

УДК:616.36-002.2(477.53)

Дубинська Г.М., Сизова Л.М., Коваль Т.І., Шликова О.А.

ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ TLR4 ASP299GLY СЕРЕД ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С В ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою дослідження було з'ясування поширеності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 серед хворих на хронічний гепатит С та здорових осіб, а також уточнення ролі функціонального поліморфізму в генах, що кодують TLR4 у ризику розвитку ХГС. Проведено обстеження 81 хворого на хронічний гепатит С, які знаходились на лікуванні в Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні та 81 практично здорових жителів Полтавської області. Результати проведених досліджень показали, що частота гетерозиготного генотипу Asp/Gly TLR4 у хворих на хронічний гепатит С складає 14,8% та перевищує показники популяційного контролю в 4 рази (3,7%, $p < 0,05$), частота виявлення мутантної алелі 299Gly серед хворих на хронічний гепатит С складає 7,4% ($p < 0,05$). Встановлено, що наявність поліморфнозміненого генотипу TLR4 дозволяє прогнозувати розвиток хронічного гепатиту С. Згідно розрахунку показника співвідношення шансів наявність мутантного алелю 299Gly TLR4 в 4,2 рази підвищує ризик розвитку хронічного гепатиту С ($OR=4,24$; 95% CI 1,16-15,22)

Ключові слова: хронічний гепатит С, поліморфізм, ген TLR4, генотип.

Проблема хронічного гепатиту С (ХГС) – одна з найактуальніших у сучасній системі охорони здоров'я, залишається остаточно не вирішеною. На теперішній час кількість хворих на ХГС за різними даними нараховує від 169,7 млн. осіб, що складає 3,1% населення до 500-700 млн., - 10% населення земної кулі [2, 19] і щорічно реєструється близько 4 млн. нових випадків. За даними експертів, пік смертності від цього захворювання очікується у 2017 – 2020 роках. Прихована пандемія ХГС у світі не обходить Україну, за останні 10 років захворюваність зросла щонайменше в 8 разів [5, 6]. Показник поширеності хвороби серед дорослого населення в Україні є одним з найбільш високих у Європейському регіоні і становить 3-5 % [1].

На даний час відомо, що перебіг будь-якого інфекційного процесу та його висходи в значній мірі залежать від факторів вродженого та адаптивного імунітету. Тому велика увага приділяється дослідженню рецепторів вродженої імунної системи - Toll-like receptor (TLR), які розпізнають віруси і запускають ефекторні механізми вродженого імунітету. Продукти цих генів контролюють систему вродженого імунітету і в подальшому спрямовують розвиток адаптивної імунної відповіді. Найчастішою причиною відмінностей у структурі генів є так званий поліморфізм одиничних нуклеотидів, внаслідок якого формуються специфічні алелі генів, що позначається на особливостях розвитку захисних реакцій та схильності до окремих захворювань [13,18].

Зростаючий обсяг даних наукової літератури підтверджує роль одиничних нуклеотидів деяких генів TLR у регуляції ризику виникнення бактеріальних та вірусних інфекцій [8], поліморфізм яких може призводити до порушення розпізнавання інфекційних агентів і дисбалансу функціонування системи вродженого імунітету, що в кінцевому підсумку буде проявлятися як підвищення сприйнятливості до інфекцій і розвиток хронічних запальних процесів [9].

В дослідженнях останніх років активно обговорюється зв'язок процесів імуногенезу і фібро-

генезу печінки при ХГС з особливостями функціонування та поліморфізмом TLR [3], причому особлива увага приділяється гену TLR4. Є дані, які свідчать, що розпізнавання вірусу гепатиту С імунними клітинами відбувається саме через TLR4 [11]. Рядом досліджень встановлено зв'язок між наявністю поліморфізму гену TLR4 та зростанням ризику розвитку фіброзу печінки, швидкого темпу його прогресування і висходом в цироз у хворих на ХГС [15, 16, 20]. Ряд авторів, навпаки, вказують на здатність поліморфізму TLR4 зменшувати ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми та сповільнювати клінічне прогресування ХГС [10, 14]. Поодинокі роботи демонструють зв'язок поліморфізму гену TLR4 з більш тяжким перебігом ХГС, низькою ефективністю лікування та більш високим вірусним навантаженням [7, 17], в той час як в інших дослідженнях подібної кореляції не виявлено [12].

