

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ НЕСПРИЯТЛИВИХ НАСЛІДКІВ ВАГІТНОСТІ ПРИ ІСТМІКО-ЦЕРВІНАЛЬНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

ІСМАІЛОВ Р. І.

Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика

*Згідно з сучасними уявленнями, як фізіологічні, так і патологічні процеси є результатом складних взаємодій генетичних та епігенетичних факторів. Серед публікацій останніх років відсутні дослідження зв'язку поліморфізмів генів *PROGINS* та *ESR1* або метилювання генів з істміко-цервікальною недостатністю (ІЦН) та несприятливими наслідками вагітності на її тлі, що спонукало нас до проведення досліджень у цьому напрямку.*

Мета дослідження. Оцінити вплив генетичних та епігенетичних факторів на несприятливі наслідки вагітності при істміко-цервікальній недостатності.

Матеріал і методи дослідження. комплексно обстежили 20 вагітних жінок з ІЦН, корекція якої проводилась із застосуванням серкляжа (основна група), у якій виділено 2 підгрупи: ІЦН1 – 10 жінок з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності (викидень до 22 тижнів вагітності у 4 жінок та передчасні пологи у 6 пацієнток) та ІЦН2 – 20 пацієнток, у яких пологи були терміновими (після 37 тижнів).

*Проведено молекулярно-генетичний аналіз варіантів генів *PGR* (*Alu* інсерція), *ESR1* (*A351G*, *rs 9340799*) та епігенетичне дослідження метилювання промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (*ESR1*)*

Результати. Втрати вагітності та передчасні пологи при ІЦН можуть бути обумовлені не лише зниженням рівнів гормонів, а і порушенням гормонально-рецептивних взаємовідносин. Встановлена ймовірність генетичної обумовленості порушень рецептивного прогестеронового та естрогенового механізмів у пацієнток з ІЦН. Наявність у вагітної мутантного алелю *T2* поліморфізму *PGR* (*Alu*-інсерція) та комбінації гомозиготних генотипів *T2T2+ GG* поліморфних варіантів генів *PGR* (*Alu*-інсерція) та *ESR1* (*A351G rs9340799*) можуть бути маркерами високого ризику несприятливого закінчення вагітності при ІЦН. Окрім того, зміна експресії генів може бути обумовлена епігенетичними порушеннями, а саме метилюванням генів: гіперметилювання промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (*ESR1*) виявлено у 40 % жінок з ІЦН та втратами вагітності у II триместрі або передчасними пологами, що у 4 рази перевищує показник жінок з ІЦН та нормальним закінченням вагітності.

Висновки. Несприятливі наслідки вагітності при ІЦН можуть бути обумовлені генетичними (наявність мутантного алелю *T2* поліморфізму *PGR* та комбінації гомозиготних генотипів *T2T2+ GG* поліморфних варіантів генів *PGR* *Alu*-інсерція та *ESR1* *A351G*) та епігенетичними факторами (гіперметилювання промоторної ділянки гена рецептора естрогена α *ESR1*). Проте ці результати є попередніми і потребують подальших більш глибоких досліджень на великих вибірках даних.

Ключові слова: вагітність, істміко-цервікальна недостатність, серкляж, гени, метилювання.

Серед усіх ускладнень вагітності на цервікальну недостатність припадає від 0,1% до 1,0%. Попередні дослідження виявили, що на недостатність шийки матки припадає 16% - 20% усіх втрат плода у другому триместрі та 10% передчасних пологів [16].

Ризики повторного передчасного переривання вагітності досить високі. Якщо попередня вагітність переривалася в терміні 23-28 тижні, то в 25% випадків і подальша вагітність перерветься в терміні до 28-го тижня без корекції причин.

А після переривання вагітності в II триместрі ризик втрати подальшої зростає в 10 разів.

На сучасному етапі патогенез акушерських ускладнень та перинатальних втрат розглядається з позицій генетичної детермінованості. Проводяться спроби пов'язати гормональні порушення з наявністю несприятливих поліморфізмів генів, відповідальних за гормональний гомеостаз. Однак результати досліджень неоднозначні і часто суперечливі.

