

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра  
Е.Л.Богдан

«  » декабря 2020 г.

Регистрационный № 176-1220



**МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ  
НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

(инструкция по применению)

**УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:** государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

**АВТОРЫ:** д.б.н., профессор, академик НАН Беларуси Кильчевский А.В., д.б.н., профессор Мосэ И.Б., к.м.н. Дашкевич Э.В., к.м.н. Курлович И.В., Седляр Н.Г., Белуга М.В., Веремеева В.В.

Минск, 2020

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Е. Л. Богдан

29.12.2020

Регистрационный № 176-1220

**МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ НЕВЫНАШИВАНИЯ  
БЕРЕМЕННОСТИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”», ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

АВТОРЫ: А. В. Кильчевский, д-р биол. наук, проф. И. Б. Моссэ, канд. мед. наук  
Э. В. Дашкевич, канд. мед. наук И. В. Курлович, Н. Г. Седляр, М. В. Белуга,  
В. В. Веремеева

Минск 2020

Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) предназначена для определения вероятности невынашивания беременности. Метод основан на анализе результатов молекулярно-генетических и гемостазиологических исследований у женщин с учетом семейного и акушерского анамнеза и предназначен для использования в практической деятельности врачами-акушерами-гинекологами, врачами-гематологами и другими врачами-специалистами организаций здравоохранения всех технологических уровней оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

### **Молекулярно-генетический анализ**

1. Пробирки для образцов крови с К2ЭДТА объемом на 5 мл или без стабилизатора на 10 мл; тампон-зонды для забора буккального эпителия.
2. Миницентрифуга.
3. Пробирки с крышкой объемом 1,5 мл.
4. Наборы реактивов для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).
5. Пробирки стрипованные низкопрофильные с крышками, объемом 0,2 мл.
6. Автоматические пипетки переменного объема с одноразовыми сменными наконечниками.
7. Система детекции продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.
8. Перчатки медицинские.
9. Дезинфицирующие средства.
10. 2X буфер Master Mix для qPCR.
11. Аллель-специфичные праймеры, фланкирующие участок ДНК, содержащий анализируемый полиморфизм.
12. Бидистиллированная деионизированная вода.

### **Гемостазиологические исследования**

1. Пластиковая пробирка с 3,8 % (0,109 моль/л) 5,5-водным цитратом натрия в соотношении 9:1 или вакуумная система для забора крови с 3,2 % (0,109 моль/л) 2-водным цитратом натрия.
2. Центрифуга.
3. Термостат с пластиковыми стенками или коагулометр автоматического или полуавтоматического типа.
4. Перчатки медицинские.
5. Вода дистиллированная.
6. Наборы реagens для определения активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, концентрации фибриногена, активности протеинов S и C, антитромбина III, D-димеров, анти-Ха активности.
7. Плазма крови человека, нормальная.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

1. Медицинская помощь женщине с привычным невынашиванием беременности (МКБ-10: O26.2).
2. Привычный выкидыш (МКБ-10: N96).
3. Тяжелая преэклампсия (МКБ-10: O14.1).
4. Эклампсия (МКБ-10: O15).
5. Внутриутробная гибель плода, требующая предоставления медицинской помощи матери (МКБ-10: O36.4).
6. Плацентарные нарушения (МКБ-10: O43).
7. Другие болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период (МКБ-10: O99.1).
8. Другие нарушения свертываемости крови (МКБ-10: D68), в т.ч. тромбофилии: мутация V фактора (мутация Лейдена), мутация протромбина G20210A, дефицит антитромбина III (АТ-III), дефицит протеина С, дефицит протеина S, гомозиготная мутация MTHFR (C677T), гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

Отсутствуют.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

Метод, изложенный в настоящей инструкции, выполняется в 6 этапов:

### **I этап — сбор семейного анамнеза**

Семейный анамнез собирается, чтобы выяснить отсутствие (неотягощенный семейный анамнез) или наличие (отягощенный семейный анамнез) у родственников первой линии в возрасте до 50 лет инсульта, инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

### **II этап — сбор акушерского анамнеза**

Акушерский анамнез уточняется для выяснения количества беременностей, количества родов, наличия осложнений беременности (отягощенный акушерский анамнез).

