

ЧОРНА Л. Б.^{1✉}, МАКУХ Г. В.¹, ЗАСТАВНА Д. В.¹, ЗАГАНЯЧ Я. Ю.¹, КОЛОДІЙ О. І.², КОВТУН О. В.³

¹ ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»,

Україна, 79008, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31 а, e-mail: chorna_1@ukr.net

² КНП «3-я міська клінічна лікарня м. Львова», жіноча консультація,

Україна, 79007, м. Львів, вул. Рапопорта, 6

³ Львівський національний університет імені Івана Франка,

Україна, 79000, м. Львів, вул. Університетська, 1, e-mail: kovtun.ksenia1@gmail.com

✉ chorna_1@ukr.net, (097) 383-26-29

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ СПАДКОВИХ ТРОМБОФІЛІЙ ІЗ СПОРАДИЧНИМИ ТА ЗВИЧНИМИ ВИКИДНЯМИ

Мета. Незважаючи на численні наукові дослідження можливих причин невиношування вагітності, їх етіологія залишається невизначеною приблизно в 50 % випадків. Проаналізувати частоту генетично детермінованих чинників тромбофілії: алельних варіантів генів *FGB* 455G/A, *FII* 20210 G/A, *FV* 1691G/A, *ITGA2* 807C/T, *PAI-1* 5G/4G та *MTHFR* 677C/T у групах жінок із спорадичними та звичними викиднями.

Методи. До I групи увійшли 35 жінок із спорадичним викиднем (СВ), II групу склали 57 жінок із звичними викиднями (ЗВ), та 55 жінок увійшли до контрольної групи. Генетичне тестування проводили методом ПЛР-ПДРФ.

Результати. У I групі жінок із СВ частіше траплявся генотип 455GA гена *FGB*. З'ясовано, що його наявність у генотипі збільшує ризик СВ у 4 рази, а наявність алелі 455A – у 2 рази. Лейденська мутація призводить до зростання ризику СВ у 5 разів. У II групі жінок із ЗВ виявлено зростання частки генотипу 455 AA гена *FGB* та встановлено зростання ризику ЗВ у 2,5 рази. За наявності Лейденської мутації ризик ЗВ зростає у 4 рази. Алель 4G локусу 5G/4G гена *PAI-1* збільшує ризик ЗВ у 2 рази, а наявність генотипу 677TT гена *MTHFR* – у 3 рази. **Висновки.** Генетичні чинники спадкових тромбофілій: алелі 455A гена *FGB*, 1691A гена *FV*, 4G гена *PAI-1* та 677T гена *MTHFR* є алелями ризику репродуктивних втрат як спорадичних, так і, більшою мірою, звичних.

Ключові слова: спорадичний викидень, звичні викидні, спадкова тромбофілія, генетичний поліморфізм.

Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини, проблема невиношування вагіт-

ності (НВ) не втратила своєї актуальності. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, частота невиношування вагітності на сьогоднішній день складає 15–25 % [1]. Більшість викиднів мають спорадичний характер і в більшості випадків виникають через генетичні причини, на які значний вплив має вік матері [2]. За даними досліджень, від 25 % до 60 % спорадичних репродуктивних втрат (СРВ) є результатом випадкових кількісних хромосомних аномалій, зокрема трисомії, моносомії і поліплоїдії [3].

Звичні репродуктивні втрати (ЗРВ) характеризуються наявністю в анамнезі у жінки двох або більше послідовних викиднів, що сталися в терміні до 22 тижнів вагітності [2]. Регулярне або звичне невиношування вагітності (ЗНВ) діагностують у 2–5% жінок репродуктивного віку та пов'язують із певними фетальними, материнськими чи батьківськими факторами, однак в 50–60 % випадків причини залишаються невідомими [4]. Отримані на сьогодні дані про молекулярні механізми НВ дозволяють розглядати цю патологію як багатофакторний стан, розвиток якого визначається взаємодією певних спадкових чинників та чинників зовнішнього середовища.

