

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНУ ЯК ЧИННИК ВИНИКНЕННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

П. Ю. Токар

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
поліморфізм гена
рецептора прогестерону,
чинники виникнення
передчасних пологів.

Клінічна та
експериментальна
патологія 2023. Т.22,
№1 (83). С. 76-81.

DOI:10.24061/1727-4338.
XXII.1.83.2023.12

E-mail:
tokar.petro@bsmu.edu.ua

Мета роботи – здійснити аналіз даних світової літератури стосовно визначення вірогідної ролі поліморфізму гена рецептора прогестерону як чинника виникнення передчасних пологів.

Висновки. 1. Поліморфізм гена рецептора прогестерону відіграє суттєву роль у механізмах розвитку та перебігу невиношування вагітності, негативного результату вагітності та низької маси тіла новонароджених. 2. Від наявності того чи іншого поліморфізму може залежати вірогідність виникнення загрози передчасних пологів в різні терміни гестації або ж завершення вагітності передчасними пологами. 3. Генетична мінливість, яка може призвести до зміни біологічних функцій рецептора прогестерону, генетичний поліморфізм рецептора прогестерону є основним чинником ризику ускладнень передчасних пологів.

Key words:
polymorphism of the
progesterone receptor
gene, factors causing
premature birth.

Clinical and experimental
pathology 2023. Vol.22,
№ 1 (83). P. 76-81.

PROGESTERONE RECEPTOR GENE POLYMORPHISM AS A FACTOR IN PRETERM BIRTH (LITERATURE REVIEW)

P. Yu. Tokar

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The purpose of the work – to analyze data from the world literature regarding the determination of the probable role of the progesterone receptor gene polymorphism as a factor in the occurrence of premature birth.

Conclusions. 1. Progesterone receptor gene polymorphism plays a significant role in the mechanisms of development and course of miscarriage, negative pregnancy outcome and low birth weight of newborns. 2. The probability of the threat of premature birth in different periods of gestation or termination of pregnancy with premature birth may depend on the presence of one or another polymorphism. 3. Genetic variability that can lead to changes in the biological functions of the progesterone receptor, the genetic polymorphism of the progesterone receptor is a major risk factor for complications of preterm birth.

Вступ

Період вагітності є найважливішим клінічним маркером для визначення здоров'я та виживання немовляти [1].

Передчасні пологи (ПП) є одним із найпоширеніших ускладнень під час вагітності, і вони трапляються в 11,1% у всьому світі. Як зазначають науковці, частота цієї патології не має тенденції до зниження і коливається від 6 до 10%: 7,2% – у Франції, 7,8% – у Великобританії, 7,9% – в Норвегії, 9-10% – у Німеччині, 10% – в Угорщині, 10,1% – у США. В Україні частота передчасних пологів коливається від 3,5 до 4,7% у різних регіонах та має постійну тенденцію до зростання [2, 3, 4]

За оцінками різних науковців щорічно народжується близько 15 мільйонів недоношених дітей. ПП пов'язані знеонатальною смертністю і численними неонатальними захворюваннями, такими як респіраторний дистрес-синдром (РДС), бронхолегенева дисплазія, сепсис, внутрішньоплодочковий крововилив, некротичний

ентероколіт і ретинопатія недоношених. Крім того, ПП призводять до певних довгострокових наслідків, включаючи церебральний параліч і порушення розвитку, що створює додаткові соціальні та економічні проблеми. Таким чином, ефективна профілактика передчасних пологів для зменшення ускладнень у матері та новонародженого справді є однією з найважливіших сфер досліджень у медицині матері та плода [5].

Роль поліморфізму гена рецептора прогестерону (PGR) як чинника виникнення передчасних пологів стали предметом кількох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) протягом останніх кількох років [6], оскільки розуміння механізмів зв'язку загрозового абортів та поліморфізму PGR сприятиме прогнозуванню характеру клінічного перебігу та підвищенню ефективності лікування цього ускладнення вагітності. Як зазначають клініцисти, складність вирішення проблеми ПП полягає у відсутності єдиної точки зору на причини такої патології, недосконалості сучасних методів їх

прогнозування, лікування та своєчасної профілактики загрози переривання вагітності; неузгодженої тактики ведення і способів пологорозршення при початку передчасних пологів [7, 8].