### **III этап — гемостазиологические лабораторные исследования**

Гемостазиологические лабораторные исследования выполняются согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17 (далее — протокол). В случае отягощенного акушерского анамнеза в дополнение к тестам, указанным в протоколе, проводится углубленное гемостазиологическое исследование: определение активности протеинов S и C, антитромбина III.

Материалом для анализа служит плазма крови. Забор крови из вены осуществляется в соответствии с требованиями к коагулометрическому исследованию.

#### **IV этап — молекулярно-генетический анализ**

Молекулярно-генетический анализ выполняется в объеме, указанном в приложении А.

В качестве биологического материала для молекулярно-генетического анализа используется ДНК, выделенная из буккального эпителия или из лейкоцитов периферической крови.

Для идентификации полиморфных вариантов генов используется амплификация специфических последовательностей ДНК методом ПЦР с последующим разделением продуктов в полиакриламидном геле с помощью автоматического капиллярного электрофореза с полихромным лазерным сканированием или методом ПЦР в режиме реального времени, по окончании каждого цикла отжига-синтеза производится снятие показаний флуоресценции.

#### **V этап — количественное определение вероятности невынашивания беременности (в баллах)**

Для количественного определения вероятности невынашивания беременности производится генотипирование 25 полиморфных вариантов генов, которые были разделены на три группы в зависимости от степени их потенциального влияния на течение беременности (таблица 1).

**VI этап — медицинская профилактика невынашивания беременности у женщин с невыясненными причинами невынашивания беременности на основании решения врачебного консилиума в соответствии с приложением Б.**

#### **Трактовка результатов**

1. У женщин с отягощенным семейным анамнезом и без осложнений беременности в случае отсутствия отклонений гемостазиологических показателей от нормы проведение молекулярно-генетических исследований не показано.

2. У женщин с отягощенным семейным анамнезом и без осложнений беременности в случае наличия отклонений от нормы более 2-х гемостазиологических показателей рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований генов группы 1 (таблица 1).

3. У женщин с отягощенным акушерским анамнезом следует исключить акушерско-гинекологические причины невынашивания беременности, после чего проводится углубленное гемостазиологическое исследование. В случае отсутствия отклонений гемостазиологических показателей от нормы рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований генов группы 1 и 2 (таблица 1). В случае наличия отклонений гемостазиологических показателей от нормы — группы 1, 2 и 3 (таблица 1).

Таблица 1. — Группы генов в порядке их потенциальной значимости для анализа (приложение В)

Группы	Гены гемостаза	Гены регуляции артериального давления	Гены ангиогенеза	Гены фолатного цикла
1	FII G20210A (rs 1799963), FV G1691A (rs 6025), GP1BA C/T (rs 2243093), F11 C/T (rs 2289252), F13A1 Val34Leu (rs 5985)	AGTR1 A1166C (rs 5186), PPARD +294T/C (rs 2016520), eNOS 4a/4b (rs 61722009)	VEGF G-634C (rs 2010963)	MTHFR C677T (rs 1801133)
2	PAI 4G/4G (rs 1799889)	ACE Alu Ins/Del (rs 4646994), eNOS G894T (rs 1799983)	EPO G3876T (rs 1617640)	
3	F1 Thr312Ala (rs 6050), FGG C10034T (rs 2066865), ITGA2 C807T (rs 1126643), ITGB3 T1565C (rs 5918), F7 G10976A (rs 6046), F11 T/C (rs 2036914)	APOE Cys112Arg + Arg158Cys (rs 429358 + rs7412), PPARGC1A G1564A (rs 8192678)	CYBA C/T (rs 4673), HIF1AC1772T (rs 11549465)	MTHFR A1298C (rs 1801131)

### Алгоритм количественного определения вероятности невынашивания беременности

Количественное определение вероятности невынашивания беременности производится по результатам генетического тестирования 25 генов (таблица 1).

Комплексы генов риска оцениваются определенным количеством баллов в соответствии с таблицей 2, в которой указано во сколько раз каждый комплекс повышает вероятность невынашивания беременности, согласно вычисленным OR (отношение шансов), а число баллов для удобства расчетов умножается на 10 и округляется до целого. Например, если  $OR = 2,19$ , то количество баллов = 22.