Збереження вагітності залежить не тільки від рівня естрогену та гестагену в організмі матері,

а і від експресії їх рецепторів у клітинній тканині. Вважають, що естрадіол стимулює новоутворення власних рецепторів, а також рецепторів прогестерону. Прогестерон, навпаки, пригнічує експресію власних рецепторів та рецепторів естрадіолу.

Прогестерон здійснює свій вплив на клітини через рецептори А та В. Ген прогестерону знаходиться у хромосомі 11q22–23. Одним із поліморфних варіантів гена прогестерону є ген PROGINS. На сьогоднішній день роль генетичних факторів у розвитку акушерсько-гінекологічної патології недостатньо вивчена. Відкритим залишається питання ролі гена PROGINS в генезі повторних репродуктивних втрат [7, 15].

Цілий ряд біологічних ефектів, опосередкованих естрогенами, найбільш активним з яких є естрадіол, який відіграє важливу роль у жіночій репродуктивній системі, зокрема у настанні та розвитку гестації. Докази свідчать про те, що поліморфізм гена рецептора естрогену ER може впливати на різноманітні естроген-залежні шляхи, ймовірно, впливаючи на судинний тонус і кровотік, що, як наслідок, може призводити до втрат вагітності. Цей опосередкований естрогеном вплив головним чином пов'язаний зі структурним доменом зв'язування ER- α та ER- β з ДНК. Хоча багато дослідників вивчали роль поліморфізму гена ER у репродуктивних втратах [2, 10, 12, 14], системних досліджень все ще бракує.

Деякими авторами проводились дослідження впливу сполучення генетичних поліморфізмів гену рецептору естрогену та гену рецептору прогестерону з повторними репродуктивними втратами [15, 17]. Українськими дослідниками проводились молекулярно-генетичні дослідження поліморфного варіанта PROGINS гену рецептора прогестерону та зв'язок з поліморфізмом гену ESR1 з ранніми репродуктивними втратах [1]. Було показано зростання ризику переривання вагітності за наявності T2 алеля гену PROGINS, який підвищувався при комбінації алеля з T2 мутантними алелями гена ESR1.

Згідно з сучасними уявленнями, як фізіологічні, так і патологічні процеси є результатом складних взаємодій генетичних (поліморфізм генів-кандидатів) та епігенетичних факторів (рівень метилювання ДНК, модифікації гістонових білків, мікроРНК). Предметом епігенетики є вивчення успадкування активності генів, не пов'язаної зі зміною первинної структури ДНК, що входить до їх складу. Епігенетичні зміни спрямовані на адаптацію організму до умов його існування, що змінюються. Усі модифікації є оборотними і для кожної існують ферменти, які її встановлюють чи виключають [18].

Метилювання ДНК - найбільш важлива епі-

генетична модифікація, що активно вивчається. Експериментальні дані показують, що метилювання ДНК є захисним механізмом, що пригнічує значну частину геному чужорідної природи (віруси та ін.). Профіль метилювання - активування або пригнічення - змінюється залежно від факторів середовища. Вплив метилювання ДНК на структуру хроматину має велике значення для розвитку і функціонування здорового організму, щоб придушувати значну частину геному чужорідного походження, тобто репліковані елементи, що переміщуються, вірусні та інші повторювані послідовності. Гіперметилювані острівці викликають інактивацію гена, що порушує взаємодію регуляторних білків з промоторами. Метилювання ДНК дуже впливає на експресію генів і, зрештою, на функцію клітин, тканин і організму загалом. Встановлено пряму залежність між високим рівнем метилювання ДНК та кількістю репресованих генів. До найважливіших факторів, що впливають на епігеном, відносяться харчування, фізична активність, токсини, віруси, іонізуюча радіація та ін. До захворювань, де порушення генної регуляції є частиною патогенезу, на теперішній час відносять деякі види пухлин, цукровий діабет, ожиріння, бронхіальну астму дегенеративні та інші хвороби [3, 5, 6, 11].

Деякими дослідниками вивчався зв'язок гіперметилювання промоторної ділянки гену рецептора естрогена α (ESR1) з онкологічною, кардіологічною, метаболічною патологією, механізмами старіння [4, 8].

