ОГЛЯДИ

УДК 618.39+591.151+577.175.632

О.С. Кривопустов, В.Є. Досенко

Алельний поліморфізм гена рецептора прогестерону та його значення при невиношуванні вагітності

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ. E-mail: kryvopustov@gmail.com

В огляді подано сучасне уявлення про прогестерон і його роль у забезпеченні репродуктивної функції жінки, описано будову та функціональне призначення прогестеронового рецептора. Наголошується значення невиношування вагітності та вже відомі причини виникнення зазначеного стану. Показано вплив алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону при невиношуванні вагітності.
Ключові слова: прогестерон; прогестероновий рецептор; поліморфізм; невиношування; самовільний аборт; передчасні пологи.

ВСТУП

Прогестерон відіграє важливу роль у забезпеченні репродуктивної функції жінки, регуляції менструального циклу, імплантації зиготи, розвитку матки, забезпеченні маткового спокою протягом вагітності та попередженні передчасного дозрівання шийки матки [1-4]. Це 21-вуглецевий стероїдний гормон, який виробляється тека-клітинами в лютеїнізованій гранульозі (клітинах жовтого тіла під час лютеїнової фази менструального циклу) та синцитіотрофобласті плаценти під час вагітності. Тека-клітини та жовте тіло продукують менше ніж 1 мг прогестерону за добу [5]. Він транспортується в крові за допомогою транскортину - основного транспортного білка для глюкокортикоїдів і прогестинів у крові, та альбуміну. Це призводить до того, що лише 2 % прогестерону знаходяться у вільній, незв'язаній формі. Як відомо, саме вільна форма біологічно активна, що і забезпечує вплив цього гормону на тканини-мішені [3,6]. Період напіврозпаду прогестерону – 90-105 хв, продуктом його розпаду є прегнандіол, котрий утворюється в печінці. Концентрація прогестерону в плазмі зазвичай менше 1,5 нг/мл протягом фолікулярної фази менструального циклу, а протягом лютеїнової фази – 12-16 нг/мл [7]. Вміст прогестерону в крові вагітної жінки зростає з розвитком вагітності від 3,0 – 148,0 нг/мл у першому триместрі до 28,0 – 242,6 нг/мл в третьому триместрі.

Прогестерон за своїм фізіологічним впливом індукує овуляцію, сприяє імплантації та підтриманню розвитку вагітності на всіх термінах; в молочній залозі забезпечує лобулярно-альвеолярний розвиток для підготовки до секреції молока [2, 6]; в головному мозку сприяє нейроповедінковому вираженню, пов'язаному з сексуальною чутливістю та гальмуванням ЦНС [8], впливає на кісткову тканину, запобігаючи втраті кісткової маси [9].

Переважна частина ефектів прогестерону в організмі опосередковується його рецепторами, саме від їх кількості та афінності залежить дія цього стероїдного гормону [10]. Ці рецептори кодуються геном рецептора

© О.С. Кривопустов, В.Є. Досенко

прогестерону (PGR), який знаходиться на хромосомі 11q22-23 і складається з 8 екзонів [11]. Рецептор прогестерону, також відомий як NR3C3 (ядерний рецептор підтипу 3, групи С, варіант 3) існує в 2 різних ізоформах: PR-A та PR-B. Вони різняться між собою наявністю на N-кінці PR-B фрагмента з 164 амінокислотних залишків, відсутнього в PR-A. Для підготовки до вагітності та її підтримки прогестероном необхідний PR-A, а для розвитку молочної залози – PR-B. [12, 13, 14, 15]

На першиму етапі прогестерон взаємодіє зі своїм рецептором, який димеризується та розпізнає в ДНК таку послідовність: 7RGNACANRNTGTNCY+7, що складається з гексамерних половинних сайтів, розділених нуклеотидами NRN [16]. Далі йде активація транскрипції відповідних чутливих генів. У результаті на третьому етапі утворюється мРНК, яка транспортується в цитоплазму до рибосом для продукції специфічних протеїнів. Дослідження показують, що механізми проведення сигналів прогестерону множинні, тканниноспецифічні та включають широкий спектр регуляторних білків і низькомолекулярних посередників [17]. Корегулятори, тобто коактиватори і корепресори ядерних рецепторів, являють собою велику групу білків з різним механізмом впливу [18]. Вважається, що специфічність гормональної дії формується значною мірою саме на рівні корегуляторів [19].