Таблица 2. — Комплексы генов риска

Комплекс генов	p	OR	Балл
CC (F11 T/C) + GT (eNOSG894T)	0,023	2,19	22
ID (ACE) + GT (eNOSG894T)	0,031	1,75	18
TC (ITGB3) + GA (PPARGC1A)	0,037	2,15	22
TC (ITGB3) + TC (PPARD)	0,029	2,78	28
ValLeu (F13) + 4G4G (PAI-1)	0,025	1,98	20
E3E4 (APOE) + 4G4G (PAI-1)	0,017	3,49	35
ValLeu (F13) + TC (ITGB3)	0,013	2,50	25
ID (ACE) + ValLeu (F13) + GT (eNOS G894T)	0,048	2,13	21
TT (EPO) + CC (F11 T/C) + GT (eNOS G894T)	0,030	3,11	31
ID (ACE) + CC (F11 T/C) + GT (eNOS G894T)	0,002	4,46	45
ID (ACE) + TT (EPO) + CC (F11 T/C)	0,011	3,66	37

Каждый отдельный вариант гена также оценивается определенным количеством баллов (таблица 3). Гомозиготный вариант риска (например, Ala/Ala или T/T) оценивается в 10 баллов, а гетерозиготный (например, G/A) — в 5 баллов, так как гомозиготный вариант имеет два аллеля риска, а гетерозиготный — только один аллель риска. Вариант гена, не указанный в таблице 3, оценивается в 0 баллов.

Для каждой женщины определяется суммарный балл риска невынашивания беременности (сумма баллов риска отдельных генов и их комплексов). Чем выше количество баллов, тем выше риск невынашивания беременности.

Таблица 3. — Аллельные варианты риска невынашивания беременности

Ген, полиморфизм	Аллельный вариант риска	Число баллов
F1 Thr312Ala	Ala/Ala	10
F2 G20210A	A/A	10
	G/A	5
F5 Arg506Gln	A/A	10
	G/A	5
F13 Val34Leu	Leu/Leu	10
	Val/Leu	5
FGG C/T	T/T	10
ITGA2 C/T	T/T	10
ITGB3 T/C	C/C	10
	T/C	5
GP1BA C/T	C/C	10
	C/T	5
F11 C/T rs2289252	T/T	10
F11 T/C rs2036914	C/C	10
PAI 4G/5G	4G/4G	10
VEGF G-634C	C/C	10
EPO G3876T	T/T	10
CYBA C/T	T/T	10
HIF1A C1772T	T/T	10
MTHFR A1298C	C/C	10
MTHFR C677T	T/T	10
MTHFR A1298C + C677T	A/C + C/T	5
	A/C + T/T	5
ACE Alu Ins/Del	D/D	10
	I/D	5
eNOS 4a/4b	4a/4a	10
	4b/4a	5
eNOSG894T	T/T	10
	G/T	5
PPARD +294T/C	C/C	10
	T/C	5
PPARGC1A G1564A	A/A	10
	G/A	5
AGTR1 A/C	C/C	10
APOE Cys112Arg; Arg158Cys	E1/E1, E2/E2, E4/E4	10
	E1/E2, E1/E4, E2/E4, E3/E2, E3/E4	5

### **Трактовка результатов**

Количество баллов выше 40 свидетельствует о повышенной вероятности невынашивания беременности. Например, если сумма баллов равна 87, то вероятность невынашивания беременности увеличена в 2,2 раза ( $87 / 40 = 2,2$ ), а если количество набранных баллов составляет 120, то вероятность увеличена в 3 раза ( $120 / 40 = 3$ ).

Если сумма баллов равна или меньше 40, то вероятность невынашивания беременности не повышена.

Система балльного определения вероятности невынашивания беременности позволяет количественно оценить степень риска для каждой женщины и, в случае выявления риска указанной патологии, результаты молекулярно-генетического анализа служат основанием для медицинской профилактики.