Тому опрацювання даних світової літератури стосовно існуючих на сьогодні точок зору на проблему спонтанних ПП та їх взаємозв'язок із поліморфізмом гена PGR є необхідним для формування сучасних підходів до подолання цієї проблеми.

Мета роботи

Здійснити аналіз даних світової літератури стосовно визначення вірогідної ролі поліморфізму гена рецептора прогестерону як чинника виникнення передчасних пологів.

Основна частина

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила, що пологи раніше 37 тижнів вагітності є передчасними. За статистичними даними, у середньому 80-85 % недоношених дітей народжуються між 32 та < 37 тижнями вагітності (помірна/пізня недоношеність); 10 % недоношених дітей народжуються у термін від 28 до 32 тижнів і 5 % дітей, народжених передчасно, у термін < 28 тижнів вагітності [9]. Приблизно 1 із 10 дітей народжується недоношеними. В Україні жінки з діагнозом «загроза самовільного аборт» становлять більше, ніж 50 % серед усіх пацієнток гінекологічних стаціонарів [10].

Рівень передчасних пологів зріс у більшості промислово розвинених країн, незважаючи на поглиблення знань про фактори ризику та механізми, пов'язані з передчасними пологами, а також на введення багатьох заходів охорони здоров'я та медичних втручань, спрямованих на скорочення числа передчасних пологів [11, 12].

Немовлята, народжені в термін менше 37 тижнів гестації, викликають занепокоєння громадської охорони здоров'я, оскільки ускладнення, пов'язані з передчасними пологами, є провідною причиною смертності дітей віком до 5 років та основною причиною захворюваності та довічної інвалідності [13, 14, 15].

За даними ВООЗ, прогрес глобальної охорони здоров'я у виживанні дітей може бути досягнутий лише при правильному вирішенні проблеми передчасних пологів (ПП) [1, 16].

Фактори ризику передчасних пологів включають наявність вакушерського анамнезу матері передчасних пологів, медичні ускладнення, генетичну схильність та вплив факторів довкілля. Найвагомим фактором ризику ПП вважають генетичну схильність до них матері чи плода. Жінки, народжені недоношеними, частіше народжують в більш ранні терміни. Етіологія спонтанних передчасних пологів є багатофакторною і досі залишається значною мірою невідомою [17, 18, 19].

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, велика нозологічна група невиношування вагітності включає самовільний аборт – переривання вагітності в перші 22 тижні. Виділяють ранній самовільний аборт (до 11-го тижня Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 1 (83)

та 6-ти діб) і пізній самовільний аборт (від 12-го до 21-го тижня та 6 діб). Після зазначеного терміну переривання вагітності до терміну 36 тижнів та 6 діб вважається передчасними пологами.

За тригерним механізмом ПП класифікують на три великі групи: спонтанні (ідіопатичні) ПП (23,2-64,1 %), пологи, ініційовані передчасним розривом плодових оболонок (27,1-51,2 %) і селективні ПП за медичними показаннями (18,7-35,2 %), найбільш частими з яких є тяжка прееклампсія та плацентарна дисфункція, у тому числі – синдром затримки росту плода [20].

Передчасні пологи також можна поділити за гестаційним віком: близько 5 % передчасних пологів припадає на термін менше 28 тижнів (крайня недоношеність), близько 15 % – на термін 28-31 тиждень (важка недоношеність), близько 20 % – на термін 31-33 тижні (помірна недоношеність) та 60-70 % – на термін 34-36 тижнів (найближчий термін) [21, 22].

