

Sciences of Europe

VOL 2, No 63 (2021)

Sciences of Europe
(Praha, Czech Republic)

ISSN 3162-2364

The journal is registered and published in Czech Republic.
Articles in all spheres of sciences are published in the journal.

Journal is published in Czech, English, Polish, Russian, Chinese, German and French, Ukrainian.

Articles are accepted each month.

Frequency: 24 issues per year.

Format - A4

All articles are reviewed

Free access to the electronic version of journal

All manuscripts are peer reviewed by experts in the respective field. Authors of the manuscripts bear responsibility for their content, credibility and reliability.

Editorial board doesn't expect the manuscripts' authors to always agree with its opinion.

Chief editor: Petr Bohacek

Managing editor: Michal Hudecek

- Jiří Pospíšil (Organic and Medicinal Chemistry) Zentiva
- Jaroslav Fährnich (Organic Chemistry) Institute of Organic Chemistry and Biochemistry Academy of Sciences of the Czech Republic
- Smirnova Oksana K., Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Department of History (Moscow, Russia);
- Rasa Boháček – Ph.D. člen Česká zemědělská univerzita v Praze
- Naumov Jaroslav S., MD, Ph.D., assistant professor of history of medicine and the social sciences and humanities. (Kiev, Ukraine)
- Viktor Pour – Ph.D. člen Univerzita Pardubice
- Petrenko Svyatoslav, PhD in geography, lecturer in social and economic geography. (Kharkov, Ukraine)
- Karel Schwaninger – Ph.D. člen Vysoká škola báňská – Technická univerzita Ostrava
- Kozachenko Artem Leonidovich, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Department of History (Moscow, Russia);
- Václav Pittner -Ph.D. člen Technická univerzita v Liberci
- Dudnik Oleg Arturovich, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Department of Physical and Mathematical management methods. (Chernivtsi, Ukraine)
- Konovalov Artem Nikolaevich, Doctor of Psychology, Professor, Chair of General Psychology and Pedagogy. (Minsk, Belarus)

«Sciences of Europe» -

Editorial office: Křižíkova 384/101 Karlín, 186 00 Praha

E-mail: info@european-science.org

Web: www.european-science.org

23. Николенко Л. Общий анализ крови: современное прочтение / Николенко Л., Николенко Е., Головнева Е. // Врач. – 2020. – №1. – С. 7–16. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-01-02>.

24. Ярзуткина Е. В. Лабораторная диагностика анемий / Ярзуткина Е. В., Слободнюк Н. А. // Справочник заведующего КДЛ. – 2020. – №. 3. – С. 25–32.

25. Мещерякова Л. М. и др. Лабораторные возможности дифференциальной диагностики анемий // Онкогематология. – 2015. – №. 2. – С. 46–50.

26. Красновский А. Л. и др. Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина В₁₂ // Клиницист. – 2016. – Т. 10. – №. 3. – С. 15–25.

27. Полуэктова О. Ю. и др. Важнейшие анемии в общей врачебной практике. Гипорегенеративные анемии // Земский врач. – 2011. – №. 4. – С. 9–13.

28. Черепанова В. В. Анемический синдром у пациентов терапевтического стационара // Медицина. – 2017. – Т. 5. – №. 3. – С. 180–187.

29. Linde T, Sandhagen B, Hägg A, Mörlin C, Danielson BG. Decreased blood viscosity and serum levels of erythropoietin after anti-hypertensive treatment with amlodipine or metoprolol: results of a cross-over study. J Hum Hypertens 1996; 10:199–205.

30. Sprague RS, Ellsworth ML, Stephenson AH, Lonigro AJ. ATP: the red blood cell link to NO and local control of the pulmonary circulation. Am J Physiol 1996; 271:H2717–H2722.

ПРОГНОЗУВАННЯ ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Лоскутова Т.О.

Професор, доктор медичних наук, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Давиденко Н.В.

Врач акушер-гінеколог, Комунальне некомерційне підприємство «Міська поліклініка № 4» Дніпропетровської міської ради

Чулков О.С.

лікар –інтерн акушер-гінеколог, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

PREDICTION OF RECURRENT MISCARRIAGE

Loskutova T.

Professor, Doctor of Medicine, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"

Davydenko N.

Obstetrician-gynecologist, Municipal non-profit agency "Regional polyclinic no. 4" of the Dnipro city council

Chulkov O.

