // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 105. – P. 182–192.
32. Lissalde-Lavigne G. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control first study / G. Lissalde-Lavigne // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 3. – P. 2178–2184.
33. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in infertile women with and without endometriosis / Gonzalves-Filho R.P., Brandes A., Christofolini D.M. [et all.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2011. – Vol. 5, N 1. – P. 34–37.
34. Plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms in pre-eclampsia / D'Elia A.V., Fabbro D., Driul Barillari G. [et all.] // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 97–105.
35. Polymorphisms of plasminogen activator inhibitor-1, angiotensin converting enzyme and coagulation factor XIII genes in patients with recurrent spontaneous abortion / Aarabi M., Memariani T., Arefi S., Aarabi M. [et all.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2011. – Vol. 24, № 3. – P. 545–548.
36. Ren A. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. / A. Ren, J. Wang // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 86. – P. 1716.
37. Scholl T.O. Folic acid: influence on outcome of pregnancy / T.O. Scholl, W.G. Johnson // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 1, № 5 – P. 1295–1303.
38. The significance of 1793G>A polymorphism in MTHFR gene in women with first trimester recurrent miscarriages / Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K., Kurzawska G. [et all.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 717–723.
39. Treatment with low-dose aspirin increased the level LIF and integrin $\alpha 3$ expression in mice during the implantation window / Zhao M., Chang C., Liu Z. [et all.] // *Placenta.* – 2010. – Vol. 31, N 12. – P. 1101–1105.
40. Untried G. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage / G. Untried // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 99. – P. 614–619.
41. Viroj N. Correlation between plasminogen activator inhibitor-14G/5G polymorphism and pre-eclampsia: an appraisal / N. Viroj, T. Wivanitkit // *Obst. and Gynec.* – 2006. – Vol. 273, N 6. – P. 322–324.

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

АНТИБИОТИКИ МОГУТ ВЫЗЫВАТЬ ОЖИРЕНИЕ

Ученые из Университета Саутгемптона (Великобритании) открыли, как артерии контролируют артериальное давление. Возможно, это поможет улучшить лечение сердечно-сосудистых болезней.

Под руководством доктора Грэма Бурджа они выявили процесс, который контролирует работу артерий, и сумели повлиять на него в лабораторных условиях. В ответ на что увидели возможность для разработки новых лекарств.

Артерии контролируют давление, уравнивая сжатие и расслабление собственных стенок. У людей, подверженных риску развития гипертонии и атеросклероза, артерии сжаты, что препятствует сво-

бодному току крови и увеличивает риск сердечного приступа и инсульта.

Процесс сокращения мышечных клеток на стенках артерий зависит от молекул эйкозаноидов. Эти жироподобные соединения созданы из ферментов, которые расщепляют полиненасыщенные жиры.

Оказалось, что полиненасыщенные жирные кислоты используются для выработки эйкозаноидов в мышечных клетках артерий. Отключение двух ферментов, которые помогают создавать полиненасыщенные жиры, привело к расслаблению артерий и улучшению кровотока.

Ученые также обнаружили "эпигенетических переключате-

тели", которые поясняют развитие гипертонии. Один переключатель управляет ключевым геном для создания полиненасыщенных жиров, а другой - компенсирует этот процесс.

Эпигенетика занимается изучением активности генов, не связанной с изменением генетического кода. Эпигеном - это инструкции для генома человека, и они воздействуют на его здоровье еще до рождения.

Оказалось, что количество и вид жира, потребляемого женщиной во время беременности, уже влияют на состояние артерий будущего ребенка.

Medicalnewstoday