Серед публікацій останніх років відсутні дослідження зв'язку поліморфізмів генів PROGINS та ESR1 або метилювання генів з ПЦН та несприятливими наслідками вагітності на її тлі, що спонукало нас до проведення досліджень у цьому напрямку.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити вплив генетичних та епігенетичних факторів на несприятливі наслідки вагітності при істміко-цервікальній недостатності

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для виявлення факторів які можуть вплинути на несприятливий наслідок вагітності ми комплексно обстежили 20 вагітних жінок з істміко-цервікальною недостатністю, корекція якої проводилась із застосуванням серкляжа (основна група), у якій виділено 2 підгрупи: ПЦН1 – 10 жінок з ПЦН та несприятливим закінченням вагітності (викидень до 22 тижнів вагітності у 4 жінок та передчасні пологи у 6 пацієнток) та ПЦН2 – 20 пацієнток, у яких пологи були терміновими (після 37 тижнів).

Геномну ДНК для проведення молекулярно-генетичного аналізу варіантів генів PGR (Alu інсерція), ESR1 (A351G, rs 9340799), виділяли із периферичної крові пацієнок за допомогою комерційного комплексу Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, США). Варіанти гену PGR визначали із застосуванням алель специфічної полімеразної ланцюгової реакції, а для визначення варіантів гена ESR1 проводили полімеразну ланцюгову реакцію із подальшим рестрикційним аналізом за протоколами опублікованими раніше [9]. Продукти ампліфікації та рестрикційного аналізу візуалізували в агарозному гелі. В якості контролю використовували результати розподілу генотипів у клінічно здорових жінок зі збереженою репродуктивною функцією та відсутньою патологією органів жіночої репродуктивної системи отримані у попередніх дослідженнях [9, 13].

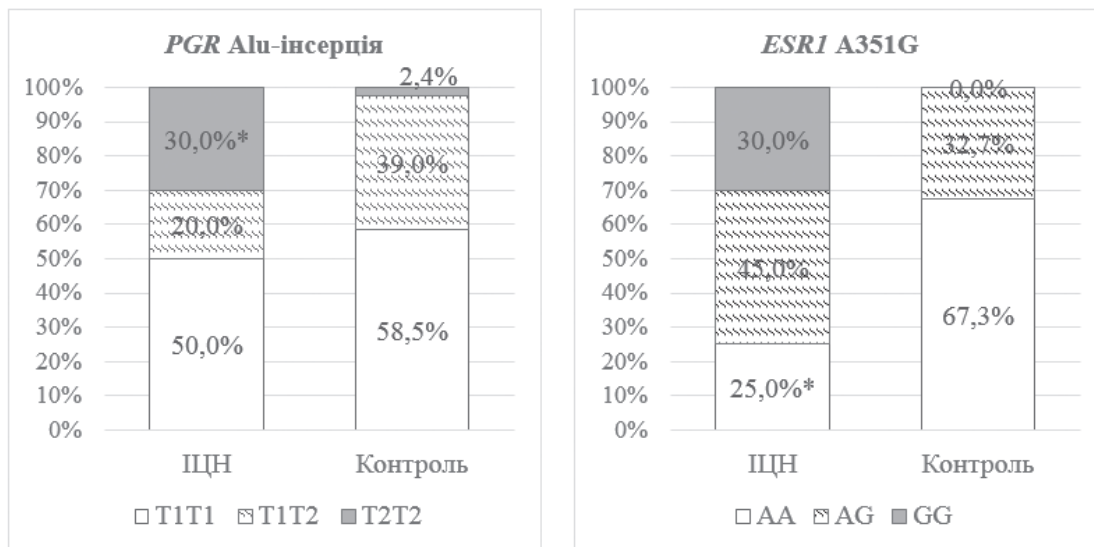
Епігенетичне дослідження метилювання промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (ESR1) проводили за наступною поетапною схемою: виділення ДНК; бісульфідна конверсія ДНК; локус-специфічна ампліфікація з специфічними праймерами; електрофоретичний розпо-

діл продуктів ампліфікації.