Intern Obstetrician Gynecologist, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

DOI: [10.24412/3162-2364-2021-63-2-25-31](https://doi.org/10.24412/3162-2364-2021-63-2-25-31)

АНОТАЦІЯ

Близько 1-3% усіх пар репродуктивного віку стикаються із проблемою звичного невиношування вагітності (НВ) Напружена демографічна ситуація, багатокомпонентна та до кінця невивчена етіологія НВ спонукає до необхідності прогнозування цієї патології задля її виявлення та лікування. Розширення спектру аналізованих ДНК-поліморфізмів при встановленні причин невиношування, за рахунок генів ендотеліальної дисфункції та патології фолатного циклу задля медичного прогнозування, виявлення та лікування хворих є актуальним та перспективним.

Мета. Створити прогностичну модель звичного невиношування вагітності на підставі визначення наявності мутації генів PAI-1 (675 5G/4G), та MTHFR 677 C→T та оцінити її ефективність.

Матеріали та методи. Було обстежено 109 жінок з двома або більше викиднями поспіль та 34 умовно здорові вагітні з необтяженим акушерським анамнезом. Проводили визначення поліморфізмів в генах 675 5G/4G інгібітора активатора плазміногена I типу (PAI-1) та 677 C→T метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) за допомогою алель специфічної полімеразної ланцюгової реакції. Отримані дані стали маркерами для математичної моделі прогнозування невиношування вагітності.

Результати. Нами було визначено, що кількість носіїв патологічних гомозигот 675 4G/4G гена PAI-1 частіше зустрічається в групі з НВ ($p < 0,05$) (ВШ=7,57, 95%ДІ 1,72-33,38). Щодо поліморфізма гена MTHFR, то кількість носіїв гетерозигот 677 СТ та патологічних гомозигот вірогідно переважала показники контрольної групи (ВШ=2,56, 95 % ДІ 1,06-6,15 та ВШ=8,26, 95 % ДІ 1,07-63,76 відповідно).

Висновки. Враховуючи отримані дані розроблена прогностична модель, яка дозволяє визначити вірогідність невиношування вагітності у конкретної пацієнтки. Визначено, що запропонована прогностична модель має чутливість - 68,81 % (95% ДІ: 59,22 - 77,34 %), а специфічність - 86,4% (95% ДІ: 76,32 - 98,14 %).

ABSTRACT

About 1-3% of all couples of reproductive age are faced with the problem of recurrent miscarriage (RM). The tense demographic situation, the multicomponent and not fully understood aetiology of RM requires the need to predict this pathology for its detection and treatment. Expansion of the spectrum of the DNA polymorphisms under consideration in determining the causes of miscarriage, due to the genes of endothelial dysfunction and pathology of the folate cycle, is relevant and promising for medical prediction, identification and treatment of patients.

Aim. To create a predictive model of recurrent miscarriage based on the determination of the presence of mutations in the PAI-1 (675 5G / 4G) and MTHFR 677 C → T genes and evaluate its effectiveness.

Materials and methods. We examined 109 women with two or more miscarriages in a row in anamnesis and 34 conditionally healthy pregnant women with an uncomplicated obstetric history. Determination of polymorphisms in genes 675 5G / 4G of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and 677 C → T methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) was carried out using the allele-specific polymerase chain reaction. The obtained data became markers for a mathematical model for predicting miscarriage.

Results. It was determined that the number of carriers pathological homozygotes 675 4G / 4G PAI-1 gene is more frequent in the group with RM ($p < 0.05$) (OR = 7.57, 95% CI 1,72-33,38). In the group with RM, the number of carriers of the 677 CT heterozygote of the MTHFR gene and the pathological homozygote 677 TT significantly exceeded the indicator of the control group (OR = 2.56, 95% CI 1.06-6.15 and OR = 8.26, 95% CI 1, 07 -63.76 respectively).

Conclusions. The developed prognostic model allows us to determine the probability of miscarriage in a particular patient. It was determined that the proposed predictive model has a sensitivity of 68.81% (95% CI: 59.22 - 77.34%), and a specificity of 86.4% (95% CI: 76.32 - 98.14%).

Ключові слова: невиношування, вагітності, поліморфізм генів, прогнозування, тромбофілія, інгібітор активатора плазміногена, метилентетрагідрофолат редуктаза, акушерські ускладнення.

Keywords: miscarriage, pregnancy, gene polymorphism, prognosis, thrombophilia, plasminogen activator inhibitor, methylenetetrahydrofolate reductase, obstetric complications.

Постановка проблеми.