Крім того, прогестерон взаємодіє і з іншими клітинами, наприклад, імунної системи. Відомо, що за наявності достатньої його кількості лімфоцити продукують прогестероніндукований блокувальний фактор (PIBF), а його ефекти залучають як клітинні, так і гуморальні імунні механізми. PIBF є медіаторним білком 34-кДа, який впливає на баланс цитокінів, що виробляються Т-хелперами 1-го і 2-го типу. Відбувається перехід від абортогенного домінування цитокінів, які продукуються Th1 до переважання цитокінів, які продукуються Th2 [20]. Таким чином, достатня концентрація цього стероїдного гормону перешкоджає відторгненню зародка. PIBF підвищується зі збільшенням терміну гестації та різко знижується після закінчення 40 тиж при нормальному перебігу вагітності, а при загрозі викидня і передчасних пологах відзначається більш низький вміст PIBF. Зараз вивчаються питання патогенетичних механізмів продукції прогестероніндукованого блокувального фактора, генетичної схильності до його експресії.

Крім ефектів прогестерону, які повільно розвиваються, можуть розвиватися і швидкі відповіді клітин. На плазматичній мембрані багатьох типів клітин виявлені білки, які специфічно зв'язують зазначений гормон і можуть бути його рецепторами [21-24]. Нестача секреції прогестерону під час вагітності може спричинити загрозу переривання вагітності, самовільний викидень, загрозу передчасних пологів, передчасні пологи [2, 6].

Невиношування вагітності нині є однією з головних проблем в акушерстві. Цей термін об'єднує велику кількість різних нозологічних форм, починаючи від самовільного перериванням вагітності на її початку до передчастих пологів у терміні гестації 36 тиж і 6 діб [25]. За прийнятою в Україні класифікацією, якщо зазначений стан виникає 2 або більше раз, то таке невиношування вважається звичним [26, 27]. Звичне невиношування в усьому світі залишається актуальним, адже зазначена проблема зачіпає 1–3 % пар, які хочуть мати дітей [28].

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, велика нозологічна група невиношування вагітності поділяється на самовільний аборт – переривання вагітності в перші 22 тиж. Виділяють ранній самовільний аборт до 11 тиж та 6 діб та пізній самовільний аборт від 12 до 21 тиж та 6 діб. Після зазначеного терміну переривання вагітності до терміну 36 тиж та 6 діб вважається передчасними пологами.

Відомо, що ця патологія має мультифакторну етіологію [34], тобто зазначе-

ний патологічний стан може виникнути в результаті комплексного впливу різноманітних негативних зовнішніх і внутрішніх факторів [35, 36]. До відомих чинників ризику виникнення невиношування треба віднести генетичні фактори як з боку плоду, так і з материнського боку, нейроендокринні, імунологічні, інфекційні впливи, аномалії розвитку статевих органів і порушення системи згортання крові, стани, пов'язані з різноманітною акушерською патологією [27, 29, 32, 33]. Проте приблизно у 50 % подружніх пар, які страждають від звичного невиношування, жодного з зазначених факторів не вдається знайти, саме таке невиношування називають ідіопатичним [31].

Найважливішими серед усіх чинників є генетична неповноцінність з боку ембріона, адже хромосомні аномалії, наприклад, генні мутації (зміни структури генів внаслідок замін, делецій, інсерцій нуклеотидів у ланцюжку ДНК), хромосомні мутації (порушення структури хромосом внаслідок транслокацій, делецій, дуплікацій, інверсій), геномні мутації (зміни числа хромосом) найчастіше призводять до невиношування вагітності [27,29]. Саме через відсутність можливості впливати та коригувати ці процеси, відповідно до чинних протоколів в Україні та в світі, збереження вагітності до 8 тиж не рекомендується та відбувається тільки за наполяганням вагітної, адже цілком природнім процесом є відторгнення ембріона з генетичною патологією [30].