Всі дані оброблені статистичними методами, прийнятими в біології і медицині. Категоріальні змінні представлені як абсолютне число випадків у групі та частота у відсотках – n (%). Тестування відмінностей між незалежними вибірками здійснювали за допомогою точного критерію Фішера. При проведенні статистичного аналізу розраховували рівень значущості (p), критичним вважали рівень 0,05.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За отриманими результатами встановлено, що розподіли за досліджуваними поліморфізмами генів у групі вагітних з ІЦН відрізнялися від розподілів у жіночій популяції України (рис. 1). Контрольні групи взято з літературних джерел інших досліджень: за Alu-інсерцією гену PGR (PROGINS) у дослідженні 2021 р. Корнацької А.Г. та співавт. [9], за поліморфізмом ESR1 (A351G rs9340799) – у праці Палійчук О.В. та співавт. 2018 р. [13].



Примітка. * - статистична достовірність різниці відносно групи контролю ($p < 0,05$)

Рисунок 1 – Розподіл пацієнок з ІЦН за поліморфізмами генів рецепторів стероїдних гормонів PGR та ESR1 (контроль взято з літературних джерел для жіночої популяції України)

За нашими даними гомозиготний варіант поліморфізму PGR (Alu-інсерція T2T2) у пацієнок з ІЦН зустрічався з частотою, що більше ніж у 10 разів перевищувала відповідне значення в контролі (30,0 % проти 2,4 %, $p < 0,05$). Що стосується поліморфізму гену ESR1 (A351G), то його мутантні варіанти (алель G) при ІЦН зустрічались достовірно частіше ніж в контролі (75,0 % проти

32,7 %, $p < 0,05$). При цьому у третини пацієнок з ІЦН відмічено гомозиготний варіант поліморфізму GG, який взагалі не зустрівся в контролі.

Більш детальний аналіз розподілу варіантів генів PGR та ESR1 у групах пацієнок з ІЦН залежно від результатів вагітності також виявив деякі особливості у жінок з втратами вагітності (табл. 1).

Таблиця 1. Порівняння частот розподілу варіантів генів PGR та ESR1 у групах пацієнток з ІЦН

Ген (поліморфізм) генотип, алель	Група ІЦН1		Група ІЦН2	
PGR (Alu-інсерція):				
T1T1	3	30,0*	7	70,0
T1T2	4	40,0	2	20,0
T2T2	3	30,0	1	10,0
Алель T1	7	70,0	9	90,0
Алель T2	7	70,0*	1	30,0
ESR1 (A351G rs9340799):				
AA	2	20,0	3	30,0
AG	4	40,0	5	50,0
GG	4	40,0	2	20,0
Алель A	6	60,0	8	80,0
Алель G	7	80,0		70,0

Примітка. * - статистична достовірність різниці відносно групи ІЦН2 ($p < 0,05$)

Так у групі ІЦН1 дикий алель T1 поліморфізму PROGINs в гомозиготній формі (генотип T1T1) зустрічався із суттєво меншою частотою, ніж у групі ІЦН 2 (30,0 % проти 70,0 %, $p < 0,05$), мутантний алель T2 в гомозиготній формі відмічено у 3 рази частіше (30,0 % проти 10,0 % відповідно, $p < 0,05$), загалом алель T2 зустрічався у 2,3 рази частіше (70,0 % проти 30,0 %, $p < 0,05$).

У розподілах за поліморфізмом A351G

ESR1 достовірної різниці не виявлено, хоча гомозиготний варіант мутантного алелю G у пацієнток групи ІЦН1 зустрічався у 2 рази частіше, але враховуючи малочисельність груп ця різниця не була достовірною.

Для визначення міжгенної взаємодії генів рецепторів естрогену і прогестерону визначали сполучення поліморфних варіантів досліджуваних генів (табл. 2).