Невиношування вагітності (НВ) є однією з найважливіших проблем в акушерстві за своєю соціальною значимістю. Так, за даними статистики на цю акушерську патологію доводиться 20-25% від числа всіх вагітностей [1]. Коли така втрата вагітності трапляється два та більше разів поспіль – це є критерієм звичного невиношування вагітності (ЗНВ). Близько 1-3% усіх пар репродуктивного віку стикаються із проблемою ЗНВ [2,3]. Відомо також, що ЗНВ має мультифакторний генез, який включає в себе генетичні, імунні, інфекційні, анатомічні, ендокринні та тромбофілічні компоненти. Але жоден з них не в змозі повністю пояснити виникнення репродуктивних втрат, бо до 40% випадків НВ залишаються без встановленої причини [3,4]. Напружена демографічна ситуація, багатоконпонентна та до кінця невідома етіологія НВ спонукає до необхідності прогнозування цієї патології задля її виявлення та лікування.

Аналіз останніх досліджень

Найбільш перспективним у сучасному світі визнано молекулярну діагностику, адже вона, зважаючи на індивідуальну будову геному людини і особливості обмінних процесів його організму, може дати чітку та конкретну інформацію щодо можливого розвитку захворювання [5]. У випадку певної хвороби декілька генів мають різну ступінь участі у її розвитку, але об'єднуючи їх роль можна передбачити можливість виникнення конкретної патології.

Будь-яка вагітність супроводжується гіперкоагуляцією, тобто станом, коли підвищена вірогід-

ність розвитку тромбозів. Беручи до уваги, що існують патології системи гемостазу, котрі поза вагітністю компенсуються в організмі жінки, вагітність виступає у ролі «лакмусового папірця», а тому захворювання які раніше не турбували, можуть дати про себе знати саме під час вагітності [5]. Науково доведено, що деякі алельні варіанти генів пов'язані зі значним підвищенням ризику розвитку тромбозів при наявності мутації або ДНК-поліморфізму, що призводить к аномаліям згортаючої системи крові, в тому числі при наявності поліморфізму генів фактора V Лейден (Arg506Gln), фактора II - протромбіну (20210 G / A), інгібітора активатора плазміногену I типу - PAI-1 (675 5G/4G), ферменту метилентетрагідрофолат-редуктази – MTHFR (677 C→T), відповідального за метаболізм метіоніну і патологічне накопичення в крові гомоцистеїну [6].

За даними багатьох досліджень, питома вага тромбофілій як причини репродуктивних втрат у першому триместрі вагітності складає до 63%, тому не підлягає сумнівам їх роль у розвитку ЗНВ. Генетична природа ЗНВ включає кілька груп генів, відповідальних за невиношування вагітності. Поліморфізм генів факторів згортання (1691 G → A фактора V Leiden, 20210 G → A протромбіну, 455 G → A фібриногену β, інгібітора активатора плазміногену I-го типу (PAI-1)) супроводжується як розвитком венозних тромбоемболічних ускладнень, так і може призводити до виникнення суто акушерських ускладнень [6,7]. Розвиток останніх пов'язаний з посиленням фізіологічної гіперкоагуляції під час вагітності, активізацією процесів внутрішньо су-

динного тромбогенеза, порушенням глибини і якості імплантації, розвитку плаценти. Внаслідок мутації MTHFR спостерігається системна ендотеліальна дисфункція; оксидативний стрес; активація агрегації тромбоцитів; гіперкоагуляція [5]. В акушерстві з гіпергомоцистеїнемією пов'язані такі ускладнення, як звичні ранні репродуктивні втрати, ранній розвиток гестозу, плацентарна недостатність із хронічним дистресом плода та його гіпотрофією, передчасне відшарування плаценти, вади розвитку ембріону та плода (дефекти спинномозкової трубки, вади серця, порушення формування нижніх кінцівок, вади обличчя).

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми

Враховуючи вище зазначене, стає очевидним необхідність розширення спектру аналізованих ДНК-поліморфізмів при встановленні причин невиношування, за рахунок маркерів ендотеліальної дисфункції та патології фолатного циклу задля медичного прогнозування, виявлення та лікування хворих.

Мета дослідження. Створити прогностичну модель звичного невиношування вагітності на підставі визначення наявності мутації генів PAI-1 (675 5G/4G), та MTHFR 677 C→T та оцінити її ефективність.

Матеріали і методи

Для реалізації поставленої мети було обстежено 143 жінки в першому триместрі вагітності. Основну групу (О) склали 109 жінок зі ЗНВ. Контрольну групу (К) склали 34 умовно здорових вагітних з необтяжливим анамнезом та перебігом вагітності без наявності факторів ризику розвитку невиношування. Для постановки діагнозу звичного невиношування вагітності послуговувались наказом МОЗ України № 624 від 03.11 2008 року, а саме: дві або більше вагітностей поспіль, що закінчились викиднем. Етичні аспекти роботи затверджені на засіданні комісії з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол №7 від 09.10.2017 року). Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Проводили визначення поліморфізмів в генах 675 5G/4G інгібітору активатора плазміногена I типа (PAI-1) та 677 C→T метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) за допомогою алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції (ампліфікатор «MyCycler»

виробництва «Bio-rad», США) з наступною детекцією методом електрофорезу в 3 % агарозному гелі (ультрафіолетовий транслюмінатор «Vilber Lourmat», Франція). Використовували комплект реагентів «SNP-експрес» (НВФ «Літех», Російська Федерація). Для аналізу використовували ДНК із лейкоцитів крові, яку виділяли за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» (НВФ «Літех», Російська Федерація). Дослідження проводили на базі клініко-діагностичної лабораторії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова».