Показания к проведению молекулярно-генетического анализа

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ



1. Отклонение от нормы двух и более показателей
2. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
3. ПВ — протромбиновое время



## Гены риска невынашивания беременности и их функции

Аббревиатура и название гена	Функции гена
<b>F1</b> (ген I фактора свертывания крови) <i>Thr312Ala</i>	Первый фактор свертывания крови регулирует последний этап коагуляционного каскада, влияет на образование белого тромба. Связан с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний
<b>F2</b> (ген II фактора свертывания крови – протромбина) <i>G20210A</i>	Мутация гена протромбина является фактором риска многих осложнений (невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, гестозы, задержка развития плода, отслойка плаценты). Риск потери плода в 1 триместре
<b>F5</b> (ген V фактора свертываемости крови) <i>Arg506Gln</i> (мутация Лейдена)	У женщин с мутацией F5 обнаруживают тромбозы в плаценте, что повышает риск развития осложнений беременности: невынашивания беременности на ранних сроках (риск повышается в 3 раза), отставания развития плода, позднего токсикоза, фетоплацентарной недостаточности
<b>FGG</b> (ген гамма цепи фибриногена) <i>C10034T</i> (rs2066865)	Ген FGG кодирует гамма-цепь фибриногена, которая является одним из трех пептидов, образующих субъединицы фибриногена. Показана ассоциация аллельного варианта TT гена фибриногена FGG с риском развития венозных тромбозов, в т. ч. у женщин во время беременности. Дефицит фибриногена может приводить к отслойке хориона/плаценты
<b>F7</b> (ген VII фактора свертываемости крови – проконвертина) <i>G10976A</i>	При снижении уровня проконвертина замедляется образование тромбина, катализирующего превращение фибриногена в фибрин с последующим образованием сгустка и остановкой кровотечения. При носительстве полиморфизма AA гена F7 нивелируются эффекты проконвертина и кровоточивость приобретает системный характер. Наличие у женщины гетерозиготного варианта полиморфизма гена F7 может приводить к отслойке хориона в 1 триместре беременности
<b>F11</b> (ген XI фактора свертывания крови) <i>T/C</i> (rs2036914)	Ген кодирует фактор свертывания крови и принимает участие в коагуляционном каскаде путем активации фактора F9. Важной функцией FXI является ингибирование фибринолиза путем стимулирования производства активируемого тромбином фибринолитического ингибитора. Основным проявлением дефицита FXI является кровотечение в областях с высоким уровнем фибринолиза. Женщины с дефицитом FXI имеют непредсказуемый риск кровотечений. Ассоциирован с риском развития тромбозов глубоких вен
<b>F11</b> (ген XI фактора свертывания крови) <i>C/T</i> (rs2289252)	Ген кодирует фактор свертывания крови и принимает участие в коагуляционном каскаде путем активации фактора F9, полиморфный вариант варианта T/T гена F11 (rs2289252) ассоциирован с риском развития различных тромбозов у женщин