Суперечливість даних доводить перспективність дослідження поліморфізму гену TLR4 при ХГС.

Між тим, питання щодо поширеності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 серед хворих на ХГС та здорових осіб Полтавської області залишається нез'ясованим.

Мета дослідження

З'ясувати поширеність поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 серед хворих на ХГС та здорових осіб, а також уточнити його роль у ризику розвитку ХГС.

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети обстежили 81 хворого на ХГС, які знаходились на лікуванні в Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні та 81 практично здорових жителів Полтавської області. Серед обстежених хворих на ХГС жінок - 29 (35,8,1%), чоловіків - 52 (64,2%), вік від 23 до 62 років (середній - 41,5±9,9), більшість обстежених (64,3%) - середнього віку. Група здорових була рівноцінною за статтю та віком. Діагноз ХГС встановлювали на підставі компле-

ксу клінічних, серологічних та молекулярно-біологічних досліджень з обов'язковим виявленням РНК ВГС у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі (RT-PCR) з генотипуванням. Поліморфну ділянку гену TLR-4 Asp299Gly генотипували методом ПЛР з використанням олігонуклеотидних праймерів. Ампліфікація проведена на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технологія», Росія).

Статистична обробка матеріалу проведена за допомогою програми «Statisticafor Windows 7.0» (StatSoftInc) та електронних таблиць «MS Excel» методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, із застосуванням критеріїв Стьюдента, Фішера та за таблицями сполученості ознак (кростабуляції) з оцінкою критерію χ^2 . Відносний ризик розвитку захворювання оцінювали за допомогою показника співвідношення шансів (OR – odds ratio): OR=1 розглядали як відсутність, OR>1 – як позитивну (підвищений ризик розвитку патології), OR<1 – як негативну (знижений ри-

зик розвитку патології) асоціацію алелю чи генотипу з захворюванням.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати аналізу частоти поширеності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 показали, що серед хворих на ХГС гетерозиготний генотип Asp/Gly виявлявся достовірно частіше, ніж у здорових. Так «дикий тип» (Asp/Asp) гена TLR4 виявляли у 85,2% обстежених, а частота гетерозиготного (Asp/Gly) генотипу склала 14,8%, що достовірно відрізнялось від групи здорових осіб, серед яких частота гомо- та гетерозиготного генотипів TLR4 склала 96,3% та 3,7% відповідно, тобто частота виявлення «мутантного типу» гену TLR4 серед хворих на ХГС в 4 рази перевищувала частоту показника популяційного контролю. Гомозиготний генотип (Gly/Gly) гена TLR4 у обстежених нами осіб не виявлявся, що відповідає даним наукової літератури про низьку частоту його розповсюдженості в популяції (рис.1).

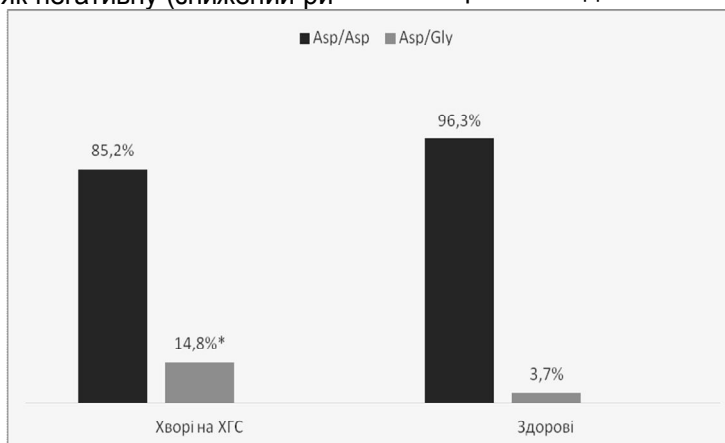


Рис.1. Частота поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 серед хворих на ХГС та здорових.

Примітка.* – $p<0,05$, різниця частоти виявлення Asp/Gly серед хворих та здорових осіб.