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензійних комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010 і Graph Pad Prism 5 (номер ліцензії 35B73650-6899-11DA-6784-00232A9018BE) [8]. Основні характеристики представлені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої ($\pm m$), відносних величин (абс., %), рівня статистичної значущості (p). Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювали за допомогою критеріїв Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. Порівняння статистичних характеристик в групах проводилось із використанням критеріїв: оцінка вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок – за критеріями Стюдента (t), вірогідність відмінностей якісних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), в тому числі з поправкою Йетса (Yates corrected), точним критерієм Фішера. Оцінку взаємозв'язку між чинниками проводили за показником відношення шансів (ВШ) і його 95 % довірчими інтервалами (ДІ). Розраховували показники чутливості та специфічності і їх 95% довірчі інтервали. Для прогностичної моделі застосовували логістичний регресійний аналіз із логіт перевтіленням. Розбіжність вважали достовірною за умови $p < 0,05$. ROC-аналіз та побудова ROC-кривої здійснювалась в on-line калькуляторі: <http://www.rad.jhmi.edu/jeng/javarad/roc/JROCFITi.html>.

Результати дослідження

На першому етапі дослідження нами були встановлені чинники які мають вплив на розвиток ЗНВ. У якості таких чинників розглядали поліморфізми в геномі людини: 675 5G/4G в гені інгібітору активатора плазміногену - I (PAI-1) та 677 C→T MTHFR. Вибір ґрунтується на нижчезазначених фактах (табл.1).

Таблиця 1

Розподіл поліморфізму генів 5G/4G PAI-1 та 677 C→T MTHFR у обстежених вагітних

Поліморфізм генів	К група n=34	О група n=109	Разом	p	ВШ	95% ДІ
5G/4G PAI-1						
5G/5G PAI-1	19	18	37			
	55,9 %	16,5 %	25,9 %	<0,0001	0,16	0,07-0,36
5G/4G PAI-1	13	56	69			
	38,2 %	51,4 %	48,3 %	0,238	1,71	0,78-3,75
4G/4G PAI-1	2	35	37			
	5,9 %	32,1 %	25,9 %	0,0015	7,57	1,72-33,38
677 C→T MTHFR						
677 CC	26	40	66			
	76,5 %	36,7 %	46,2 %	<0,0001	0,18	0,07-0,43
677 CT	8	48	56			
	23,5 %	44,0 %	39,2 %	0,044	2,56	1,06-6,15
677 TT	0	21	21			
	0,0 %	19,3 %	14,7 %	0,004	8,26	1,07 63,76

Нами було визначено, що кількість нормальних гомозигот 675 5G/5G гена PAI-1 в основній групі (16,5 %) в 3,39 рази менше, ніж у контрольній групі (55,9 %, $p < 0,05$) (ВШ=0,16, 95%ДІ 0,07-0,36). Кількість гетерозигот 675 5G/4G гена PAI-1 між групами вірогідно не відрізнялась, а патологічних гомозигот 675 4G/4G гена PAI-1 спостерігали в 4,39 рази частіше в О групі (25,9 %), ніж у контрольній групі (5,9 %, $p < 0,05$) (ВШ=7,57, 95%ДІ 1,72-33,38).

Кількість нормальних гомозигот гена MTHFR 677 CC в О групі (46,2 %) знижено у 1,65 рази порівняно з контрольною групою (76,5 %, $p < 0,05$) (ВШ=0,18, 95 % ДІ 0,07-0,43), кількість гетерозигот в О групі (39,2 %) – в 1,66 рази більше, ніж у К групі (23,5 %, $p < 0,05$, ВШ=2,56, 95 % ДІ 1,06-6,15). Кількість патологічних гомозигот 677TT MTHFR в О групі (14,7%) вірогідно переважала показник основної групи (0,0%, $p < 0,05$, ВШ=8,26, 95 % ДІ 1,07-63,76).

Ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена між ЗНВ та поліморфізмом 5G/4G PAI-1 дорівнював 0,388 ($p < 0,05$), а з поліморфізмом 677 C→T MTHFR - 0,357 ($p < 0,05$), тобто встановлено, що вказані маркери мають зв'язок середньої сили зі ЗНВ.