Генетичні чинники з боку матері мають менший вплив на виношування вагітності порівняно з факторами з боку плода, але з розвитком фармакогенетики їх вивчення є одним з найперспективніших.

Дослідження поліморфізму генів, що мають вплив на різні соматичні захворювання, протягом останнього десятиріччя значно покращили прогнозування та лікування різноманітної патології. В акушерстві набуло поширення вивчення таких поліморфізмів, як генів 2-ї фази детоксикації (GSTM1, GSTT1, GSTP1), генів, що відповідають за обмін гомоцистеїну (MTHFR, MTRR), генів головного комплексу гістосумісності (DQA1, DQB1), генів, які регулюють тиск крові (ACE, NOS3) [27, 43-46]. Проте питання дослідження поліморфізму генів, у тому числі гена рецептора прогестерону (PGR) в контексті патології, пов'язаної з вагітністю, залишається недостатньо вивченим.

Як відомо, поліморфізмом називається одночасне існування в популяції декількох алельних варіантів одного гена. Національний центр біотехнологічної інформації (NCBI USA) визначає однонуклеотидний поліморфізм (від англ. single nucleotide polymorphism, SNP) як заміну в послідовності ДНК. Він є одним з найбільш представлених в геномі людини [38]. Однонуклеотидні поліморфізми можуть бути бі-, три-, і тетраалельними. Однак у людини три- і тетраалельні поліморфізми настільки рідкісні, що можна вважати, що взагалі не зустрічаються, тому під однонуклеотидними поліморфізмами часто розуміють бі-алельні [39]. SNP зміна відбувається коли один нуклеотид, такий як А, замінює один з трьох інших С, G, або Т, що приводить до заміни комплементарної основи [40].

Функціональні характеристики білків можуть сильно змінюватися від практично нейтрального ефекту генетичного поліморфізму до повного порушення функції відповідного білкового продукту. На молекулярному рівні функціональні поліморфізми впливають на людський фенотип втручанням на обох рівнях механізму синтезу білка: некодуючі поліморфізми руйнують сайти зв'язування транскрипційних факторів, сайти сплайсингу і інші функціонально важливі сайти на транскрипционному рівні, в той час як кодуючі поліморфізми можуть бути причиною амінокислотної заміни та зміни функціональних або структурних властивостей білка, що транслюється [41].

За даними досліджень геноміки однонуклеотидні заміни в смислових ділянках гена

в більшості випадків впливають на експресію, тим самим змінюючи такі характеристики білка, як третинну структуру, стабільність зв'язування з субстратом і проміжними метаболітами, посттрансляційну модифікацію [42].

Поліморфізм може спричиняти порушення експресії певних генів, змінювати перебіг біохімічних процесів в організмі матері і сприяти патологічному перебігу гестаційного процесу.

За даними Національного центру біотехнологічної інформації (National Center for Biotechnology Information) на 2015 р. описано 2191 поліморфізмів PGR у людини, проте за останні роки проведено незначну кількість досліджень, які висвітлюють роль SNPs-гена рецептора прогестерону в формуванні схильності до розвитку різноманітної патології вагітних та ефективності лікування зазначеної патології [47].

Згідно з аналізом світової комплексної бази даних про генетичні асоціації та епідеміологію геному людини HuGE Navigator, проведено 2 повногеномних пошуків асоціацій (GWAS - genome-wide association study), спрямованих на виявлення зв'язів між SNPs і розвитком звичного ідіопатичного невиношування.

В першому дослідженні Li Wang та співавт. [48], визначили генетичні локуси, які можуть бути чутливими до виникнення звичного ідіопатичного невиношування у китайській популяції. У ньому взяли участь 44 пацієнти з цією патологією під час першого триместру вагітності та 44 здорові жінки (контроль). Дослідження проведено за типом «випадок–контроль», повногеномний пошук асоціацій (GWAS) та було проаналізовано 430 поліморфних мікросателітних маркерів. Знайдені 3 локуси, 6q27, 9q33.1, і Xp22.11, які значною мірою пов'язані з досліджуваною патологією.