Передчасні пологи також можна поділити за гестаційним віком: близько 5 % передчасних пологів припадає на термін менше 28 тижнів (крайня недоношеність), близько 15 % – на термін 28-31 тиждень (важка недоношеність), близько 20 % – на термін 31-33 тижні (помірна недоношеність) та 60-70 % – на термін 34-36 тижнів (найближчий термін) В якості причин ПП пропонується кілька факторів, таких як інфекція, матково-плацентарна ішемія та гормональні порушення (пов'язані з прогестероном або кортикотропін-релізінг-гормоном (КРГ) [23].

Прогестерон (PG) є основним жіночим гормоном яєчників, необхідним для успішної вагітності у жінок, відіграє важливу роль у забезпеченні репродуктивної функції жінки за рахунок його участі в розвитку матки, регуляції менструального циклу, імплантації зиготи, маткового спокою протягом вагітності та запобіганні передчасного дозрівання шийки матки.

Процес і час пологів людини включають складний гормональний діалог між системою матері та плода, який переводить м'яз матки в стан пологів. Прогестерон через специфічні рецептори прогестерону у тканинах матки є ключовим гравцем у цьому процесі. Протягом більшої частини вагітності прогестерон сприяє розслабленню міометрія, а його відміна ініціює пологи. У жінок функціональна відміна прогестерону відбувається через зміни експресії ізоформи PR та/або його функції в клітинах міометрію [24, 25].

Клінічні результати використання адитивних доз прогестерону для вторинної профілактики передчасних пологів та поточні експериментальні дослідження вказують на те, що порушення у системі прогестерон та його рецептори відіграють ключову роль у патофізіології передчасних пологів.

Відомо, що прогестерон, зв'язуючись зі своїм рецептором, модулює експресію генів-мішеней [6, 26], що може залежати від генетичних варіантів, зокрема, однонуклеотидного поліморфізму гена рецептора прогестерону, що впливає на характер

біохімічних процесів в організмі жінки за рахунок зміни афінності рецептора. У свою чергу, рецептори кодуються геном рецептора прогестерону (PGR). Рецептор прогестерону, також відомий як NR3C3 (ядерний рецептор підтипу 3, групи C, варіант 3) існує в 2-х різних ізоформах: PR-A та PR-B [10, 27].

Дослідження, проведені Mesiano S. та співавторами за останні роки, показали, що ефекти прогестерону опосередковуються різноманітними PR, включаючи класичні ядерні – PR-A та PR-B, які опосередковують геномні дії, та сімейство мембранних PR, які опосередковують негеномні дії [23, 28].

Роль поліморфізму гена рецептора прогестерону у невиношуванні вагітності розглядається як один з пріоритетних напрямків в акушерстві в аспекті впливу на ефективність терапії препаратами прогестерону.

Як відомо, поліморфізмом називається одночасне існування в популяції декількох алельних варіантів одного гена. Поліморфізм може спричинити порушення експресії певних генів, змінювати перебіг біохімічних процесів в організмі матері і сприяти патологічному перебігу гестаційного процесу [6, 10].

У дослідженнях останніх років продемонстровано зв'язок між однонуклеотидним поліморфізмом гена рецептора прогестерону та спонтанними передчасними пологами, а також залежність між концентраціями 17-альфа-гідроксипрогестерону капроату в плазмі та спонтанними передчасними пологами залежно від поліморфізму одиночних нуклеотидів рецептора прогестерону [13, 29].

Іншими авторами при дослідженні впливу поліморфізму генів PR (rs660149, rs10895068 та rs471767) на ризик ПП показано, що припинення дії, опосередкованої рецепторами прогестерону, призвело до структурного ремоделювання шийки матки, збільшення продукції макрофагів та передчасних пологів. Отже, матері з порушеною функцією рецептора прогестерону, ймовірно, народжують дітей набагато раніше, ніж очікувалося. Це було підтверджено тим, що фармакогенетичні впливи на ген рецептора прогестерону змінюють функцію самого гормону, що призводить до ініціювання передчасних пологів [11, 30].

У багатьох дослідженнях повідомляється, що з підвищеною схильністю до передчасних пологів пов'язаний як материнський, так і фетальний поліморфізм PGR [11, 14, 31].