<p><b><i>F13A1</i></b> (ген XIII фактора свёртывания крови) <i>Val34Leu</i></p>	<p>У носителей аллеля Leu количество фибриназы соответствует показателям нормы, но активность этого фермента повышена в 2–3 раза. Аллель Leu наблюдается у женщин с привычным невынашиванием беременности. Риск привычного невынашивания беременности еще выше у лиц – носителей аллеля в сочетании с вариантом 4G/4G в гене PAI-1</p>
<p><b><i>ITGB3</i></b> (ген белка интегрина бетта-3) <i>T1565C</i></p>	<p>Отвечает за взаимодействие тромбоцитов, на поверхности которых он расположен, с фибриногеном плазмы крови, что приводит к агрегации тромбоцитов и формированию тромба. Наличие аллеля С гена ITGB3 T1565C связано с повышенной частотой привычного невынашивания беременности – риск репродуктивных потерь увеличивается в 3,6 раза</p>
<p><b><i>ITGA2</i></b> (ген белка интегрина альфа-2) <i>C807T</i></p>	<p>Ген ITGA2 кодирует белок-<math>\alpha</math>-2-мембранный гликопротеин, обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с поврежденной стенкой сосудов, что является необходимым условием включения последующих звеньев свертывающей системы крови. Аллельный вариант Т/Т ассоциируется с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, что может являться фактором риска тромбофилии</p>
<p><b><i>GP1BA</i></b> (ген тромбоцитарного гликопротеина Ib) <i>-5T&gt;C</i></p>	<p>Полиморфизм проявляется однонуклеотидной заменой тимина (Т) на цитозин (С) в нетранслируемой области гена GP1BA, в результате чего происходит аминокислотная замена Val28Ala. Данный вариант приводит к нарушению регуляторной последовательности, что оказывает влияние на эффективность трансляции. Аллель С, увеличивая экспрессию GP1B на поверхности тромбоцита, повышает риск тромбообразования в артериальном русле, что может повышать риск невынашивания беременности. В европейской популяции частота распространения аллеля Т = 5 %. В целом распределение генотипов С/С, С/Т и Т/Т составляет 89, 10 и 1 % соответственно</p>
<p><b><i>PAI-1</i></b> (ген ингибитора активатора плазминогена) <i>675 4G/5G</i></p>	<p>Регулирует процесс фибринолиза. Повышение уровня PAI-1 при гипоксии приводит к снижению фибринолиза. Аллельный вариант 4G/4G связывают с привычным невынашиванием беременности, увеличением риска тяжелого гестоза. Гипоксия, задержка развития и внутриутробная гибель плода</p>
<p><b><i>VEGF</i></b> (ген фактора роста эндотелия сосудов) <i>G-634C</i></p>	<p>Ростовой фактор эндотелия сосудов VEGF играет критическую роль в созревании яйцеклетки и в процессе имплантации эмбриона. Вариант С/С предрасполагает к рецидивирующим отказам имплантации при экстракорпоральном оплодотворении</p>
<p><b><i>HIF1A</i></b> (ген фактора, индуцируемого гипоксией) <i>C1772T</i></p>	<p>HIF1A является основным регулятором экспрессии и секреции VEGF – ростового фактора эндотелия сосудов. Наличие варианта Т/Т снижает экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией (HIF1A), в результате чего происходит снижение продукции гена VEGF. Таким образом, различия в вызванной ишемией активации HIF-1 могут лежать в основе наблюдаемого разнообразия в экспрессии VEGF и представлять важный фактор риска. Выявлена корреляция между уровнями HIF-1 и качеством яйцеклеток</p>

<p><b>EPO</b> (ген рецептора эритропоэтина) <i>G3876T</i></p>	<p>Один из наиболее важных факторов эритропоэза и развития новых кровеносных сосудов. Опосредует действие эритропоэтина, приводит к увеличению снабжения тканей кислородом и питательными веществами, а также стимуляции обменных, в частности. анаболических, процессов. Это дает почву для роста новых кровеносных сосудов при плацентации. Гомозигота ТТ отрицательно влияет на процесс плацентации</p>
<p><b>CYBA</b> (ген цитохрома b) <i>C242T</i></p>	<p>Замена цитозина (С) на тимин (Т) приводит к структурным изменениям молекулы белка вместе со снижением ферментативной активности. Такие изменения могут приводить к развитию эндотелиальной дисфункции, преэклампсии средней и тяжелой степеней</p>
<p><b>eNOS</b> (ген эндотелиальной синтазы окиси азота) <i>4a/4b</i></p>	<p>Выявлена ассоциация данного полиморфизма с привычным невынашиванием беременности, частота аллеля 4a достоверно выше при привычном невынашивании, чем в контроле. Генотип 4b/4a рассматривается как нежелательный вариант</p>
<p><b>eNOS</b> (ген эндотелиальной синтазы окиси азота) <i>G894T</i></p>	<p>Аллель Т связан с развитием гипертонии, сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т. ч. с острой коронарной недостаточностью и геморрагическим инсультом, а также осложнениями беременности. Полиморфизм гена связан с различной акушерской патологией, в основе которой лежат изменения сосудистого тонуса (гестоз, плацентарная недостаточность, внутриутробная задержка развития плода, гипоксия или внутриутробная гибель плода)</p>
<p><b>APOE</b> (ген аполипротеина E) <i>Cys112Arg</i> <i>+Arg158Cys</i></p>	<p>Белок АРОЕ – фермент, играющий важную роль в метаболизме липидов. Носители аллелей E1, E2 и E4 предрасположены к нарушению липидного обмена и кровообращения, а также невынашиванию беременности</p>
<p><b>AGTRI</b> (ген сосудистого рецептора I типа ангиотензина-2) <i>A1166C</i></p>	<p>Замена аденина (А) на цитозин (С) сказывается на функциональной активности сосудистого рецептора I типа ангиотензина-2. Такие изменения могут вызвать изменения в пролиферации элементов через сосудистую стенку и сказаться на регуляции просвета сосудов, и привести к их непроходимости</p>
<p><b>PPARD</b> (ген ядерных рецепторов типа дельта, активирующих пролиферацию пероксисом) <i>+294T/C</i></p>	<p>Продукт гена является транскрипционным коактиватором ряда ядерных рецепторов, воздействуя на которые оказывает влияние на окисление жирных кислот, утилизацию глюкозы, термогенез, ангиогенез. Генотипы СС и СТ ассоциированы с более высоким уровнем липопротеинов низкой плотности, что является фактором риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Достоверное (<math>p &lt; 0,05</math>) увеличение распространенности генотипов с вариантным аллелем С гена PPARD в группе лиц свидетельствует о нарушении энергетического обмена при беременности и развитию плацентарной недостаточности, что способствует развитию задержки роста плода</p>