Другий пошук, опублікований Kolte та співавт. [28], був спрямований на визначення генетичних локусів, чутливих до виникнення звичного ідіопатичного невиношування у сім'ях, де вже були такі випадки. Дослідження складалося з 2 частин. В епідеміологічній частині представлено інформацію про частоту викиднів серед 268 сибсів 244 пацієнток (пробандів, матерів досліджуваних сибсів), які мали ідіопатичне звичне невиношування в анамнезі. Генетична частина представлена даними повногеномного пошуку асоціацій (GWAS) у 38 сибсів, які мали ідіопатичне звичне невиношування. Всі пацієнти-пробанди, включені в обстеження, мали 3 або більше викиднів, а сибси - 2 або більше викиднів. Автори вважають, що сибси хворі на ідіопатичне звичне невиношування проявляють більш високу частоту викиднів, ніж у контрольній групі незалежно від віку на момент вагітності. Вони визначили хромосомні ділянки за допомогою LOD–рахунків (від англ. logarithm of the odds score) в діапазоні між 2,5 і 3,0 в підгрупах постраждалих сибсів. Максимальні LOD-бали були визначені в чотирьох випадках: для rs10514716 (3p14.2) при аналізі тільки сибсів; для rs10511668 (9p22.1) і rs341048 (11q13.4), коли тільки аналізували сім'ї, де пробанди мали 4 або більше викиднів, та rs10485275 (6q16.3) при аналізі тільки одного сибса з кожної родини. Жодних мутацій не було визначено. Отримані результати свідчать, що пацієнти (пробанди), які мали в анамнезі досліджувану патологію та їх сибси мають фактори, які збільшують ризик виникнення викидня. Автори визначили регіони на хромосомах 3, 6, 9 та 11, які впливають на виникнення звичного невиношування.

Отже, в першому та другому GWAS визначили, що певні локуси на 6-й та 9-й хромосомах впливають на виникнення звичного ідіопатичного невиношування. В першому пошуку визначено вплив на розвиток досліджуваної патології локусів 22-ї хромосоми, а в другому – 3-ї та 11-ї.

У мета-аналіз, проведений в 2011 р. Mei-Tsz Su та співавт. [49], залучено 6 досліджень з приводу поліморфізму гена рецептора прогестерону. Сумарно було здійснено

вивчення генетичного матеріалу від 741 жінки в основних групах та у 734 осіб у групах контролю. Визначено зв'язок між поліморфізмом гена рецептора прогестерону та звичним невиношуванням вагітності у 2 дослідженнях, а саме Schweikert [50] та Su MT [51]. Інші 4 дослідження не виявили зв'язку поміж поліморфізмом гена рецептора прогестерону та звичним невиношуванням вагітності [52].

Mei-Tsz Su та співавт. [53] показали зв'язок між поліморфізмом гена рецептора прогестерону та звичним ідіопатичним невиношуванням вагітності. В цьому дослідженні взяли участь 300 жінок, 121 пацієнток у основній групі та 179 осіб групи контролю. Проведено генотипування 8 SNPs PGR. Усі пройшли комплексне обстеження, яке включало детальний збір анамнезу, клінічне обстеження, трансвагінальне ультразвукове дослідження, гістеросальпінгографію, глюкозотолерантний тест, визначення функції щитоподібної залози (Т3, Т4, ТТГ), факторів тромбофілії (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт, антитромбін III, протеїн S, протеїн C) та ендокринологічний профіль на 3-ю добу менструального циклу (фолікулостимулювальний гормон, лютеїнізуючий гормон, пролактин і тестостерон). В контрольну групу увійшли жінки, які не мали самовільного аборту в анамнезі та будь-яких інших ускладнень перебігу вагітності. Визначено, що частота поліморфізму PGR rs1042838 достовірно значно вище у жінок з випадками ідіопатичного звичного невиношуванно порівняно з контрольною групою (P=0,006). Гаплотип C-C, який наявний в rs590688C>G та rs11224592T>C, асоціювався зі зменшенням ризику виникнення звичного невиношування вагітності (P=0,004).