Зв'язок між однонуклеотидним поліморфізмом рецептора прогестерону та частотою спонтанних передчасних пологів був підтверджений з використанням логістичної регресії [31, 32].

Враховуючи вагомую роль у перебігу вагітності фолієвої кислоти здійснено дослідження асоціативної ролі поліморфізму гена MTHFR – маркера генетичних мутацій фолатного циклу – і прогестерону.

Наявність поліморфізму MTHFR C677T була значно асоційованою з підвищеним ризиком передчасних пологів або ж призводила до ПП, негативного результату вагітності та низької маси тіла новонароджених; особливо суттєво у крайніх та дуже передчасних випадках. Наявність мутації

PR (PROGINS) також призводила до підвищеного ризику ПП та негативного результату вагітності, але особливістю було те, що значне збільшення ризику низької маси тіла при народженні визначалося у разі дуже передчасних та помірно передчасних пологів [31-33]. Отже, як поліморфізм MTHFR C677T, так і мутація PR (PROGINS) є підтвердженими генетичними факторами ризику, пов'язаними зі схильністю до ПП та негативним результатом вагітності. Автори вважають, що MTHFR C677T можна використовувати як прогностичний маркер для стратифікації субпопуляції випадків вагітності, схильних до ПП [31].

Існують дослідження, згідно яких предиктор rs590688, як генотип CG, так і генотип GG, асоціюються з меншим ризиком появи кров'янистих виділень в 11 та 24 рази відповідно порівняно з мажорним генотипом CC. При використанні лише rs500760, виявили протекторний вплив гетерозиготного генотипу. Аналізуючи тяжкість клінічного перебігу загрозового абортів з урахуванням алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688 та rs500760 з'ясовано, що саме SNP PGR rs590688 має статистично значущий вплив на перебіг захворювання. За наявності у пацієток мажорної гомозиготи CC за rs590688 спостерігається тяжчий клінічний перебіг зазначеної патології порівняно з жінками, які мають інші генотипи [34, 35].

Продемонстровано зв'язок між поліморфізмом PGR та звичним ідіопатичним невиношуванням вагітності [35]. Авторами встановлено, що частота поліморфізму PGR rs1042838 достовірно вища у жінок із випадками ідіопатичного звичного невиношування порівняно з контрольною групою.

Можна припустити, що варіації в генах, що беруть участь у синтезі або метаболізмі прогестерону, відіграють роль у передчасних пологах, а однонуклеотидні поліморфізми (SNP) відіграють роль у запаленні, стабільності плодових оболонок, імунній відповіді, активності симпатичних нервів, ангіогенезі та згортанні. Дослідження поліморфізму прозапального цитокіну фактора некрозу пухлин-альфа показали вагоме збільшення ризику ПП [18, 34].

Було висловлено припущення, що саме зміни у співвідношенні ізоформ та/або експресії рецептора прогестерону можуть забезпечувати «функціональне» скасування прогестерону, що призводить до початку пологів [34].

Результати огляду показують, що роль поліморфізму гена рецептора прогестерону в розвитку, перебігу та лікуванні невиношування вагітності суттєва. Від наявності того чи іншого поліморфізму може залежати вірогідність виникнення загрози самовільного абортів, переривання вагітності самовільним абортів, 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.

Висновки

1. Поліморфізм гена рецептора прогестерону відіграє суттєву роль у механізмах розвитку та перебігу невиношування вагітності, негативного результату вагітності та низької маси тіла новонароджених.

2. Від наявності того чи іншого поліморфізму може залежати вірогідність виникнення загрози передчасних пологів в різні терміни гестації або ж завершення вагітності передчасними пологами.

3. Генетична мінливість, яка може призвести до зміни біологічних функцій рецептора прогестерону, генетичний поліморфізм рецептора прогестерону є основним чинником ризику ускладнень передчасних пологів.