Вивчення поширеності нормальної та мутантної алелі 299Gly гена TLR4 показало, що у хворих на ХГС алель Asp зустрічалась з частотою

92,6%, а алель Gly - 7,4%, що в 4,1 рази перевищує рівень поширеності поліморфної алелі серед здорових, у яких частота склала 98,2% та 1,8% відповідно. (табл.1.).

Таблиця.1
астота поліморфних алелів Asp299Gly гена TLR4 серед здорових та хворих на ХГС, % (n)

Ген, поліморфізм	Алель	Групи обстежених	
		Здорові (n=81)	ХГС (n=81)
TLR4 Asp299 Gly	A	98,2% (159)	92,6% (150)
	G	1,8% (3)	7,4% (12)*

Примітка. * – показник надійності різниці $p<0,05$

Отримані дані були підтверджені з використанням підходу "випадок-контроль", який застосовується у більшості сучасних досліджень генетичної схильності до багатофакторних захворювань. Його завданням є пошук алелей генів, частоти яких значимо відрізняються в групах пацієнтів і здорових індивідів. Результати представлені у вигляді відношення шансів, значення якого являє собою відношення шансів події в одній групі до шансів події в іншій групі [4].

Згідно розрахунку показника співвідношення шансів в даному дослідженні, при наявності мутантного алелю 299Gly TLR4 в 4,2 рази підви-

щується ризик розвитку ХГС (OR=4,21; 95% CI 1,16-15,22).

Висновки:

1. Частота гетерозиготного генотипу Asp/Gly TLR4 у хворих на ХГС складає 14,8%, що перевищує показники популяційного контролю в 4 рази (3,7%, $p<0,05$).

2. Частота виявлення мутантної алелі 299Gly серед хворих на ХГС складає 7,4% ($p<0,05$), що в 4,1 рази перевищує рівень поширеності поліморфної алелі у здорових,

3. Наявність поліморфнозміненого генотипу

TLR4 дозволяє прогнозувати розвиток ХГС. Згідно розрахунку показника співвідношення шансів наявність мутантного алелю 299Gly TLR4 в 4,2 рази підвищує ризик розвитку ХГС (OR=4,24; 95% CI 1,16-15,22).