Nicole та співавт. [54] показали роль поліморфізму гена рецептора прогестерону в визначенні ризику виникнення передчасних пологів. Забір ДНК проводили у матері та/або батька новонародженого. Досліджували 7 SNP PGR у 415 родинах. Оцінено роль генетичної варіації, яку вивчали для відбору жінок з високим та низьким ризиком розвитку передчасних пологів порівнянно з популяційним ризиком. Загалом забір генетичного матеріалу був здійснений у 440 передчасно народжених дітей в терміні гестації від 22 до 36 тиж та одного або обох батьків. Усі передчасно новонароджені діти були розподілені за гестаційним віком на 3 підгрупи, 1-шу склали діти в терміні від 22 до 27 тиж, 2-гу від 28 до 33 тиж та в 3-ю увійшли діти в терміні від 34 до 36 тиж. Одноплідна вагітність спостерігалась у 312 жінок з SNP's rs1942836 та rs1893505, які превалювали у 2-й підгрупі (P <0,01). Було визначено зв'язок між передчасними пологами та наявністю поліморфізму гена рецептора прогестерону rs653752 (P = 0,007), rs503362 (P = 0,008) та rs4754732 (P = 0,03) в групі з одноплідною вагітністю. SNPs rs653752 (P = 0,04), rs503362 (P = 0,03) превалювали у 2-й підгрупі. SNP rs1942836 (P = 0,04) значно превалював саме у 3-й підгрупі. При аналізі ДНК плодів у групі з одноплідною вагітністю, а саме в 2-й підгрупі переважали SNPs rs1942836 та rs1893505 (P<0,01). Лише SNP rs1942836 (P < 0,01) відзначався у новонароджених при аналізі усіх підгруп разом. В групі вагітних двійнею SNP rs1942836 відзначався у плодів в 2-й підгрупі [54].

Питання використання знань про поліморфізм гена рецептора прогестерону для фармакотерапії є одним з найперспективніших. Tracy та співавт. [55] визначали, чи існують відмінності у результатах застосування 17-α-гідроксипрогестерону капроату для попередження повторних передчасних пологів в залежності від поліморфізму гена рецептора прогестерону. Проведено вторинний порівняльний аналіз між 17-α-гідроксипрогестерону капроатом та плацебо. Досліджували 20 SNPs PGR. Для оцінки зв'язку між поліморфізмом гена рецептора прогестерону та результатами застосування лікарського засобу було використано багато-

вимірний логістичний регресійний аналіз. Обстежено 380 жінок. З них 253 (66,6%) отримували 17-α-гідроксипрогестерону капроат та 127 (33,4%) отримували плацебо. Показано зв'язок між результатами лікуванням та генотипом жінок афро-американського походження при пологах менше 37 тиж гестації для rs471767 та rs578029, у жінок латиноамериканок та європоїдної раси при пологах менше 37 тиж гестації для rs500760 та при пологах менше 32 тиж для rs578029, rs503362 та rs666553. Зазначено, що ефективність при використанні 17-α-гідроксипрогестерону капроату для попередження повторних передчасних пологів може залежити від поліморфізму гена рецептора прогестерону.

Таким чином, можна виділити такі варіанти алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону, пов'язаного зі звичним ідіопатичним невиношуванням, а саме rs1042838, rs10895068, rs590688, rs11224592. Мінімум у двох дослідженнях був підтверджений вплив саме rs1042838 та rs590688 у розвитку звичного невиношування, проте лише rs10895068 знаходиться в кодуючій частині ДНК, інші є інтронного типу.

GWAS-дослідження не виявили поліморфізмів гена рецептора прогестерону, достовірно пов'язаного зі звичним ідіопатичним невиношуванням, але акцентували увагу на 11-й хромосомі, де знаходиться згаданий ген.