Для прогнозування НВ за залежними предикторними змінними PAI-1 та MTHFR застосовували бінарний логістичний регресійний аналіз. Модель побудована за допомогою біноміальної логістичної регресії, дихотомічна змінна результату приймає значення 1 - при встановленні у пацієнтки НВ, 0 - за відсутності НВ. За допомогою бінарного логістичного регресійного аналізу було визначено, що імовірність НВ становить лінійну функцію незалежних перемінних:

$$y = a + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 \quad (1)$$

де y - результат, a - вільний член рівняння регресії, b - регресійні коефіцієнти, x - предикторні змінні.

Отримана нами функція ризику буде мати вигляд:

$$y = a + bPAI \times xPAI + bMTHFR \times xMTHFR \quad (2)$$

де: $xPAI$ - значення PAI - 1, $xMTHFR$ - значення MTHFR. Значення $xPAI$ дорівнює 1, якщо ген нормальний, дорівнює 2, якщо ген гетерозиготний, і

дорівнює 3, якщо ген мутантний (патологічний) гомозигота; аналогічно $xMTHFR$ приймає значення 1, 2 і 3. Кожній вагітній приписуємо вектор чинників: $x = (xPAI, xMTHFR)$ - результати її лабораторного обстеження. Коефіцієнти $bPAI$, $bMTHFR$ невідомі, вони були оцінені за вибіркою так, щоб залежність імовірності розвитку ЗНВ від лінійної комбінації чинників була найкращою.

Функцію (2) називаємо функцією ризику, її значення обчислюється за значеннями $xPAI$, $xMTHFR$ та визначає імовірність розвитку НВ. Відповідно отримуємо такі коефіцієнти: $a = 0,09285$, $bPAI = 0,1955$, $bMTHFR = 0,16756$. Функція ризику, таким чином, має такий вигляд:

$$y = 0,09285 + 0,1955 \times xPAI + 0,1676 \times xMTHFR \quad (3)$$

Отримані результати за формулою (3) показали, що в деяких випадках значення у перевищувало 1, що є неможливим, тому що результат повинен знаходитись в межах від 0 до 1, де де 0 повна відсутність ризику, 1 ризик максимальний. Для вирішення цієї проблеми було проведено логіт-перевтілення функції ризику:

$$P = \frac{1}{1 + \exp^{-y}} \quad (4),$$

де P - вірогідність того, що відбудеться НВ (результат логіт-перевтілення).

Завдяки логіт-перевтіленню підсумковий результат рівняння завжди буде знаходитись в діапазоні від 0 до 1, також замість передбачуваної бінарної перемінної (або 0, або 1) ми маємо змогу передбачити неперервну змінну у від 0 до 1 при любых значеннях незалежних змінних. Таким чином, рівняння прогностичної моделі ЗНВ має наступний вигляд:

$$P = \frac{1}{1 + \exp^{-y}} = \frac{1}{1 + \exp^{-(0,09285 + 0,1955 \times xPAI + 0,1676 \times xMTHFR)}} \quad (5)$$

Статистична значимість рівняння перевірена за допомогою коефіцієнта детермінації і критерію Фішера. Встановлено, що в досліджуваній ситуації 22,59% загальної варіабельності у пояснюється зміною факторів X_j .

З'ясуємо, наскільки добре узгоджується запропонована модель (5) залежності ймовірності розвитку ЗНВ від чинників $xPAI$, $xMTHFR$. Для цього впорядковуємо значення функції ризику всіх вагітних (група О і група К) від мінімального до максимального і розбиваємо отримані значення на дев'ять частин, відповідно до критичних значень функції ризику (табл. 2). У першу групу увійшла ча-

стина вагітних, значення функції ризику у яких мінімальні, у другу наступна частина вагітних, з більшим значенням функцій ризику, і так далі. В останню, частина вагітних з максимальними значеннями функції ризику. Для кожної групи підраховуємо фактичне й прогнозоване число вагітних з НВ, також фактичне й прогнозоване число вагітних з нормальним перебігом вагітності (табл. 2).