Література

1. Анастасий И.А. Место рибавирин в комплексном лечении хронического гепатита С / И.А. Анастасий // Сучасні інфекції. – 2010. – № 2. – С. 117–123.
2. Баранов А.В. Эпидемиологические и клинические особенности хронического гепатита С / А.В. Баранов, В.В. Малеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 2. – С. 32-35.
3. Варивода А.С. Рецепторы врожденного иммунитета: ассоциированные с Toll-подобными рецепторами функции клеток иммунной системы в норме и при первичных иммунодефицитах : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.36 «Алергология и иммунология» / А.С. Варивода. – М., 2008. – 4 с.
4. Ген Эксперт [Интернет-портал]. – Режим доступу : http://gen-exp.ru/calculator_or.php (Дата звернення 6.03.2015).
5. Голубовська О.А. Інфекційні хвороби: підручник ; За ред. О.А. Голубовської. – К. : ВСВ «Медицина», 2012. – 727 с.
6. Гураль А.Л. Характеристика і особливості епідемічного процесу гепатиту С в Україні / А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сегреєва [та ін.] // Профілактична медицина – 2011. – № 1. – С. 9–17.
7. Дубинская Г.М. Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора TLR4 с тяжестью течения и эффективностью лечения хронического гепатита С. / Г.М. Дубинская, Т.С. Кириченко, Т.И. Коваль // Материалы XVII ежегодного Российского Конгресса "Гепатология сегодня". – Москва, 2012. – С. 18.
8. Кириченко Т.С. Клініко-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції та оцінка ефективності лікування на основі визначення ролі поліморфізму ASP299GLY гену TLR4 : дис. канд. мед. наук : 14.01.13 «Інфекційні хвороби» / Т.С. Кириченко. — Вінниця, 2014. — 28 с.
9. Толстопятова М.А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М.А. Толстопятова, Г.А. Буслаева, И.Г. Козлов // Педиатрия, 2009. – Т. 87, № 1. – С. 115-120.
10. Agñndez J.A. Polymorphism of the TLR4 Gene Reduces the Risk of Hepatitis C Virus-Induced Hepatocellular Carcinoma / J.A. Agñndez [et al.] // Oncology. – 2012. – Vol. 82 (1). – P. 35-40.
11. Eid A. Association between toll-like receptor polymorphisms and the outcome of liver transplantation for chronic hepatitis C virus / A. Eid, R. Brown, C. Paya [et al.] // Transplantation. – 2007. – V. 84, № 4. – P. 511-516.
12. Emonts M. Polymorphisms in immune response genes affects us ceptibility and treatment response in chronic HCV infection [Electronic resource] / M. Emonts // Polymorphisms in immune response genes in infectious diseases and autoimmune diseases, 2008. – Access mode : http://www.researchgate.net/publication/241860226_Polymorphisms_in_Immune_Response_Genes_in_Infectious_Diseases_and_Autoimmune_Diseases (Дата звернення 6.03.2015).
13. Ferwerda B. Functional Consequences of Toll-like Receptor 4 Polymorphisms / B. Ferwerda, M.B.B. McCall, K. Verheijen, B.J. Kullberg // MOL MED. – 2008. – Vol. 14, № 5-6. – P. 346-352.
14. Guo J. Functional linkage of cirrhosis-predictive single nucleotide polymorphisms of Toll - like receptor 4 to hepatic stellate cell responses / J. Guo [et al.] // Hepatology. – 2009. – Vol. 49 (3). – P. 960-968.
15. Huang H. Identification of two gene variants associated with risk of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis / H. Huang [et al.] // C.Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1679–1687.
16. Li Y. Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection / Y. Li, M. Chang, O. Abar [et al.] // J. Hepatol. – 2009. – V. 51, № 4. – P. 750-757.
17. Perix M. Polymorphism of Toll-like receptors 2 and 4 in chronically infected hepatitis C patients from north-east Croatia. [Electronic resource] / M. Perix // Archives of Virology. – 2015. – Vol. 160. – P. 297-304. – Access mode : <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00705-014-2283-0> (Дата звернення 6.03.2015).
18. Pine S. Polymorphisms in toll-like receptor 4 and toll-like receptor 9 influence viral load in a seroincident cohort of HIV-1-infected individuals / S. Pine, M. McElrath, P. Bochud [et al.] // AIDS. – 2009. – V. 23, № 18. – P. 2387-2395.
19. Seto W.K. Natural history of chronic hepatitis C: Genotype 1 versus genotype 6 / W.K. Seto, C.L. Lai, J. Fung [et al.] // J. Hepatol. – 2010. – V. 53. – P. 444–448.

20. Zhu Q. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin mediated crosstalk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice / Q. Zou, K. Jagavelu, D.A. Simonetto [et al.] // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56. – P. 893–899.