Сучасні діагностичні методи дозволяють виявити етіологічні чинники НВ приблизно у 50 % випадків, це зокрема такі, як генетичні, анатомічні, імунні, ендокринні, інфекційні аномалії батьківського каріотипу, ембріональні анеуплоїдії, тромбофілії. Роль набутої тромбофілії вважається етіологічною причиною ЗНВ; тим не менше, внесок певних варіантів генів схильності до тромбофілії залишається суперечливим за ЗНВ та не дослідженим за СРВ [5]. Метою роботи було проаналізувати частоту

© ЧОРНА Л. Б., МАКУХ Г. В., ЗАСТАВНА Д. В., ЗАГАНЯЧ Я. Ю., КОЛОДІЙ О. І., КОВТУН О. В.

генетично детермінованих чинників тромбофілії: алельних варіантів генів *FGB 455G/A*, *FII 20210 G/A*, *FV 1691G/A*, *ITGA2 807C/T*, *PAI-1 5G/4G* та *MTHFR 677C/T* у групах жінок із спорадичними та звичними репродуктивними втратами.

Матеріали і методи

Робота виконувалася на базі лабораторії генетичних досліджень ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ», м. Львів. Матеріалом дослідження слугували зразки венозної крові жінок, які були скеровані у Львівський міжобласний медико-генетичний центр для медико-генетичного консультування у зв'язку з порушенням репродуктивної функції, та зразки венозної крові здорових жінок. Усі особи, які брали участь у дослідженні, були мешканцями західноукраїнського регіону та надали інформовану згоду для участі у дослідженні.

До першої групи дослідження увійшли 35 жінок із спорадичним викиднем (СВ) в анамнезі; другу дослідну групу було сформовано з 57 жінок, у яких в анамнезі було два і більше звичних викидні (ЗВ). У I групі жінок із СВ преувальювали мимовільні викидні першого триместру, найчастіше 5–11 тиждень. У 72 % жінок із ЗВ (II група) спостерігалися мимовільні викидні першого триместру, у 28 % жінок – викидні II та III триместрів, кількість невдалих вагітностей коливалася від 2 до 6. До групи контролю увійшли 55 практично здорових жінок без ускладненого генетичного, акушерського та тромботичного анамнезу, які народили двоє та більше здорових дітей. Жінки всіх груп були репродуктивного віку – від 23 до 40 років.

У досліджуваних осіб ДНК виділена із лейкоцитів периферійної крові методом висолювання. Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* проводили методом ПЛР з подальшим рестрикційним аналізом за допомогою специфічних ендонуклеаз (Thermo scientific, США). Продукти ампліфікації і рестрикції аналізували за допомогою електрофорезу у 2 % агарозному гелі, з додаванням бромистого етидію. Перевірку статистичних гіпотез та вірогідність відмінностей проводили за допомогою критерію χ^2 на рівні значущості $P < 0,05$ та застосовували точний критерій Фішера. Силу асоціації алелей та генотипів із схильністю до захворювання оцінювали за показником відношення шансів (ВШ, OR) з 95 % довірчим інтервалом (95 % ДІ).

Результати та обговорення

У дослідженні вивчали вплив генетичних факторів ризику тромбофілії на спорадичні та звичні втрати вагітності. Результати розподілу частот генотипів досліджуваних спадкових чинників тромбофілії у групах жінок із СВ та із ЗВ представлено у таблиці. В результаті проведених досліджень, виявлено, що у групі жінок із СВ вірогідно частіше траплявся генотип *455GA* гена фактора I згортання крові (фібриноген, *FGB*) у порівнянні з групою жінок контролю. Під час обрахунку величини відношення шансів (ВШ) встановлено, що наявність у жінки генотипу *455GA* збільшує ризик спорадичного викидня у 4 рази (ВШ = 4,0; ДІ:1,44-11,03, $P=0,01$). Частота мінорної алелі А також була значно вищою і склала 35 % проти 19 % у групі контролю. Встановлено, що у випадку наявності у жінки мінорної алелі А локусу *455G/A* гена *FGB* ризик СВ зростає у 2 рази (ВШ = 2,23; ДІ: 1,04-4,80, $P=0,04$).