Таблиця 2

Фактична та прогнозована кількість ЗНВ

Порядковий номер	Значення функції ризику y	Значення функції ризику після логіт-перевтілення $P(y)$	Число вагітних				Загалом
			зі ЗНВ		здорових		
			фактичне	прогнозоване	фактичне	прогнозоване	
1	0,454	0,611	10	14	13	9	23
2	0,621	0,650	7	8	6	5	13
3	0,647	0,656	16	18	12	10	28
4	0,789	0,687	1	1	0	0	1
5	0,815	0,693	29	21	1	9	30
6	0,841	0,698	14	10	1	4	15
7	0,983	0,727	11	8	0	3	11
8	1,008	0,733	12	10	1	3	13
9	1,176	0,764	9	7	0	2	9

Аналіз даних свідчить про те, що при значенні $P(0,815)=0,693$, число вагітних з фактичною й прогнозованою кількістю НВ різко підвищується, а число здорових зменшується. Тому значення $P(0,815)=0,693$ визначили як критичне. Перевищення такого значення свідчить про те, що вагітну потрібно відносити до групи високого ризику розвитку ЗНВ. Чутливість запропонованої моделі становить 68,81 % (95% ДІ: 59,22 - 77,34 %), специфічність - 86,4% (95% ДІ: 76,32 - 98,14 %).

У якості узгодженості реального розподілу спостережень за наявності ЗНВ та розподілу, отриманого на підставі рівняння логістичної регресії,

використовували відсоток конкордації - частку правильно перекваліфікованих за допомогою рівняння спостережень. Чим більше цей показник до 100%, тим вище якість моделі. З урахуванням значення відсотка конкордації 88,99 %, можна стверджувати, що у переважній більшості випадків логістична модель, що складається з відібраних змінних, правильно прогнозує ЗНВ. Нами була проведена оцінка прогностичної точності моделі прогнозування ЗНВ за допомогою ROC-аналізу (рис.1).

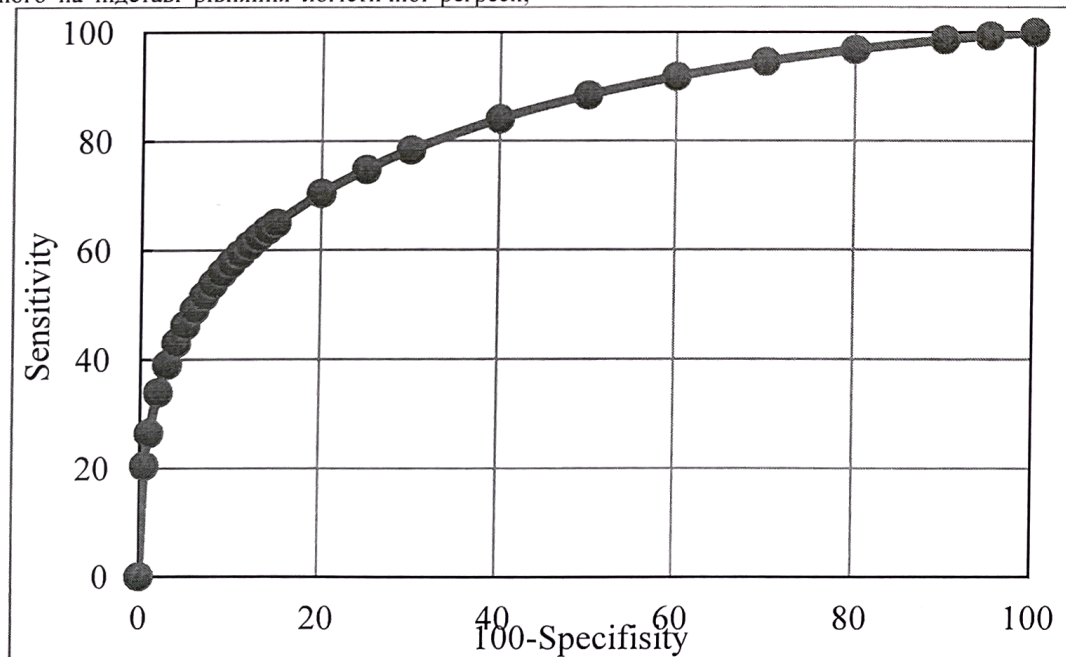


Рис. 1 - ROC крива прогнозу ЗНВ на підставі значень про поліморфізми PAI-1 та MTHFR

Площа під ROC кривою (AUC) показує залежність кількості правильно класифікованих випадків ЗНВ до кількості неправильно класифікованих випадків. Чим ближче крива розташована до верхнього лівого кута, і відповідно, чим більша площа під кривою, тим краще її дискримінаційна здатність. В нашому випадку $AUC=0,826$ ($p=0,038$). Таке значення AUC за загальноновизнаними підходами оцінки площі під ROC кривою дозволяє класифікувати запропонований метод як дуже добрий. За даними ROC аналізу, враховуючи критичне значення точки відсікання (optimal cut-off value) для розрахованого за логістичним рівнянням результату, можна стверджувати, що прогнозувати підвищений ризик ЗНВ можна при отриманні значення $>0,688$.