При аналізі варіантів алельного поліморфізму, пов'язаного з розвитком передчасних пологів, можна виділити поліморфізми гена рецептора прогестерону rs471767 та rs500760, як такі, чий вплив у розвитку цієї патології був підтверджений у двох або більше дослідженнях. Обидва SNP знаходяться в кодуючих ділянках ДНК. Інші види алельного поліморфізму гена рецептора прогестерона, які, за даними наукових праць, також пов'язані з виникненням передчасних пологів, а саме, rs1942836, rs653752, rs503362, rs4754732, rs653752, rs1893505, rs578029, rs503362, rs666553 знаходяться в некодуючих ділянках ДНК

Нині, механізми впливу різних за своїм місцезнаходженням в ДНК поліморфізмів гена рецептора прогестерону на розвиток цієї чи іншої патології залишається відкритим через недостатнє вивчення, адже некодуючі функціональні поліморфізми можуть руйнувати сайти зв'язування транскрипційних факторів, сайти сплайсингу, а кодуючі поліморфізми можуть ставати причиною амінокислотної заміни та зміни функціональних або структурних властивостей білка, що транслюється, проте не визначено, яким чином саме той чи інший поліморфізм впливає на рецепторну відповідь до прогестерону.

Таким чином, актуальність висвітленого питання важко переоцінити, адже щорічно у світі народжується близько 13 млн. недоношених дітей, а 60-70 % випадків ранньої неонатальної смертності припадає саме на частку недоношених дітей. Важливим є і те, що мертвонародження при передчасних пологах відбуваються у 8–13 разів частіше [56, 57]. Також проблема ранніх викиднів протягом багатьох років залишається актуальною, оскільки є найбільш частим ускладненням вагітності і не має тенденції до зниження. Відповідно до сучасних уявлень, частота самовільного переривання вагітності становить 20–25 %, причому до 80 % гестаційних втрат припадає на перший триместр [58]. В Україні жінки з діагнозом «загроза самовільного аборту» складають більше ніж 50 % серед усіх пацієнток гінекологічних стаціонарів. Це свідчить про те, що зазначена проблема має велике медико-соціальне значення, адже завершенням загрози самовільного аборту можуть бути не лише перехід до власне викидню, що відноситься до репродуктивних втрат, а й спричинення збільшенню ризику розвитку плацентарної дисфункції, хронічної гіпоксії плоду та неврологічних порушень у новонароджених [59]. Визначено велику кількість причин та запропоновано багато

різноманітних підходів, спрямованих на боротьбу з цим явищем, але остаточне розв'язання проблеми ускладнюється, на нашу думку, через недостатнє використання можливостей сучасної генетики. Особливу важливість набувають розробки нових високотехнологічних діагностичних підходів, одержання генетичних паспортів репродуктивного здоров'я подружніх пар.

Отже, роль поліморфізму гена рецептора прогестерону в розвитку, перебігу та лікуванні невиношування вагітності суттєва. Від наявності того чи іншого поліморфізму може залежити вірогідність виникнення загрози самовільного аборту, переривання вагітності самовільним абортом, наявності у жінки звичного невиношування, виникнення загрози передчасних пологів в різні терміни гестації або ж завершення вагітності передчасними пологами. Саме тому вивчення клінічного значення поліморфізму гена рецептора прогестерону має бути предметом подальшого наукового пошуку.

А.С. Кривопустов, В.Е. Досенко

АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНА И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

В обзоре представлены современные данные о прогестероне и его роли в обеспечении репродуктивной функции женщины, описано строение и функциональное назначение прогестеронового рецептора. Отмечается значение невынашивания беременности и уже известные причины возникновения указанного состояния. Показано влияние аллельного полиморфизма гена рецептора прогестерона при невынашивании беременности.
Ключевые слова: прогестерон; прогестероновый рецептор; полиморфизм; невынашивание; самопроизволный аборт; преждевременные роды.

Kryvopustov O.S., Dosenko V.E.

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN HUMAN PROGESTERONE RECEPTOR GENE AND ITS VALUE IN MISCARRIAGE OR PRETERM DELIVERY

This article presents the current understanding of progesterone and its role in female reproductive function, described the structure and functionality of the progesterone receptor. The attention is focused on the meaning of the terms miscarriage and preterm delivery. Was described the today known causes of the miscarriage and preterm delivery, shown the value of single nucleotide polymorphisms of the progesterone receptor in miscarriage and preterm delivery by the analysis of publications in recent years in order to find connections between different polymorphisms of the progesterone receptor gene and a spontaneous abortion, premature labor, recurrent miscarriage and its impact on progesterone therapy.
Key words: progesteron; progesteron receptor polimorphism; miscarrige; spontaneous abortion; premature birth.