Таблиця 2. Порівняння частот розподілу за комбінаціями варіантів генів PGR та ESR1 у групах пацієнток з ІЦН

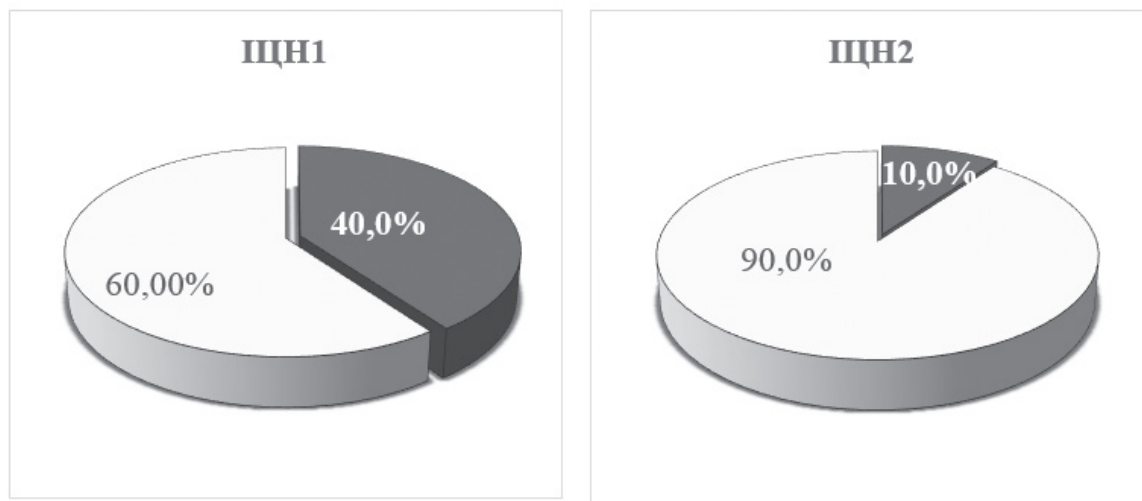
Генотип генів PGR + ESR1, алелі	Група ІЦН1		Група ІЦН2	
T1T1+ AA	1	10,0	3	30,0
T1T1+ AG	1	10,0	3	30,0
T1T1+ GG	1	10,0	1	10,0
T1T2+ AA	1	10,0	-	-
T1T2+ AG	3	30,0	2	20,0
T2T2+ GG	3	30,0	1	10,0
Алелі T1+A	6	60,0	9	80,0
T2+G	6	60,0	3	30,0

Примітка. статистична достовірність різниці між групами ІЦН1 та ІЦН2 ($p > 0,05$)

З 9 можливих комбінацій у наших дослідженнях спостерігалось 6. З нашими даними до найбільш сприятливих асоціацій можна віднести T1T1+ AA та T1T1+ AG, кожна з яких серед жінок з групи ІЦН2 зустрічалась у 3 рази частіше, відносно пацієнток групи ІЦН 1. Найбільш несприятливим виявилось сполучення T2T2+ GG, частота якого у підгрупі ІЦН1 склала 30,0 % проти 10,0 % у групі ІЦН2. Сполучення алелів T2+G також є несприятливим і відмічено у 2 рази частіше у вагітних з групи ІЦН1 (60,0 % проти 30,0 % у групі ІЦН2).

За отриманими нами даними у 5 (25,0 %) спостерігалось гіперметилування промоторної ділянки гену рецептора естрогена α (ESR1), тоді як за даними літературних джерел у популяції ця частка складає біля 2 %.

Порівняння показників у групах пацієнток залежно від результатів вагітності (рис. 2), показало, що у жінок з ІЦН при несприятливому завершенні вагітності (група ІЦН1) частота гіперметилування промоторної ділянки гену ESR1 у 4 рази перевищувала таку у групі ІЦН2 (40,0 % проти 10,0 %, $p < 0,05$).



■ - гіперметилування

Рисунок 2 – Частота гіперметилування промоторної ділянки гену рецептора естрогена α (ESR1) у вагітних з ІЦН залежно від закінчення вагітності

Такі зміни епігенетичної регуляції (висока частота гіперметилування промоторної ділянки гену ESR1), в свою чергу, вказують на порушення гормонально-рецептивної взаємодії і можуть бути маркером несприятливих наслідків вагітності при ІЦН.