Мутацію *20210G/A* гена фактора II згортання крові (протромбін, *FII*) виявлено у 6 % жінок із СВ на противагу 1% серед жінок контрольної групи, проте статистично вірогідної відмінності не отримано. У всіх жінок мутацію *FII 20210G/A* виявлено у гетерозиготному стані. Значно вищу частоту мутації *1691G/A* гена фактора V згортання крові (Лейденська мутація, *FVL*) виявлено у цій дослідній групі – 18 % у порівнянні з 4 % осіб контрольної групи. Обрахунок відношення шансів показав, що за наявності у жінки мутації *FVL* у гетерозиготному стані ризик СВ статистично вірогідно збільшується у 5 разів (ВШ=5,00, ДІ:1,45 –17,90, $P=0,01$). Аналіз поліморфного локусу *807C/T* тромбоцитарного рецептора колагену (*ITGA2*) виявив зростання частки носіїв генотипу *ITGA2 807TT* у групі жінок із СВ у порівнянні з групою контролю: 20 % та 12 % відповідно, проте відмінність не досягла рівня статистичної вірогідності (табл.).

У ході аналізу розподілу частот алелей і генотипів поліморфного локусу *675 5G/4G* гена інгібітора активатора плазміногена I (*PAI-1*) не виявлено значних відмінностей між дослідною та контрольною групою жінок. Генотип *675 4G4G* виявлено у 35 % жінок із СВ та у 30 % жінок контрольної групи. Частота алелі *4G* була незначно вищою у групі жінок із СВ – 60 % проти 52 % у контрольній групі. Дослідження поліморфного локусу *677C/T* гена

Таблиця. Розподіл генотипів поліморфних локусів *FGB 455G/A*, *FII 20210 G/A*, *FV 1691G/A*, *ITGA2 807C/T*, *PAI-1 5G/4G* та *MTHFR 677C/T* у групах жінок із СВ, ЗВ та контрольній групі

Генотипи	Контрольна група жінок n=55 (%)	Дослідна група жінок з СВ (I) n=35 (%)	P ¹ (P*≤ 0,05)	Дослідна група жінок з ЗВ (II) n=57 (%)	P ² (P*≤ 0,05)
<i>FGB 455GG</i>	67	35	P*=0,01	45	P>0,05
<i>FGB 455GA</i>	28	61	P*=0,01	45	P>0,05
<i>FGB 455AA</i>	5	4	P>0,05	10	P*=0,03
<i>FII 20210GG</i>	99	94	P>0,05	95	P>0,05
<i>FII 20210GA</i>	1	6	P>0,05	5	P>0,05
<i>FII 20210AA</i>	0	0	–	0	–
<i>FV 1691GG</i>	96	82	P*=0,01	84	P*=0,01
<i>FV 1691GA</i>	4	18	P*=0,01	16	P*=0,01
<i>FV 1691AA</i>	0	0	–	0	–
<i>ITGA2 807CC</i>	23	35	P>0,05	31	P>0,05
<i>ITGA2 807CT</i>	65	45	P>0,05	52	P>0,05
<i>ITGA2 807TT</i>	12	20	P>0,05	17	P>0,05
<i>PAI-1 675 5G/5G</i>	27	15	P>0,05	5	P>0,05
<i>PAI-1 675 4G/5G</i>	43	50	P>0,05	65	P*=0,02
<i>PAI-1 675 4G/4G</i>	30	35	P>0,05	30	P>0,05
<i>MTHFR 677CC</i>	53	46	P>0,05	38	P>0,05
<i>MTHFR 677CT</i>	40	43	P>0,05	45	P>0,05
<i>MTHFR 677TT</i>	7	11	P>0,05	17	P*=0,05

Примітки: n – кількість осіб у групі; P – рівень значущості; P* ≤ 0,05 – статистично значуща відмінність; P¹ – рівень значущості для дослідної групи I; P² – рівень значущості для дослідної групи II.