Список літератури

- Panikkar S, Jadhav S, Sharma S, Thakur M. Progins progesterone receptor gene polymorphism as a risk factor for preterm delivery. *Journal of medical pharmaceutical and allied sciences*. 2021;10(6):3942-6. doi: 10.22270/jmpas.2021.V10I6.1858
- Дяк КВ, Юзько ОМ. Причинні фактори передчасних пологів (новий погляд на проблему). *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2017;7(1):62-8. doi: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.11
- Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):31-8. doi: 10.2471/blt.08.062554
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379:2162-72. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60820-4
- Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG*. 2010;117(3):245-57. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02427.x
- Кривоустов ОС. Прогнозування та оптимізація лікування загрозового абортів у жінок з урахуванням алейного поліморфізму гена рецептора прогестерону [автореферат]. Київ; 2018. 21 с.
- Вовк ІБ, Горovenko НГ, Трохимович ОВ, Россоха ЗІ. Ранні репродуктивні втрати: етіологія, патогенетичні аспекти, діагностичні та лікувальні заходи. *Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія*. 2016;1:37-40.
- Luo G, Morgan T, Bahtiyar MO, Snegovskikh VV, Schatz F, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human progesterone receptor gene and spontaneous preterm birth. *Reprod Sci*. 2008;15(2):147-55. doi: 10.1177/1933719107310990
- Ozdemirci S, Karahanoglu E, Esinler D, Gelisen O, Kaykicoglu F. Influence of threatened miscarriage on pregnancy and early postpartum period: a case-control report. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(10):1186-9. doi: 10.3109/14767058.2014.947577
- Кривоустов ОС, Досенко ВС. Алейний поліморфізм гена рецептора прогестерону та його значення при невиношуванні вагітності. *Фізіологічний журнал*. 2015;61(2):111-9. doi: 10.15407/fz61.02.111
- Langmia IM, Apalasy YD, Omar SZ, Mohamed Z. Progesterone Receptor (PGR) gene polymorphism is associated with susceptibility to preterm birth. *BMC Med Genet* [Internet]. 2015[cited 2023 Mar 27];16:63. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4593226/pdf/12881_2015_Article_202.pdf doi: 10.1186/s12881-015-0202-1
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60074-4
- Bustos ML, Caritis SN, Jablonski KA, Reddy UM, Sorokin Y, Manuck T, et al. The association among cytochrome P450 3A, progesterone receptor polymorphisms, plasma 17-alpha hydroxyprogesterone caproate concentrations, and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[cited 2023 Apr 03];217(3):369. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5896763/pdf/nihms905531.pdf> doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.019
- Hackbarth BB, Ferreira JA, Carstens HP, Amaral AR, Silva MR, Silva JC, et al. Preterm birth susceptibility: investigation of behavioral, genetic, medical and sociodemographic factors. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(8):353-8. doi: 10.1590/so100-720320150005338
- Pařízek A, Koucký M, Dušková M. Progesterone, inflammation and preterm labor. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;139:159-65. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.008
- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60560-1
- Okabe H, Makino S, Kato K, Matsuoka K, Seki H, Takeda S. The effect of progesterone on genes involved in preterm labor. *J Reprod Immunol*. 2014;104-105:80-91. doi: 10.1016/j.jri.2014.03.008
- Crider KS, Whitehead N, Buus RM. Genetic variation associated with preterm birth: a HuGE review. *Genet Med*. 2005;7(9):593-604. doi: 10.1097/01.gim.0000187223.69947.db
- Oliveira TA, da Cunha DR, Policastro A, Traina É, Gomes MT, Cordioli E. The progesterone receptor gene polymorphism as factor of risk for the preterm delivery. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(6):271-5.
- Шевченко АО, Любомирська КС, Кирилук ОД. Невиношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016;10(2-3):58-63.
- Manuck TA, Major HD, Varner MW, Chettier R, Nelson L, Esplin MS. Progesterone receptor genotype, family history, and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2010;115(4):765-70. doi: 10.1097/aog.0b013e3181d53b83
- Кривоустов ОС. Особливості клінічного перебігу загрозового абортів у вагітних з різними варіантами алейного поліморфізму гена рецептора прогестерону. *Хірургія України*. 2017;3:73-7.
- Mesiano S, Wang Y, Norwitz ER. Progesterone receptors in the human pregnancy uterus: do they hold the key to birth timing? *Reprod Sci*. 2011;18(1):6-19. doi: 10.1177/1933719110382922
- Su MT, Lin SH, Chen YC. Association of sex hormone receptor gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;96(6):1435-44. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.030
- Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1): S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-s1-s2
- Li X. Unfolding the action of progesterone receptors. *J Biol Chem*. 2003;278(41):39261-4. doi: 10.1074/jbc.r300024200
- Rahnama R, Rafiee M, Fouladi S, Akbari-Fakhrabadi M, Mehrabian F, Rezaei A. Gene expression analysis of membrane progesterone receptors in women with recurrent spontaneous abortion: a case control study. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):790. doi: 10.1186/s13104-019-4787-x
- Raghupathy R, Al-Mutawa E, Al-Azemi M, Makhseed M, Azizieh F, Szekeres-Bartho J. Progesterone-induced blocking factor (PIBF)

- modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. *J Reprod Immunol.* 2009;80(1-2):91-9. doi: 10.1016/j.jri.2009.01.004
29. Peltier MR, Tee SC, Smulian JC. Effect of progesterone on proinflammatory cytokine production by monocytes stimulated with pathogens associated with preterm birth. *Am J Reprod Immunol.* 2008;60(4):346-53. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00633.x
 30. Schweikert A, Rau T, Berkholz A, Allera A, Daufeldt S, Wildt L. Association of progesterone receptor polymorphism with recurrent abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113(1):67-72. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.04.002
 31. Tiwari D, Bose PD, Das S, Das CR, Datta R, Bose S. MTHFR (C677T) polymorphism and PR (PROGINS) mutation as genetic factors for preterm delivery, fetal death and low birth weight: A Northeast Indian population based study. *Meta Gene.* 2015;3:31-42. doi: 10.1016/j.mgene.2014.12.002
 32. Кривопустов ОС, Досенко ВЄ. Варіанти гена рецептора прогестерону як генетичний фактор ризику загрозового аборту. *Фізіологічний журнал.* 2016;62(6):60-4. doi: 10.15407/fz62.06.060
 33. Кривопустов ОС. Прогнозування розвитку загрозового аборту у жінок з урахуванням поліморфізму гена прогестеронового рецептора. *Медицина сьогодні і завтра.* 2016;1:66-71.
 34. Ehn NL, Cooper ME, Orr K, Shi M, Johnson MK, Caprau D, et al. Evaluation of fetal and maternal genetic variation in the progesterone receptor gene for contributions to preterm birth. *Pediatr Res.* 2007;62(5):630-5. doi: 10.1203/pdr.0b013e3181567bfc
 35. Kurz C, Tempfer CB, Boeckkoer S, Unfried G, Nagele F, Hefler LA. The PROGINS progesterone receptor gene polymorphism and idiopathic recurrent miscarriage. *J Soc Gynecol Investig.* 2001;8(5):295-8. doi: 10.1016/s1071-5576(01)00123-x
- References**
1. Panikkar S, Jadhav S, Sharma S, Thakur M. Progins progesterone receptor gene polymorphism as a risk factor for preterm delivery. *Journal of medical pharmaceutical and allied sciences.* 2021;10(6):3942-6. doi: 10.22270/jmpas.2021.V10I6.1858
 2. Dyak KV, Ysko AM. Prychynni faktory peredchasnykh polohiv (novyi pohliad na problemu) [Causative factors of premature birth (a new look at the problem)]. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 2017;7(1):62-8. doi: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.11 (in Ukrainian)
 3. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):31-8. doi: 10.2471/blt.08.062554
 4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379:2162-72. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60820-4
 5. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG.* 2010;117(3):245-57. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02427.x
 6. Kryvopustov OS. Prohnozuvannia ta optymizatsiia likuvannia zahrozlyvoho abortu u zhinok z urakhuvanniam ale'noho polimorfizmu hena retseptora prohesteronu [Prediction and optimization of treatment of threatened abortion in women taking into account allelic polymorphism of the progesterone receptor gene] [abstract]. Kyiv; 2018. 21 p. (in Ukrainian)
 7. Vovk IB, Horovenko NH, Trokhymovych OV, Rossokha ZI. Ranni reproduktyvni vtraty: etiologhiia, patohenetychni aspekty, diahnostychni ta likuval'ni zakhody [Early reproductive losses: etiology, pathogenetic aspects, diagnostic and therapeutic measures]. *Zdorov'ia Ukrainy. Hinekologhiia. Akusherstvo. Reproduktohiia.* 2016;1:37-40. (in Ukrainian)