ВИСНОВКИ

Втрати вагітності та передчасні пологи можуть бути обумовлені не лише зниженням рівнів гормонів, а і порушенням гормонально-рецептивних взаємовідносин. Встановлена, ймовірність генетичної обумовленості порушень рецептивного прогестеронового та естрогенового механізмів у пацієток з ІЦН. Наявність у вагітної мутантного алелю T2 поліморфізму *PGR* (Alu-інсерція) та комбінації гомозиготних генотипів T2T2+ GG поліморфних варіантів генів *PGR* (Alu-інсерція) та *ESR1*(A351G rs9340799) можуть бути маркерами високого ризику несприятливого закінчення вагітності при ІЦН. Окрім того, зміна експресії генів може бути обумовлена епігенетичними порушеннями, а саме метилуванням генів: гіперметилування промоторної ділянки гену рецептора естрогена α (ESR1) виявлено у 40 % жінок з ІЦН та втратами вагітності у II триместрі або передчасними пологам, що у 4 рази перевищує показник жінок з ІЦН та нормальним закінченням вагітності. Проте ці результати щодо генетичних і епігенетичних змін є попередніми і потребують подальших більш глибоких досліджень на великих вибірках даних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горовенко Н.Г., Вовк І.Б., Трохимович О.В., Россоха З.И. Молекулярно-генетические аспекты ранних репродуктивных потерь / Н.Г. Горовенко [та ін.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2015. - № 2. - 14 - 22.
2. Bahia W, Soltani I, Haddad A, Soua A, Radhouani A, Mahdhi A, Ferchichi S. Association of genetic variants in Estrogen receptor (ESR)1 and ESR2 with susceptibility to recurrent pregnancy loss in Tunisian women: A case control study. *Gene*. 2020 Apr 30;736:144406. doi: 10.1016/j.gene.2020.144406.
3. Вйгин P., Nadeau K. C. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014, May 28; 10 (1): 27.
4. Gardini ES, Chen GG, Fiacco S, Mernone L, Willi J, Turecki G, Ehlert U. Differential ESR1 Promoter Methylation in the Peripheral Blood-Findings from the Women 40+ Healthy Aging Study. *Int J Mol Sci*. 2020 May 21;21(10):3654. doi: 10.3390/ijms21103654.
5. Kazanets A. et al. Epigenetic silencing of tumor suppressor genes: Paradigms, puzzles, and potential. *Biochim. Biophys. Acta – Rev. Cancer*. The Authors. 2016; 1865 (2): 275–88.
6. Khalil H. et al. Aging is associated with hypermethylation of autophagy genes in macrophages. *Epigenetics*. 2016; 11 (5): 381–8
7. Khan N, Zargar MH, Ahmed R, Godha M, Ahmad A, Afroz D, Masoodi SR. Effect of steroid hormone receptor gene variants *PROGINS* (Alu insertion) and *PGR C/T* (rs1042839) as a risk factor for recurrent

- pregnancy loss in Kashmiri population (North India). *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Dec;47(12):4329-4339. doi: 10.1111/jog.15054.
8. Kirn V, Strake L, Thangarajah F, Richters L, Eischeid H, Koitzsch U, Odenthal M, Fries J. ESR1-promoter-methylation status in primary breast cancer and its corresponding metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2018 Oct;35(7):707-712. doi: 10.1007/s10585-018-9935-5.
 9. Kornatska, A.G., Flakseberg, M.A., Chubei, G.V., et al. "Progins (T2) variant of the PGR gene may reduce the ESR1 gene-dependent risk of uterine leiomyoma development". *World of medicine and biology 2 (2021): 58-63.* DOI: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-58-63
 10. Mahdavi pour M, Zarei S, Fatemi R, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor beta gene and the risk of unexplained recurrent spontaneous abortion. *Avicenna J Med Biotechnol* 2017;9:150-4.
 11. Martínez J. A., Milagro F. I., Claycombe K. J., Schalinske K. L. Epigenetics in Adipose Tissue, Obesity, Weight Loss, and Diabetes // *Advances in Nutrition.* 2014, Jan 1; 5 (1): 71-81.
 12. Mu, Fangxiang MMa; Shi, Minge BDb; Huang, Li BDC; Wang, Dafen BDD; Shen, Aiqun MDe,* . The role of estrogen receptor-beta gene +1730G/A polymorphisms in recurrent pregnancy loss: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine: February 19, 2021 - Volume 100 - Issue 7 - p e24398* doi: 10.1097/MD.00000000000024398
 13. Paliychuk, O. V., Polishchuk, L. Z., Rossokha, Z. I., et al. Molecular-genetic models for prognosis of development of tumors of reproductive system in women with family history of cancer. *Experimental oncology 40.1 (2018): 59-67.*
 14. Pan H, Suo P, Liu C, et al. The ESR1 gene in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Syst Biol Reprod Med* 2014;60:161-4.
 15. Pandey S, Murdia K, Chandra V, Murdia A. Re: Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a case-control study: Progesterone receptor genetic variants as predictors of recurrent pregnancy loss: an epidemiological study. *BJOG.* 2018 May;125(6):761. doi: 10.1111/1471-0528.14994.
 16. Pang Q, Jia X, Chen L. Perinatal Outcomes After Emergency Cervical Cerclage for Cervical Insufficiency with Prolapsed Membranes. *Med Sci Monit.* 2019 Jun 6;25:4202-4206
 17. Refeat MM, Shalabi T, El-Bassyouni HT, Shaker M. The correlation of estrogen receptor 1 and progesterone receptor genes polymorphisms with recurrent pregnancy loss in a cohort of Egyptian women. *Mol Biol Rep.* 2021 May;48(5):4413-4420. doi: 10.1007/s11033-021-06459-x.
 18. Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1253:3-55. doi: 10.1007/978-981-15-3449-2_1
- ## REFERENCES
1. Gorovenko N., Vovk I., Trohimovych O., Rossokha Z. The molecular-genetic aspects of early reproductive losses. *Reproduktyvnoe zdorove. Vostochnaia Evropa.* 2015, 2 (38):14-22 (in Russian).
 2. Bahia W, Soltani I, Haddad A, Soua A, Radhouani A, Mahdhi A, Ferchichi S. Association of genetic variants in Estrogen receptor (ESR)1 and ESR2 with susceptibility to recurrent pregnancy loss in Tunisian women: A case control study. *Gene.* 2020;736:144406. doi: 10.1016/j.gene.2020.144406.
 3. Břgin P., Nadeau K. C. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014, May 28; 10 (1): 27.
 4. Gardini ES, Chen GG, Fiacco S, Mernone L, Willi J, Turecki G, Ehlert U. Differential ESR1 Promoter Methylation in the Peripheral Blood-Findings from the Women 40+ Healthy Aging Study. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3654. doi: 10.3390/ijms21103654.
 5. Kazanets A. et al. Epigenetic silencing of tumor suppressor genes: Paradigms, puzzles, and potential. *Biochim. Biophys. Acta – Rev. Cancer.* The Authors. 2016; 1865 (2): 275-88.
 6. Khalil H. et al. Aging is associated with hypermethylation of autophagy genes in macrophages. *Epigenetics.* 2016; 11 (5): 381-8
 7. Khan N, Zargar MH, Ahmed R, Godha M, Ahmad A, Afroz D, Masoodi SR. Effect of steroid hormone receptor gene variants PROGINS (Alu insertion) and PGR C/T (rs1042839) as a risk factor for recurrent pregnancy loss in Kashmiri population (North India). *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(12):4329-4339. doi: 10.1111/jog.15054.
 8. Kirn V, Strake L, Thangarajah F, Richters L, Eischeid H, Koitzsch U, Odenthal M, Fries J. ESR1-promoter-methylation status in primary breast cancer and its corresponding metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2018;35(7):707-712. doi: 10.1007/s10585-018-9935-5.
 9. Kornatska, A.G., Flakseberg, M.A., Chubei, G.V., et al. "Progins (T2) variant of the PGR gene may reduce the ESR1 gene-dependent risk of uterine leiomyoma development". *World of medicine and biology 2021;2: 58-63.* doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-58-63
 10. Mahdavi pour M, Zarei S, Fatemi R, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor beta gene and the risk of unexplained recurrent spontaneous abortion. *Avicenna J Med Biotechnol* 2017;9:150-4.
 11. Martínez J. A., Milagro F. I., Claycombe K. J.,