метилентетрагідрофолатредуктази (*MTHFR*) показало зростання частки гетерозиготного генотипу *MTHFR 677CT* (43 %) за рахунок збільшення носійства мінорної T алелі у групі жінок із СВ. Гомозиготний генотип *MTHFR 677TT* виявлено в 11 % жінок із СВ, що було вищим, ніж у контрольній групі – 7 %, проте відмінності не досягли рівня вірогідності (P>0,05).

Як видно з таблиці, у групі жінок із звичними викиднями (ЗВ) генотип *455 AA* гена *FGB* траплявся з частотою 10 % на противагу 5 % жінок у контрольній групі, а частота алелі *455 A* склала 33 % та 19 % відповідно. Встановлено, що наявність у жінки генотипу *455 AA* чи алелі *455 A* статистично вірогідно збільшує ризик звичного викидня майже у 2,5 рази (ВШ = 2,45; ДІ: 1,12-5,39, P=0,028). 5 % жінок цієї групи були гетерозиготними носіями мутації *FII 20210GA* гена протромбіну, але у порівнянні з групою контролю відмінність була невірогідною. 16 % жінок дослідної групи II також були гетерозиготними носіями Лейденської мутації (*FV 1691G/A*) у порівнянні з 4 % жінок контрольної групи. Встановлено, що ризик ЗВ зростає у 4 рази у випадку наявності у жінки мутації *FV 1691GA* у гетерозиготному стані (ВШ = 4,31; ДІ: 1,37-13,39, P=0,013). Під час аналізу поліморфного локусу *ITGA2 807C/T* виявлено незначне

збільшення частки носіїв генотипу *807 TT* у групі жінок із ЗВ у порівнянні з групою контролю: 17 % проти 12 %. Однак частота алелі *ITGA2 807T* майже збігалася у дослідній та контрольній групах. Вірогідне збільшення ризику ЗВ майже у 2 рази виявлено за дослідження поліморфного локусу *675 5G/4G* гена *PAI-1*. Аналіз показав як зростання частоти гетерозиготних носіїв – 65 %, так і частоти алелі *4G* – 63 % проти 43 % та 52 % у групі контролю відповідно. Таким чином, за наявності у генотипі жінки алелі *4G* локусу *675 5G/4G* гена *PAI-1* ризик ЗВ зростає майже у два рази. (ВШ = 1,90; ДІ: 1,13-3,14, P=0,015). Під час дослідження локусу *677C/T* гена *MTHFR* виявлено, що гомозиготний генотип *677TT* траплявся серед жінок із ЗВ у 2,5 рази частіше, ніж у контрольній групі, – 17 % проти 7,0 % (табл.). Мінорну алель *677T* виявлено вірогідно частіше у дослідній групі II – 40 % у порівнянні з 27 % у групі контролю (P=0,01). Встановлено, що наявність у жінки генотипу *MTHFR 677TT* збільшує ризик ЗВ майже у 3 рази (ВШ = 2,86, ДІ: 1,04 - 7,90, P= 0,05), а алелі *677T* – у 2 рази (ВШ = 1,80, ДІ: 1,11 - 2,92, P= 0,01).

За нашими результатами, в обох дослідних групах спільними вірогідними чинниками ризику як спорадичного, так і звичного викидня

виявлено генетичний поліморфізм локусу *455G/A* гена фактора I згортання крові (*FGB*) та Лейденську мутацію гена фактора V згортання крові. У групі жінок із СВ частіше траплявся гетерозиготний генотип *455GA* гена *FGB* та встановлено 4-ох кратне зростання ризику спорадичного викидня за його наявності у генотипі жінки (ВШ = 4,0; ДІ: 1,44-11,03, P=0,01). Для групи жінок із ЗВ характерним було зростання частоти гомозиготного генотипу *455 AA* гена *FGB* та за його наявності встановлено зростання ризику ЗВ у 2,5 раза (ВШ = 2,45; ДІ: 1,12-5,39, P=0,028). Отримані нами дані зігаються з результатами інших дослідників, які виявили асоціацію локусу *455G/A* із ЗНВ [6]. За даними Torabi et al., 2012, вірогідні відмінності встановлено у 100 жінок із ЗНВ, носіїв гетерозиготних та гомозиготних генотипів *455GA /AA* гена *FGB* (ВШ = 5,2, ДІ: 1,97-13,8) [7].