References

1. Anastasiy I.A. Mesto ribavirina v kompleksnom lechenii khronicheskogo gepatita S / I.A. Anastasiy // Suchasni nfhfeksni. – 2010. – № 2. – С. 117–123.
2. Baranov A.V. Epidemiologicheskiye i klinicheskiye osobennosti khronicheskogo gepatita S / A.V. Baranov, V.V. Maleyev // Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. – 2008. – № 2. – С. 32-35.
3. Varivoda A.S. Retseptory vrozhdennogo immuniteta: assotsirovannyye s Toll-podobnymi retseptorami funktsii kletok immunnogo sistemy v norme i pri pervichnykh immunodefitsitakh : avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya kand. med. nauk : spets. 14.00.36 «Alergologiya i immunologiya» / A.S. Varivoda. – M., 2008. – 4 s.
4. Gen Ekspert [Internet-portal]. – Rezhim dostupu : http://gen-exp.ru/calculator_or.php (Data zvernennya 6.03.2015).
5. Holubov'ska O.A. Infektsiyni khvoroby: pidruchnyk ; Za red. O.A. Holubov's'koyi. – K. : VSV «Medytsyna», 2012. – 727 s.
6. Hural' A.L. Kharakterystyka i osoblyvosti epidemichnogo protsesu hepattytu S v Ukraini / A.L. Hural', V.F. Maryeyev's'kyy, T.A. Serheyeva [ta in.] // Profilaktychna medytsyna. – 2011. – № 1. – S. 9–17.
7. Dubinskaya G.M. Vzaimosvyaz' polimorfizma gena retseptora TLR4 s tyazhest'yu techeniya i effektivnost'yu lecheniya khronicheskogo gepatita S. / G.M. Dubinskaya, T.S. Kirichenko, T.I. Koval' // Materialy KHVHH yezhegodnogo Rossiyskogo Kongressa "Gepatologiya segodnya". – Moskva, 2012. – S. 18.
8. Kyrychenko T.S. Kliniko-epidemiologichna kharakterystyka VIL-infektsiyi ta otsinka efektyvnosti likuvannya na osnovi vyznachennya roli polimorfizmu ASP299GLY henu TLR4 : dys. kand. med. nauk : 14.01.13 «Infektsiyni khvoroby» / T.S. Kyrychenko. — Vynnytsya, 2014. — 28 s.
9. Tolstopyatova M.A. Rol' retseptorov vrozhdennogo immuniteta v razvitii infeksionnoy patologii u novorozhdennykh detey / M.A. Tolstopyatova, G.A. Buslayeva, I.G. Kozlov // Pediatriya, 2009. – T. 87, № 1. – S. 115-120.
10. Agñndez J.A. Polymorphism of the TLR4 Gene Reduces the Risk of Hepatitis C Virus-Induced Hepatocellular Carcinoma / J.A. Agñndez [et al.] // Oncology. – 2012. – Vol. 82 (1). – P. 35-40.
11. Eid A. Association between toll-like receptor polymorphisms and the outcome of liver transplantation for chronic hepatitis C virus / A. Eid, R. Brown, C. Paya [et al.] // Transplantation. – 2007. – V. 84, № 4. – P. 511-516.
12. Emonts M. Polymorphisms in immune response genes affects us ceptibility and treatment response in chronic HCV infection [Electronic resource] / M. Emonts // Polymorphisms in immune response genes in infectious diseases and autoimmune diseases, 2008. – Access mode : http://www.researchgate.net/publication/241860226_Polymorphisms_in_Immune_Response_Genes_in_Infectious_Diseases_and_Autoimmune_Diseases (Дата звернення 6.03.2015).
13. Ferwerda B. Functional Consequences of Toll-like Receptor 4 Polymorphisms / B. Ferwerda, M.B.B. McCall, K. Verheijen, B.J. Kullberg // MOL MED. – 2008. – Vol. 14, № 5-6. – P. 346-352.
14. Guo J. Functional linkage of cirrhosis-predictive single nucleotide polymorphisms of Toll - like receptor 4 to hepatic stellate cell responses / J. Guo [et al.] // Hepatology. – 2009. – Vol. 49 (3). – P. 960-968.
15. Huang H. Identification of two gene variants associated with risk of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis / H. Huang [et al.] // C.Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1679–1687.
16. Li Y. Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection / Y. Li, M. Chang, O. Abar [et al.] // J. Hepatol. – 2009. – V. 51, № 4. – P. 750-757.
17. Perix M. Polymorphism of Toll-like receptors 2 and 4 in chronically infected hepatitis C patients from north-east Croatia. [Electronic resource] / M. Perix // Archives of Virology. – 2015. – Vol. 160. – P. 297-304. – Access mode : <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00705-014-2283-0> (Дата звернення 6.03.2015).
18. Pine S. Polymorphisms in toll-like receptor 4 and toll-like receptor 9 influence viral load in a seroincident cohort of HIV-1-infected individuals / S. Pine, M. McElrath, P. Bochud [et al.] // AIDS. – 2009. – V. 23, № 18. – P. 2387-2395.
19. Seto W.K. Natural history of chronic hepatitis C: Genotype 1 versus genotype 6 / W.K. Seto, C.L. Lai, J. Fung [et al.] // J. Hepatol. – 2010. – V. 53. – P. 444–448.
20. Zhu Q. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin mediated crosstalk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice / Q. Zou, K. Jagavelu, D.A. Simonetto [et al.] // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56. – P. 893–899.

Реферат

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TLR4 Asp299Gly СРЕДИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ

Дубинская Г. М., Сизова Л. М., Коваль Т. И., Шлыкова О. А.

Ключевые слова: хронический гепатит С, полиморфизм, ген TLR4, генотип.