O.O.Bogomoletz National Medical University;

O.O.Bogomoletz Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

REFERENCES

1. C. Clark, Sutherland R. Progestin regulation of cellular proliferation. Endocrine. 1990;11: 266–301.
2. Al-Asmakh M. Reproductive functions of progesterone. Middle East Fertility Society Journal. 2007;(12)3: 197–201.
3. Peltier M. Effect of progesterone on proinflammatory cytokine production by monocytes stimulated with pathogens associated with preterm birth. Am J Reprod Immunol. 2008;4: 346–53.
4. Manukhin I. Gynecological endocrinology. Moscow. GEOTAR Media. 2013: 272 [Russian].
5. Pfeifer S. Progestins In: Reproductive Endocrinology, surgery and technology. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996: 503.
6. Graham J. Physiological Action of Progesterone in Target Tissues. Endocrine. 1997;18: 502–19.
7. Laycock J. Essential endocrinology. Oxford: University press. 1996: 524.
8. Genazzani A. Progesterone, progestagens and the central nervous system. Hum Reprod. 2000;15: 14–27.
9. Balasch J. Sex steroids and bone: current perspectives. Hum reprod. 2003;9: 207–22.
10. Romano A. The progins polymorphism of the human progesterone receptor diminishes the response to progesterone . J Mol Endocrinol. 2007;38: 331–50.
11. Guoyang L. Single nucleotide polymorphisms in the human progesterone receptor gene and spontaneous preterm birth. Reprod Sci. 2008;15: 147–55.
12. Flototto T. Molecular mechanism of estrogen receptor (ER)alpha-specific, estradiol-dependent expression of the progesterone receptor (PR) B-isoform. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004;88: 131–42.
13. Petz L. Differential regulation of the human progesterone receptor gene through an estrogen response element half site and Sp1 sites. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004;88: 113–22.
14. Madsen G. Prostaglandins differentially modulate

progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89: 1010–13.
15. Cui X. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. J Clin Oncol. 2005:23: 7721–35.
16. Lieberman B. The constitution of a progesterone response element. Mol Endocrinol. 1993;7: 515–27.
17. Smirnov A. Progesterone molecular biology. Rus. Chemical. J. 2005;1: 64-74. [Russian]
18. Li X. Unfolding the action of progesterone receptors. J Biol Chem. 2003;278: 39261–64.
19. Nordeen S. Extreme position dependence of a canonical hormone response element. 1998;12: 891–98.
20. Raghupathy R. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. J Reprod Immunol. 2009;80: 91–9.
21. Bramley T. Non-genomic progesterone receptors in the mammalian ovary: some unresolved issues. Reproduction. 2003;125: 3–15.
22. Shah C. Progesterone receptors on human spermatozoa. Indian J Exp Biol. 2003;41:773–80.
23. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. Psychoneuroendocrinology. 2003;28: 139–68.
24. Sutter-Dub M. Rapid non-genomic and genomic responses to progestogens, estrogens, and glucocorticoids in the endocrine pancreatic B cell, the adipocyte and other cell types. Steroids. 2002;67: 77–93.
25. Likhachev V. Practical obstetrics with urgent conditions: Handbook for doctors Moscow. MIA. 2010: 720 [Russian].
26. Sidelnikova V. Habitual pregnancy loss. Moscow. Triad-X. 2002; 304 [Russian].
27. Likhachev V. Practical gynecology with urgent conditions: Handbook for doctors. Moscow. MIA. 2013; 840 [Russian].
28. Kolte A. A genome-wide scan in affected sibling pairs with idiopathic recurrent miscarriage suggests genetic linkage. Molecular Human Reproduction. 2011;17: 379–85.
29. Baek K. Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms. Trends Mol Med. 2007;13: 310–17.
30. The order of Ministry of Health of Ukraine from 03.11.2008 № 624. Ministry of Health of Ukraine. 2008;30 [Ukrainian].
31. Christiansen O. Idiopathic recurrent spontaneous abortion. Evidence of a familial predisposition. Acta Obstet Gynecol Scand. 1990;l69: 597–601.
32. Coulam C. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: analysis of results from clinical trials. Am J Reprod Immunol. 1996;35:352–59.
33. Rey E. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet. 2003:361: 901–8.
34. Christiansen O. Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications. Gynecol Obstet Invest. 2008;66: 257–67.
35. Adamian L. Genetic aspects of gynecological diseases. Moscow. Medicine. 1998; 216 [Russian].
36. Veropotvelyan N. Role of genetic factors in the origin of reproductive disorders undifferentiated origin. First union congress of med. geneticists: abstracts. Alma-Ata. 1990;76 [Russian].
37. Daher N. Shulzhenko, A. Morgun. Associations between cytokine gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss. J Reprod Immunol. 2003;58: 69–77.
38. H. Donis-Keller, P. Green, C. Helms. A genetic linkage map of the human genome. Cell. 1987;51: 319–37.
39. Brookes A. The essence of SNPs. Gene. 1999;234: 177–86.
40. Hall D. A Single Nucleotide Polymorphism is a change of a nucleotide at a single base-pair location on DNA. 2007.
41. Trubnikova E. A single nucleotide polymorphism in the human genome - important to molecular genetic studies in genetics. Proceedings of the IV Conference «Vedaatechnologie: krok do budoucnosti-2008». Praha. Publishing House "Education and Science». 2008;104 [Russian].
42. Vogel F., Motulsky A. Human Genetics. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo. 1986; 378.
43. Christiansen O. HLA class II alleles confer susceptibility to recurrent fetal losses in Danish women. Tissue Antigens. 1994;44: 225–33.
44. Christiansen O., Riisom K., Lauritsen J. Association of maternal HLA haplotypes with recurrent spontaneous abortions. Tissue Antigens. 1989;34: 190–99.
45. Kolte A., Steffensen R., Nielsen H. Study of the structure and impact of human leukocyte antigen (HLA)-G-A, HLA-G-B, and HLA-G-DRB1 haplotypes in families with recurrent miscarriage. Hum Immunol. 2010;71:482–88.
46. Bespalov O. Genetic risk factors for miscarriage: the dissertation. St. Petersburg. 2009;40 [Russian].
47. National Center for Biotechnology Information [Electronic source]. 2014. Access to the resource: http://www.ncbi.nlm.nih.gov.
48. Wang L., Wang Z., Xie C., Wang L. Genome-wide screening for risk loci of idiopathic recurrent miscarriage in a Han Chinese population: a pilot study. Reprod Sci. 2010;17: 578–84.
49. Su M, Lin S, Chen Y. Su M. Association of sex hormone receptor gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2011;96: 1435–44.
50. Schweikert A, Rau T, Berkholz A. Association of progesterone receptor polymorphism with recurrent abortions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;113: 67–72.
51. Su M, Lee I, Chen Y. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population. J Assist Reprod Genet. 2011;28: 239–43.
52. Babbage S. Cytokine promoter gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss. J Reprod Immunol.

2001;51: 21–7.
53. Su M., Lee I., Chen Y. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population. J Assist Reprod Genet. 2011;28: 239–43.
54. Ehn N, Cooper M, Orr K. Evaluation of Fetal and Maternal Genetic Variation in the Progesterone Receptor Gene for Contributions to Preterm Birth.Pediatr Res. 2007;62: 630–35.
55. Tracy A, Manuck M, Yinglei L. Progesterone receptor polymorphisms and clinical response to17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. Am J Obstet Gynecol. 2011;205: 135–135.
56. Frolova O. Medical end social aspects of preterm birth. Obstetrics and Gynecology. 2008;3: 48-50 [Russian].
57. Radzinsky V. Prematurity. Obstetrics and Gynecology. 2009;4: 16-19 [Russian].
58. Tetruashvili N. Early pregnancy loss (immunological aspects, ways of prevention and treatment). Author's thesis. Moscow. 2008; 28 [Russian].
59. Amelhina V. Long threatened miscarriage. Immediate and long-term outcomes of children. Author's thesis. Moscow. 2007;32 [Russian].

Матеріал надійшов до редакції 06.10.2014