Ген *FGB* кодує β-поліпептидний ланцюг білка фібриногену, який у каскаді згортання крові за дії тромбіну трансформується у фібрин – основний структурний білок фібринового згустку. Заміна G→A в позиції 455 в 5'- фланкуючій ділянці гена призводить до підвищеного рівня фібриногену у плазмі на 7-10 % у носіїв генотипу *455AA* у порівнянні з носіями *455GG* генотипу [8]. Вчені припускають, що під час вагітності може збільшуватися внутрішньосудинне депонування фібрину, що є фактором ризику тромбозу дрібних судин плаценти, і, в свою чергу, призводить до зниження постачання кисню до плоду і врешті до його загибелі [9].

Отримані нами результати показали, що за наявності у жінки Лейденської мутації *FV 1691GA* у гетерозиготному стані ризик СВ зростає у 5 разів (ВШ=5,00, ДІ: 1,45 –17,90, P=0,01), а ризик ЗВ зростає у 4 рази (ВШ = 4,31; ДІ: 1,37-13,39, P=0,013).

Лейденська мутація *FV1691 G/A* виникає в результаті точкової мутації в положенні 506 білкового продукту, що призводить до розвитку резистентності V фактора згортання крові до розщеплення активованим протеїном C (РАПС), що призводить до зростання утворення тромбіну [10]. Мутація *FVL* успадковується за аутосомно-домінантним типом і є найбільш частою причиною виникнення первинних тромбофілій. За даними авторів, у носіїв Лейденської мутації існує ймовірність розвитку ряду патологій і ускладнень вагітності, зокрема таких, як викидень на ранніх термінах, відставання розвитку плоду, пізній токсикоз (гестоз), фетоплацентар-

на недостатність [10]. Дослідження мутацій *FV1691 G/A* та ЗНВ були узагальнені і проаналізовані у роботі Bradley et al., 2012. Автори огляду вказали на значну асоціацію між генотипом фактора *FV1691 G/A* і ризиком ЗНВ (ВШ = 2,02; ДІ: 1,60-2,55) на основі 33 досліджень випадок-контроль [5]. За даними мета-аналізу Eslami et al., 2020, результатами 26-ти досліджень у Європейських країнах виявлено значну позитивну асоціацію між мутацією *FVL 1691G/A* і ризиком ЗНВ [11].

У результаті проведених досліджень у групі жінок із ЗНВ виявлено вірогідно вищу частоту мінорної алелі *4G* локусу *5G/4G* гена *PAI-1* та з'ясовано, що у випадку його наявності у генотипі жінки ризик ЗВ зростає майже у 2 рази (ВШ = 1,90; ДІ: 1.13-3.14, P=0,015). Ген *PAI-1* кодує білок – ендотеліальний інгібітор активатора плазміногену 1 типу (*PAI-1*), що належить до сімейства серпінів і є центральним компонентом фібринолітичної системи. В експериментах *in vitro* встановлено, що *4G* алель продукує у шість разів більше mRNA, ніж *5G* алель, при цьому рівень *PAI-1* у носіїв *4G/4G* генотипу є вищим приблизно на 25 % [12]. Численні дослідження та проведені мета-аналізи показали високу частоту гомозиготного генотипу *4G/4G* гена *PAI-1* та позитивну асоціацію із ЗНВ. За даними мета-аналізу Li M. et. al, наявність алеля *PAI-1 4G* у гетеро- чи гомозиготному стані, вірогідно, збільшує ризик ЗНВ у європейських популяціях (ВШ = 2,23; ДІ 1,44–3,46; P=0.0003) [13].