Обговорення результатів дослідження

Причини ЗНВ залишаються невизначеними у половини пацієнтів [5]. Основною причиною виникнення ускладнень вагітності у жінок з тромбофілією та гіпофібринолізом є плацентарна недостатність. При формуванні плаценти встановлюється артеріовенозний анастомоз між ендометрієм та міометрієм, в якому при наявності тромбофілічного стану виникають тромботичні зміни, які і спричиняють розвиток плацентарної недостатності. Наслідком плацентарної недостатності є такі ускладнення, як ранній аборт, еклампсія, мертвонародження та затримка росту плода.

Тому, дуже важливим є рання діагностика тромбофілії та гіпофібринолізу під час вагітності, а при обтяженому анамнезі до початку вагітності, для своєчасного початку лікування.

Інгібітор активатора плазміногену людини-1 (PAI-1) тісно пов'язаний з ембріональним розвитком та успішністю вагітності. В дослідженні [9] встановлено, що для варіантів мутації PAI-1 4G/5G та PAI-1 4G/4G існувала статистично значуща різниця між групами пацієнтів із невиношуванням. У пацієнтів з 3 або більше абортами співвідношення було вищим, ніж у пацієнтів з 2 абортами ($p < 0,05$). Це ствердження відповідає попереднім дослідженням [5]. Наші висновки співпадають з результатами попереднього дослідження в якому був виявлений значний зв'язок між поліморфізмом PAI-1 4G/4G та ризиком ЗНВ за рецесивною моделлю ($OR = 1,70$, 95% ДІ = 1,21-2,38).

Результати щодо взаємозв'язку між поліморфізмом 677C→T MTHFR та ЗНВ досить суперечливі. Так у дослідженні [11], проведеному у єгипетських жінок, показано, що, хоча частота генотипу TT була вищою у групі зі ЗНВ порівняно з контрольною групою, різниця не була статистично значущою. Інше дослідження, проведене у японських жінок [12], також не показало жодної асоціації поліморфізму MTHFR 677C>T із ЗНВ. Ці суперечливі результати могли бути результатом різноманітної етнічної приналежності жінок, а також різних географічних регіонів, які були представлені в цих дослідженнях. Отримані нами результати збігаються з більш пізнім дослідженням [13] в якому встановлено зв'язок між поліморфізмом MTHFR та ЗНВ та в якому наголошено на необхідності проводити визначення

даного поліморфізму у жінок групи ризику для профілактики повторних втрат вагітності.

Слід наголосити на тому, що дуже важливим є не лише патологічні поліморфізми окремих генів, але і їх сумісний вплив, за якого має місце потенціювання їхньої дії. За обставин поєднаного впливу патологічних поліморфізмів ризик невиношування вагітності збільшується, що і представлено в нашій прогностичній моделі, яка має чутливість 68,81% (95% ДІ: 59,22 - 77,34%), а специфічність - 86,4% (95% ДІ: 76,32 - 98,14%).

Обмеження дослідження. Невелика кількість досліджених хворих не дозволяє розповсюдити отримані дані на всю популяцію хворих, що потребує подальших досліджень.

Перспективи подальших досліджень. Запропоновано покращення наслідків вагітності у жінок зі звичним невиношуванням вагітності є обстеження жінок на наявність поліморфізму генів фолатного циклу та тромбофілічних розладів на етапі планування вагітності та розробка індивідуальної програми ведення вагітності, враховуючи індивідуальний ризик невиношування вагітності.

Висновки

1. Встановлено, що серед жінок зі звичним невиношуванням вагітності частіше в 4,39 рази спостерігаються носії патологічної гомозиготи 675 4G/4G гена PAI-1, в 1,66 рази носії гетерозиготи 677CT та патологічної гомозиготи 677TT гену MTHFR, ніж в групі з неускладненим акушерським анамнезом.

2. Враховуючи отримані дані розроблена прогностична модель, яка дозволяє визначити вірогідність невиношування вагітності у конкретної пацієнтки.

2. Визначено, що запропонована прогностична модель має добрі операційні можливості, а саме: чутливість - 68,81% (95% ДІ: 59,22 - 77,34%), специфічність - 86,4% (95% ДІ: 76,32 - 98,14%).