 8. Luo G, Morgan T, Bahtiyar MO, Snegovskikh VV, Schatz F, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human progesterone receptor gene and spontaneous preterm birth. *Reprod Sci.* 2008;15(2):147-55. doi: 10.1177/1933719107310990
 9. Ozdemirci S, Karahanoglu E, Esinler D, Gelisen O, Kayıkcıoğlu F. Influence of threatened miscarriage on pregnancy and early postpartum period: a case-control report. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(10):1186-9. doi: 10.3109/14767058.2014.947577
 10. Kryvopustov OS, Dosenko VE. Ale'nyi polimorfizm hena retseptora prohesteronu ta yoho znachennia pry nevyshuvanni vahitnosti [Single nucleotide polymorphisms in human progesterone receptor gene and its value in miscarriage or preterm delivery]. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2015;61(2):111-9. doi: 10.15407/fz61.02.111 (in Ukrainian)
 11. Langmia IM, Apalasy YD, Omar SZ, Mohamed Z. Progesterone Receptor (PGR) gene polymorphism is associated with susceptibility to preterm birth. *BMC Med Genet [Internet].* 2015[cited 2023 Mar 27];16:63. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4593226/pdf/12881_2015_Article_202.pdf doi: 10.1186/s12881-015-0202-1
 12. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60074-4
 13. Bustos ML, Caritis SN, Jablonski KA, Reddy UM, Sorokin Y, Manuck T, et al. The association among cytochrome P450 3A, progesterone receptor polymorphisms, plasma 17-alpha hydroxyprogesterone caproate concentrations, and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol [Internet].* 2017[cited 2023 Apr 03];217(3):369. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5896763/pdf/nihms905531.pdf> doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.019
 14. Hackbarth BB, Ferreira JA, Carstens HP, Amaral AR, Silva MR, Silva JC, et al. Preterm birth susceptibility: investigation of behavioral, genetic, medical and sociodemographic factors. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015;37(8):353-8. doi: 10.1590/s0100-720320150005338
 15. Pařízek A, Koucký M, Dušková M. Progesterone, inflammation and preterm labor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:159-65. doi: 10.1016/j.jsmb.2013.02.008
 16. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012;379(9832):2151-61. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60560-1
 17. Okabe H, Makino S, Kato K, Matsuoka K, Seki H, Takeda S. The effect of progesterone on genes involved in preterm labor. *J Reprod Immunol.* 2014;104-105:80-91. doi: 10.1016/j.jri.2014.03.008
 18. Crider KS, Whitehead N, Buus RM. Genetic variation associated with preterm birth: a HuGE review. *Genet Med.* 2005;7(9):593-604. doi: 10.1097/01.gim.0000187223.69947.db
 19. Oliveira TA, da Cunha DR, Policastro A, Traina É, Gomes MT, Cordioli E. The progesterone receptor gene polymorphism as factor of risk for the preterm delivery. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(6):271-5.
 20. Shevchenko A.A, Liubomyrs'ka KS, Kyrlyuk OD. Nevynoshuvannia vahitnosti: aktsent na chynnyky ryzyku, patohenez ta prohnozuvannia [Pregnancy loss: risk factors, pathogenesis and prognosis]. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2016;10(2-3):58-63. (in Ukrainian)
 21. Manuck TA, Major HD, Varner MW, Chettier R, Nelson L, Esplin MS. Progesterone receptor genotype, family history, and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2010;115(4):765-70. doi: 10.1097/aog.0b013e3181d53b83