За результатами нашої роботи встановлено, що наявність у жінки генотипу *677TT* гена *MTHFR* збільшує ризик ЗНВ у 3 рази, а алелі *677T* – у 2 рази. Ген *MTHFR* кодує фермент метилентетрагідрофолатредуктазу (*MTHFR*) – один із ключових ферментів фолатного циклу, – який бере участь у реметилуванні гомоцистеїну до метіоніну. Однонуклеотидна заміна *677C→T* в гені *MTHFR* веде до утворення термолабільного варіанта білка із зниженою активністю приблизно на 70 і 40 % у гомозигот і гетерозигот відповідно, що призводить до підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі і зниження метилування ДНК [14]. За даними досліджень встановлено, що наявність у жінки генотипу *677TT* гена *MTHFR* може підвищувати ризик ЗНВ в 4–10 разів [15]. Учені вважають, що гомоцистеїн має цитотоксичний і тромбогенний ефект, що веде до ендотеліальної дисфункції на ранніх стадіях розвитку ембріона. Біологічні процеси підтримки вагітності опосередковуються експе-

сією ряду генів, які пов'язані з медіаторами запалення, регуляторами плацентарної функції, рецепторами статевих гормонів і тромбогенними факторами в тому числі.

Висновки

1. Встановлено, що ризик виникнення спорадичних репродуктивних втрат зростає у 4 рази за наявності генотипу 455GA та у 2 рази за наявності алелі 455A поліморфного локусу *FGB* 455G/A, а за наявності Лейденської мутації *FV* 1691G/A у 5 разів.

2. Ризик регулярних репродуктивних втрат зростає у 2 рази за наявності кожного з

алелей: 455A гена *FGB*, 4G гена *PAI-1* та 677T гена *MTHFR*. За наявності у жінки генотипу 677TT гена *MTHFR* ризик звиклого викидня зростає у 3 рази. Лейденська мутація 1691A гена *FV* призводить до 4-кратного зростання ризику регулярних репродуктивних втрат.

3. Генетичні чинники спадкових тромбофілій алелі 455A гена *FGB*, 1691A гена *FV*, 4G гена *PAI-1* та 677T гена *MTHFR* є алелями ризику репродуктивних втрат як спорадичних, так і (в більшій мірі) регулярних і повинні бути враховані під час розробки патогенетично обґрунтованих заходів профілактики репродуктивних втрат.

References

1. Hachem H. El., Crepaux V., May-Panloup P. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int. J. Womens Health*. 2017. Vol. 9. P. 331–334.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 1103–1111.
3. Hardy K., Hardy P.J., Jacobs P.A., Lewallen K., Hassold T.J. Temporal changes in chromosome abnormalities in human spontaneous abortions: results of 40 years of analysis. *Am. J. Med. Genet.* 2016. Vol. 170. P. 2671–2680.
4. Shahine L.K., Marshall L., Lamb J.D., Hickok L.R. Higher rates of aneuploidy in blastocysts and higher risk of no embryo transfer in recurrent pregnancy loss patients with diminished ovarian reserve undergoing *in vitro* fertilization. *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 106. P. 1124–1128.
5. Bradley L.A., Palomaki G.R., Bienstock J., Varga E., Scott J.A. Can factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes: Results from a targeted evidence-based review. *Ge-net. Med.* 2012. Vol. 14 (1). P. 39–50.
6. Ticconi C., Mancinelli F., Gravina P., Federici G., Piccione E., Bernardini S. Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage. *Gynecol. Obstet. Investig.* 2011. Vol. 71 (3). P. 198–201.
7. Torabi R., Zarei S., Zeraati H., Zarnani A.H., Akhondi M.M., Hadavi R., Shiraz E., Jeddi-Tehrani M. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased the risk of recurrent pregnancy loss. *J. Reprod. Infertil.* 2012. Vol. 13 (2). P. 89–94.
8. Pereza N. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertility and Sterility.* 2017. Vol. 107 (1). P. 150–159.
9. Jeddi-Tehrani M., Torabi R., Zarnani A.H., Mohammadzadeh A., Arefi S., Zeraati H., Akhondi M., Chamani-Tabriz L., Idali F., Emami Sh., Zarei S. Analysis of plasminogen activator inhibitor-1, integrin beta3, beta fibrinogen, and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in Iranian women with recurrent pregnancy loss. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011. Vol. 66 (2). P. 149–156.
10. Sergi C., Al Jishi T., Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. *Archives Gynecology and Obstetrics.* 2015. Vol. 1 (3). P. 671–679.
11. Eslami M.M., Khalili M., Soufizomorrod M., Abroun S., Razi B. Factor V Leiden 1691G > A mutation and the risk of recurrent pregnancy loss (RPL): systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Journal.* 2020. Vol. 18 (11). P. 11–16.
12. Burzotta F., Iacoviello L., Di Castelnuovo A., Zamparelli R., D'Orazio A., Amore C., Schiavello R., Donati M.B., Maseri A., Possati G. 4G/5G PAI-1 promoter polymorphism and acute - phase levels of PAI-1 following coronary by pass surgery: a prospective study. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2003. Vol. 16. P. 149–154.
13. Li X., Liu Y., Zhang R., Tan J., Chen L., Liu Y. Metaanalysis of the association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss. *Medical science monitor.* 2015. Vol. 21. P. 1051–1056.
14. Friso S., Choi S., Girelli D., Mason J.B., Dolnikowski G.G., Bagley P.J., Olivieri O., Jacques P.F., Rosenberg I.H., Corrocher R., Seihub J. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. P. 5606–5611.
15. Choi Y., Kim J.O., Shim S.H., Lee Y., Kim J.H., Jeon Y.J., Ko J.J., Lee W.S., Kim K. Genetic Variation of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Thymidylate Synthase (TS) Genes Is Associated with Idiopathic Recurrent Implantation Failure. *PLOS One.* 2016. Vol. 11 (8). e0160884.