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Carp, H. (2015). Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies, and Treatment (2nd ed., p. 422). CRC Press Taylor & Francis Group.
2. Papas, R., & Kutteh, W. (2020). A new algorithm for the evaluation of recurrent pregnancy loss redefining unexplained miscarriage: review of current guidelines. *Current Opinion In Obstetrics & Gynecology*, 32(5), 371-379. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000647>
3. Bender Atik, R., Christiansen, O., Elson, J., Kolte, A., Lewis, S., & Middeldorp, S. et al. (2018). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction Open*, 2018(2). <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>
4. Toth, B., Würfel, W., Bohlmann, M., Zschocke, J., Rudnik-Schöneborn, S., & Nawroth, F. et al. (2018). Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and

SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). Geburtshilfe Und Frauenheilkunde, 78(04), 364-381. <https://doi.org/10.1055/a-0586-4568>

5. Barut, M., Bozkurt, M., Kahraman, M., Yildirim, E., Imirzalioglu, N., & Kubar, A. et al. (2018). Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. Medical Science Monitor, 24, 4288-4294. <https://doi.org/10.12659/msm.908832>

6. Adler, G., Mahmutbegovic, E., Valjevac, A., Adler, M., Mahmutbegovic, N., & Safranow, K. et al. (2018). Association Between - 675 ID, 4G/5G PAI-1 Gene Polymorphism and Pregnancy Loss: A Systematic Review. Acta Informatica Medica, 26(2), 156. <https://doi.org/10.5455/aim.2018.26.156-159>

7. El Hachem, H., Crepau, V., May-Panloup, P., Descamps, P., Legendre, G., & Bouet, P. (2017). Recurrent pregnancy loss: current perspectives. International Journal Of Women's Health, Volume 9, 331-345. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s100817>

8. Лапач, С. Н., Чубенко, А. В., Бабич, П. Н. (2001). Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Київ: Мирион, 408.

9. Van Dijk, M., Kolte, A., Limpens, J., Kirk, E., Quenby, S., van Wely, M., & Goddijn, M. (2020). Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the lit-

erature and meta-analysis. Human Reproduction Update, 26(3), 356-367. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz048>

10. Chen, H., Nie, S., & Lu, M. (2014). Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. American Journal Of Reproductive Immunology, 73(4), 292-300. <https://doi.org/10.1111/aji.12321>

11. Settin, A., Elshazli, R., Salama, A., & ElBaz, R. (2011). Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphisms in Egyptian Women with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. Genetic Testing And Molecular Biomarkers, 15(12), 887-892. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2011.0049>

12. Kobashi, G., Kato, E., Morikawa, M., Shimada, S., Ohta, K., & Fujimoto, S. et al. (2005). MTHFR677T Polymorphism and Factor V Leiden Mutation Are Not Associated with Recurrent Spontaneous Abortion of Unexplained Etiology in Japanese Women. Seminars In Thrombosis And Hemostasis, 31(03), 266-271. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872430>

13. Zhao, X., Zhao, Y., Ping, Y., Chen, L., & Feng, X. (2020). Association between gene polymorphism of folate metabolism and recurrent spontaneous abortion in Asia. Medicine, 99(40), e21962. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021962>

ГЕНИТОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТУДЕНТОВ-ЮНОШЕЙ

Максинеv Д.В.

*Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина,
кандидат биологических наук, доцент*

GENITOMETRIC CHARACTERISTICS OF MALE STUDENTS

Maksinev D.

*Tambov State University named after G.R. Derzhavin,
Candidate of Biological Sciences, Associate Professor
DOI: [10.24412/3162-2364-2021-63-2-31-35](https://doi.org/10.24412/3162-2364-2021-63-2-31-35)*

АННОТАЦИЯ

Исследовались студенты медицинского института Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина. Изучены 7 групп (русские, дагестанцы, узбеки, арабы Ближнего Востока и стран Магриба, африканцы, индийцы; всего 606 человек, возраст 18-25 лет). Цель – выявление этно-территориальных и конституциональных особенностей размеров полового члена и семенных желез. Проводились 4 измерения неэрегированного полового члена, длины и ширины яичек, рассчитывались 8 производных показателей. Предложен новый генитометрический признак (объем полового члена) и формула для его расчета. Установлены статистически достоверные межгрупповые различия по генитометрическим признакам. Максимальный уровень различий отмечен между русскими и африканцами, а также русскими и индийцами. Наибольшие типологические различия выявлены между юношами астенического и пикнического соматотипов. Для характеристики изменчивости генитометрических признаков у юношей более значимым является этно-территориальный компонент по сравнению с конституциональным.

ABSTRACT

Students of the Medical Institute of Tambov State University named after G.R. Derzhavin were examined. 7 groups were examined (Russians, Dagestanis, Uzbeks, Arabs of the Middle East and the Maghreb countries, Africans, Indians; total 606 people, age 18-25 years). The goal is to identify ethno-territorial and constitutional features of the size of the penis and seminal glands. 4 measurements of flaccid state, the length and width of testes were carried out, 8 derived parameters were calculated. New genitometric feature (volume of penis) and the corresponding formula are introduced. Statistically reliable intergroup differences in genitometric features are stated. Maximal level of differences is between Africans and Russian, as well as between Russians and Indians. The