22. Kryvopustov OS. Osoblyvosti klinichnoho perebihu zahrozlyvoho abortu u vahitnykh z riznymi variantamy alel'noho polimorfizmu hena retseptora prohesteronu [Threatened abortion clinical course in pregnant with different variations of progesterone receptor gene allele polymorphism]. Surgery of Ukraine. 2017;3:73-7. (in Ukrainian)
23. Mesiano S, Wang Y, Norwitz ER. Progesterone receptors in the human pregnancy uterus: do they hold the key to birth timing? Reprod Sci. 2011;18(1):6-19. doi: 10.1177/1933719110382922
24. Su MT, Lin SH, Chen YC. Association of sex hormone receptor gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2011;96(6):1435-44. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.030
25. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. Reprod Health. 2013;10(Suppl 1): S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-s1-s2
26. Li X. Unfolding the action of progesterone receptors. J Biol Chem. 2003;278(41):39261-4. doi: 10.1074/jbc.r300024200
27. Rahnama R, Rafiee M, Fouladi S, Akbari-Fakhrabadi M, Mehrabian F, Rezaei A. Gene expression analysis of membrane progesterone receptors in women with recurrent spontaneous abortion: a case control study. BMC Res Notes. 2019;12(1):790. doi: 10.1186/s13104-019-4787-x
28. Raghupathy R, Al-Mutawa E, Al-Azemi M, Makhseed M, Azizieh F, Szekeres-Bartho J. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. J Reprod Immunol. 2009;80(1-2):91-9. doi: 10.1016/j.jri.2009.01.004
29. Peltier MR, Tee SC, Smulian JC. Effect of progesterone on proinflammatory cytokine production by monocytes stimulated with pathogens associated with preterm birth. Am J Reprod Immunol. 2008;60(4):346-53. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00633.x
30. Schweikert A, Rau T, Berkholz A, Allera A, Daufeldt S, Wildt L. Association of progesterone receptor polymorphism with recurrent abortions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;113(1):67-72. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.04.002
31. Tiwari D, Bose PD, Das S, Das CR, Datta R, Bose S. MTHFR (C677T) polymorphism and PR (PROGINS) mutation as genetic factors for preterm delivery, fetal death and low birth weight: A Northeast Indian population based study. Meta Gene. 2015;3:31-42. doi: 10.1016/j.mgene.2014.12.002
32. Kryvopustov OS, Dosenko VE. Varianty hena retseptora prohesteronu yak henetychnyi faktor ryzyku zahrozlyvoho abortu [Progesterone receptor gene polymorphisms as genetic risk factor of threatened abortion]. Fiziologichnyi Zhurnal. 2016;62(6):60-4. doi: 10.15407/fz62.06.060 (in Ukrainian)
33. Kryvopustov OS. Prohnozuvannia rozvytku zahrozlyvoho abortu u zhinok z urakhuvanniam polimorfizmu hena prohesteronovoho retseptora [Forecasting the development of threatened abortion in women taking into account the progesterone receptor gene polymorphism]. Medicine Today and Tomorrow. 2016;1:66-71. (in Ukrainian)
34. Ehn NL, Cooper ME, Orr K, Shi M, Johnson MK, Caprau D, et al. Evaluation of fetal and maternal genetic variation in the progesterone receptor gene for contributions to preterm birth. Pediatr Res. 2007;62(5):630-5. doi: 10.1203/pdr.0b013e3181567bfc
35. Kurz C, Tempfer CB, Boeckscoer S, Unfried G, Nagele F, Hefler LA. The PROGINS progesterone receptor gene polymorphism and idiopathic recurrent miscarriage. J Soc Gynecol Investig. 2001;8(5):295-8. doi: 10.1016/s1071-5576(01)00123-x

Відомості про автора:

Токар П. Ю. – асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: tokar.petro@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5862-4532>

Information about author:

Tokar P. Yu. – assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: tokar.petro@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5862-4532>

Стаття надійшла до редакції 09.03.2023

© П. Ю. Токар