CHORNA L.B.¹, MAKUKH H.V.¹, ZASTAVNA D.V.¹, ZAGANYACH Ya.Yu.¹, KOLODIY O.I.², KOVTUN O.V.³

¹ SI "Institute of Hereditary Pathology NAMS of Ukraine",

Ukraine, 79008, Lviv, M. Lysenko str., 31 a, e-mail: chorna_l@ukr.net

² KNP "3rd city clinical hospital of Lviv", Women's consultation,

Ukraine, 79007, Lviv, Rapoport str., 6

³ Ivan Franko National University of Lviv,

Ukraine, 79000, Lviv, Universytets'ka str., 1, e-mail: kovtun.ksenia1@gmail.com

ASSOCIATION OF INHERITED THROMBOPHILIA GENE POLYMORPHISM WITH SPORADIC AND RECURRENT MISCARRIAGES

Aim. Despite numerous scientific studies of possible causes of miscarriage, their etiology remains unclear in approximately 50% of cases. Investigate the prevalence of thrombophilia associated gene polymorphism *FGB* 455G/A, *FII* 20210 G/A, *FV* 1691G/A, *ITGA2* 807C/T, *PAI-1* 5G/4G and *MTHFR* 677C/T in women with sporadic and recurrent miscarriages. **Methods.** Group I included 35 women with sporadic miscarriage (SM), group II consisted of 57 women with recurrent miscarriage (RM) and 55 women of control group. Genetic testing was performed by PCR-RFLP.

Results. In group I of women with SM the 455GA genotype of the *FGB* gene was more common and its presence in the genotype increases the risk of SM by 4 times and the presence of the 455A allele by 2 times. The Leiden mutation increases the risk of SM by 5 times. In II group of women with RM, the frequency of the 455 AA genotype of the *FGB* gene was more prevalent and the risk of RM was increased 2.5 times. It is shown that the risk of RM increases 4 times in the presence of the Leiden mutation. The 4G allele of the *PAI-1* 5G/4G polymorphism leads to a 2-fold increase in the risk of RM, and the presence of the 677TT genotype of the *MTHFR* gene increases the risk of RM by 3 times.

Conclusions. Genetic factors of inherited thrombophilia alleles 455A of the *FGB* gene, 1691A of the *FV* gene, 4G of the *PAI-1* gene and 677T of the *MTHFR* gene are alleles of significant risk of reproductive losses both sporadic and, to a greater extent, recurrent.

Keywords: sporadic miscarriage, recurrent miscarriage, inherited thrombophilia, genetic polymorphism.