- Schalinske K. L. Epigenetics in Adipose Tissue, Obesity, Weight Loss, and Diabetes. *Advances in Nutrition*. 2014; 5 (1): 71–81.
12. Mu, Fangxiang MMA; Shi, Minge BDb; Huang, Li BDe; Wang, Dafen BDe; Shen, Aiqun MDe,*.
The role of estrogen receptor-beta gene +1730G/A polymorphisms in recurrent pregnancy loss: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 2021; 100 (7): e24398 doi: 10.1097/MD.00000000000024398
 13. Paliychuk, O. V., Polishchuk, L. Z., Rossokha, Z. I., et al. Molecular-genetic models for prognosis of development of tumors of reproductive system in women with family history of cancer. *Experimental oncology* 2018; 40(1): 59-67.
 14. Pan H, Suo P, Liu C, et al. The ESR1 gene in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Syst Biol Reprod Med* 2014;60:161–4.
 15. Pandey S, Murdia K, Chandra V, Murdia A. Re: Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a case-control study: Progesterone receptor genetic variants as predictors of recurrent pregnancy loss: an epidemiological study. *BJOG*. 2018;125(6):761. doi: 10.1111/1471-0528.14994.
 16. Pang Q, Jia X, Chen L. Perinatal Outcomes After Emergency Cervical Cerclage for Cervical Insufficiency with Prolapsed Membranes. *Med Sci Monit*. 2019;25 (6):4202-4206
 17. Refeat MM, Shalabi T, El-Bassyouni HT, Shaker M. The correlation of estrogen receptor 1 and progesterone receptor genes polymorphisms with recurrent pregnancy loss in a cohort of Egyptian women. *Mol Biol Rep*. 2021;48(5):4413-4420. doi: 10.1007/s11033-021-06459-x.
 18. Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:3-55. doi: 10.1007/978-981-15-3449-2_1.

SUMMARY

GENETIC ASPECTS OF ADVERSE CONSEQUENCES OF PREGNANCY WITH ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY

ISMAILOV R. I.

P. L. SHUPYK

National University of Health Care of Ukraine

According to modern ideas, both physiological and pathological processes are the result of complex interactions of genetic and epigenetic factors. Among the publications of recent years, there are no studies on the connection of PROINS and ESR1 gene polymorphisms or gene methylation with ICI

and adverse pregnancy outcomes on its background, which prompted us to conduct research in this direction.

The aim of the study. To assess the influence of genetic and eugenic factors on adverse pregnancy outcomes in isthmic-cervical insufficiency (ICI).

Research material and methods. comprehensively examined 20 pregnant women with ICI, the correction of which was carried out with the use of a cerclage (main group), in which 2 subgroups were distinguished: ICI1 - 10 women with ICI and an unfavorable end of pregnancy (miscarriage before 22 weeks of pregnancy in 4 women and premature birth in 6 patients) and ICI2 – 20 patients in whom delivery was urgent (after 37 weeks).

A molecular genetic analysis of PGR gene variants (Alu insertion), ESR1 (A351G, rs 9340799) and an epigenetic study of methylation of the promoter region of the estrogen receptor α (ESR1) gene was performed.

The results. Loss of pregnancy and premature birth in ICI can be caused not only by a decrease in hormone levels, but also by a violation of hormonal-receptive relationships. The probability of genetic conditioning of disorders of receptive progesterone and estrogen mechanisms in patients with ICI has been established. The presence in a pregnant woman of the mutant T2 allele of the PGR polymorphism (Alu-insertion) and the combination of homozygous genotypes T2T2+ GG of the polymorphic variants of the PGR (Alu-insertion) and ESR1 (A351G rs9340799) genes can be markers of a high risk of adverse pregnancy termination in ICI. In addition, the change in gene expression can be caused by epigenetic disorders, namely gene methylation: hypermethylation of the promoter region of the estrogen receptor α (ESR1) gene was detected in 40% of women with ICI and pregnancy loss in the II trimester or premature birth, which is 4 times higher than the rate women with ICI and normal termination of pregnancy.

Conclusions. Adverse pregnancy outcomes with ICI can be caused by genetic (presence of a mutant T2 allele of the PGR polymorphism and combinations of homozygous T2T2+ GG genotypes of polymorphic variants of the PGR Alu-insertion and ESR1 A351G genes) and epigenetic factors (hypermethylation of the promoter region of the estrogen receptor α ESR1 gene). However, these results are preliminary and require further in-depth studies on larger data samples.

Key words: pregnancy, isthmic-cervical insufficiency, cerclage, genes, methylation.