Целью исследования было выяснение распространённости полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 среди больных хроническим гепатитом С и здоровых лиц, а также уточнения роли функционального полиморфизма в генах, кодирующих TLR4 в риске развития хронического гепатита С. Проведено обследование 81 больного хроническим гепатитом С, которые находились на лечении в Полтавской областной клинической инфекционной больнице и 81 практически здоровых жителей Полтавской области. Результаты проведенных исследований показали, что частота гетерозиготного генотипа Asp/Gly TLR4 у больных хроническим гепатитом С составляет 14,8% и превышает показатели популяционного контроля в 4 раза (3,7%, $p < 0,05$), частота выявления мутантной аллели 299Gly среди больных хроническим гепатитом С составляет 7,4% ($p < 0,05$). Установлено, что наличие полиморфноизменённого генотипа TLR4 позволяет прогнозировать развитие хронического гепатита С. Согласно расчета показателя соотношения шансов, наличие мутантного аллеля 299Gly TLR4 в 4,2 раза повышает риск развития хронического гепатита С (OR=4,24; 95% CI 1,16-15,22).

Summary

PREVALENCE OF GENE TLR4 ASP299GLY POLYMORPHISM AMONG PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C IN POLTAVA REGION

Dubinska G. M., Sizov L. M., Koval T. I., Shlykova O. A.

Key words: chronic hepatitis C, polymorphism, gene TLR4, genotype.

The aim of the study was to determine the prevalence of polymorphisms Asp299Gly TLR4 gene in patients with chronic hepatitis C and healthy individuals, as well as to clarify the role of functional polymorphisms in genes encoding TLR4 in the risk of developing chronic hepatitis C. The study involved 81 patients with chronic hepatitis C who were treated at the Poltava Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, and 81 healthy residents of the Poltava region. The studies showed that the frequency of heterozygous genotype Asp / Gly TLR4 in the patients with chronic hepatitis C is 14.8% higher than in the population of control group in 4 times (3.7%, $p < 0.05$), the frequency of detection of mutant alleles 299Gly among the patients with chronic hepatitis C is 7.4% ($p < 0.05$). It has been established that the presence of TLR4 genotype allows of predicting the development of chronic hepatitis C. According to the calculation of odds ratios, the presence of the mutant allele 299Gly TLR4 increases risk of chronic hepatitis C (OR = 4,24; 95% CI 1,16-15.22) in 4.2 times.

УДК 618.177-06:616.36:575.113

Жданович О.І., Коломійченко Т.В., Бойчук О.Г., Головчак І.С.

ПОЛІМОРФІЗМИ ГЕНУ ФІБРИНОГЕН БЕТА У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ ТА ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ

Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Івано-Франківський національний медичний університет

Досліджено 18 жінок з трубно-перітонеальним безпліддям, серед них 8 жінок з функціональними порушеннями гепато-біліарної системи (1-а група), останні 10 жінок без таких ознак склали 2-у групу. До функціональних порушень відносили наявність УЗД-ознак порушень печінки та біохімічних маркерів. Проведеними дослідженнями встановлено підвищення частоти поліморфізмів С148Т, -455GА гену β -fibrinogen та їх несприятливих сполучень у жінок з безпліддям та функціональними порушеннями гепатобіліарної системи, що вказує на схильність до розвитку тромбозів та акушерських ускладнень. Наявність алельних варіантів гену β -fibrinogen є преморбідним тлом, на якому можуть розвинути репродуктивні порушення, оцінка генетичного статусу жінки дозволить прогнозувати ефективність програм ДРТ, здійснювати прегравідарну підготовку для запобігання можливих акушерських і перинатальних ускладнень.

Ключові слова: безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, патологія печінки, гемостаз, ген β -fibrinogen

Вступ

Порушення системи гемостазу супроводжують більшість патологічних процесів в організмі, зокрема пов'язані як з порушеннями репродуктивної функції жінки, так і з патологією гепатобіліарної системи.

Деякі автори вважають, що причиною порушення дітородної функції і безпліддя можуть бути зміни в системі гемостазу, аутоімунні реакції [1].

Найбільш вразливим етапом програми ДРТ на сьогоднішній день є період імплантації та