<p><b>ACE</b> (ген ангиотензин-превращающего фермента) <i>Alu Ins/Del</i></p>	<p>Носители аллеля D имеют более высокие уровни активности ангиотензина II – одного из самых мощных биологически активных веществ, повышающих артериальное давление. Аллель D обнаруживается у женщин с привычным невынашиванием и осложнениями беременности (плацентарная недостаточность, гестоз и др.)</p>
<p><b>PPARGC1A</b> (коактиватор ядерных рецепторов генов семейства PPAR и эстрогена) <i>G1564A</i></p>	<p>Продукт гена определяет обмен жиров и углеводов. Аллель A ассоциирован со снижением активности гена и уменьшением интенсивности окислительных процессов и митохондриального биогенеза в клетках. Достоверное увеличение распространенности генотипов с вариантным аллелем A гена PPARGC1A в группе пациентов свидетельствует о нарушении обмена жиров и углеводов при беременности и развитии плацентарной недостаточности, что способствует задержке роста плода</p>
<p><b>MTHFR</b> (ген метилен-тетрагидрофолат-редуктазы) <i>C677T</i></p>	<p>Фермент играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, необходимой для роста и развития кровеносной и иммунной систем. У лиц, гомозиготных по данному полиморфизму (генотип T/T), происходит снижение активности фермента примерно до 35 % от среднего значения и развитие гипергомоцистеинемии. Генотип T/T является фактором риска при осложнениях протекания беременности. Данные эффекты можно корректировать дополнительным приемом препаратов фолиевой кислоты</p>
<p><b>MTHFR</b> (ген метилен-тетрагидрофолат-редуктазы) <i>A1298C</i></p>	<p>При замене аденина (A) на цитозин (C) снижается ферментативная активность гена. Такое носительство приводит к гипергомоцистеинемии только при совместном носительстве с аллелем 677T того же гена. При отсутствии аллеля 677T гомозиготность по полиморфизму 1298C не сопровождается ни повышением концентрации общего гомотеина, ни снижением уровня фолата в плазме, но является фактором риска спонтанного аборта. Данные эффекты можно корректировать дополнительным приемом препаратов фолиевой кислоты</p>

УТВЕРЖДАЮ

\_\_\_\_\_

(руководитель учреждения,

\_\_\_\_\_

в котором внедрен способ)

\_\_\_\_\_

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ

1. Наименование предложения для внедрения: инструкция «Метод определения вероятности невынашивания беременности».

2. Кем предложено (наименование учреждения разработчика, автор): государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”», государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси».

3. Авторы: академик Кильчевский А. В., д-р биол. наук, профессор Моссэ И. Б., канд. мед. наук Дашкевич Э. В., канд. мед. наук Курлович И. В., Седляр Н. Г., Белуга М. В., Веремеева В. В.

4. Источник информации: инструкция по применению «Метод определения вероятности невынашивания беременности».

5. Где и когда начато внедрение:

\_\_\_\_\_

наименование лечебного учреждения, дата внедрения

6. Общее количество наблюдений: \_\_\_\_\_.

7. Результаты применения метода за период с \_\_\_\_ по \_\_\_\_  
положительные (количество наблюдений) \_\_\_\_\_  
отрицательные (количество наблюдений) \_\_\_\_\_  
неопределенные (количество наблюдений) \_\_\_\_\_.

8. Эффективность внедрения: \_\_\_\_\_

9. Замечания, предложения: \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

Ответственные за внедрение: