

УДК 616.839:575.191-055.2-053.7/.84

**В.В. Подольський, З.І. Россоха***Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної Академії медичних наук України, м. Київ*

## ГЕНОТИПІЧНЕ ТЕСТУВАННЯ ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ З ПОРУШЕННЯМИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ЗМІНАМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я

**Резюме.** В роботі представлені результати генотипічного тестування жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я. Вперше досліджено частоту розповсюдження делеційного поліморфізму гена GSTM1 та інсерційно-делеційного поліморфізму гена ACE у жінок з змінами репродуктивного здоров'я у вигляді безпліддя та лейоміоми матки в українській популяції.

**Ключові слова:** жінки фертильного віку, порушення вегетативного гомеостазу, зміни репродуктивного здоров'я, генотипічне тестування, поліморфізм гена ACE, GSTM1, GSTT1.

Сучасний розвиток генетики дозволив з'ясувати інформацію про генетичну обумовленість деяких захворювань і станів людини [1, 2]. Така генетична схильність організму до виникнення захворювань у деяких випадках обумовлена генетичним поліморфізмом, який може викликати появу в організмі людини білкових продуктів зі зміненими фізичними та хімічними властивостями [3, 4].

Накопичення інформації про особливості генотипу та поліморфізмів генів у майбутньому дозволить створити генетичний паспорт кожної людини. У сучасних умовах результати досліджень поліморфізмів генів можуть стати важливою інформацією для медико-генетичного консультування [6].

Особливості генотипу обумовлені певними послідовностями ДНК у різних локусах генів і є генетичними детермінантами індивідуальності кожної людини [1, 2].

Важливим, на нашу думку, було визначити розповсюдження поліморфних варіантів генів (ангелотензин перетворюючий фермент – ACE) у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу (ВГ), оскільки відомо, що диметил, карбоксіпептидаза ACE, яка є цинковмісною металопептидазою, яка відіграє важливу роль у регулюванні артеріального тиску [5-7].

ACE інактивує брадикинін, який є судинорозширювальний нонапептид, який бере участь в контролі судинного тонуусу і запальних реакціях. ACE був ідентифікований як мембранозв'язувальний фермент, що входить до складу декількох типів клітин, в тому числі судинних ендотеліаль-

них клітин, нейронів, макрофагів та інших [5].

До сьогодні чинники, які беруть участь в експресії гена ACE залишаються значною мірою не відомими.

Важливим є визначення поліморфних варіантів генів, що визначають індивідуальні особливості метаболічних процесів на клітинному рівні і обумовлюють індивідуальну реакцію екзогенних факторів та ендогенних продуктів, які утворюються внаслідок надмірного оксидантного стресу [6]. Серед таких генів, які беруть участь в метаболізмі шкідливих сполук, що утворюються внаслідок декомпенсованого оксидантного стресу важливе місце займають глутатіон-S-трансферази (GST) – ці сполуки представляють родину цитозольних білків, які беруть активну участь у процесах детоксикації та перетворенні екзогенних і ендогенних речовин та продуктів перексиду ліпідів. До цієї групи відносяться гени: GSTT1 та GSTM1 [5, 7].

Ген GSTT1 (T1-поліморфізм гена глутатіон-S-трансферази) – кодує структуру ферменту детоксикації t-глутатіон S-трансферазу та бере участь у процесах перетворення активних токсичних метаболітів в їх неактивні форми [6].

Ген GSTM1 (M1-поліморфізм гена глутатіон-S-трансферази) – кодує структуру ферменту t-глутатіон S-трансферази і відносяться до генів детоксикації, який забезпечує перетворення активних метаболітів загрозливих для організму речовин в неактивні водорозчинні форми і, таким чином, запобігає руйнуванню ДНК.

Мутація гену GSTM1, полягає в його делеції

(відсутності) і становить подекуди до 40%, що може підсилювати ушкоджувальну дію канцерогенів та токсинів.

Мутація гену *GSTT1* також полягає в делеції, а її частота сягає 15%. Повна відсутність цього ферменту може призводити до захворювань ішемічного ураження серця та розвитку онкологічних процесів [5, 6].

Саме тому, доповнюючи результати досліджень, які були представлені в попередніх наукових роботах, можна стверджувати, що у жінок із змінами репродуктивного здоров'я (РЗ) та порушенням ВГ на клітинному рівні відбуваються процеси характерні для оксидантного стресу і як наслідком цього є доцільність визначення поліморфних варіантів генів, які відповідають за процеси детоксикації [7].

**Мета дослідження:** провести генотипічне тестування жінок фертильного віку (ЖФВ) з змінами репродуктивного здоров'я залежно від особливостей порушення вегетативного гомеостазу.

**Матеріал і методи.** Нами було клінічно обстежено 360 жінок із порушеннями ВГ (синдромом вегетативної дисфункції (СВД), соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи (СДВНС) за гіпертонічним, гіпотонічним та кардіальним типом) та порушенням РЗ (артифіційний аборт, безпліддя та лейоміома матки). Всі обстежені жінки, таким чином, були розподілені на 4 групи залежно від змін ВГ: I група – жінки з порушеннями ВГ у вигляді СВД (90 жінок), II група – жінки з порушеннями ВГ у вигляді СДВНСВ, які за клінічними проявами мали гіпертонічний тип порушень (90 жінок), III група – жінки з порушеннями ВГ у вигляді СДВНСВ, які за клінічними проявами мали гіпотонічний тип порушень (90 жінок) та IV група – СДВНСВ, за кардіальним типом порушень (90 жінок). Крім цього, кожна з перелічених груп була розподілена на 3 підгрупи, залежно від змін РЗ, в I підгрупу входили ЖФВ, що перенесли артифіційний аборт (30 жінок), в 2-гу підгрупу входили ЖФВ з безпліддям (30 жінок) та в 3-ю підгрупу входили ЖФВ, що мали лейоміому матки (30 жінок). Контрольну групу становили 30 жінок без порушень ВГ.

Стан ВГ у обстежених жінок визначався за допомогою шкали вегетативних ознак А.М. Вейна, проведення функціональних проб, що характеризували стан вегетативної нервової системи, кардіоінтервалографії та огляду всіх обстежених жінок лікарем терапевтом.

Молекулярно-генетичний аналіз поліморфних варіантів генів *GSTT1*, *GSTM1*, *ACE* у хворих проводився у декілька етапів:

На першому етапі проведено забір периферичної крові в об'ємі 2,5 мл у стерильні пробірки закритої системи "Моновет" з етилендіамінтетраоцетової кислоти (ЕДТА), виробництва фірми "Sarstedt".

На другому етапі для визначення поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1* проводили мультиплексну полімеразну ланцюгову реакцію, а для гену *ACE* – алейспецифічну полімеразну ланцюгову реакцію в термоциклері "FlexCycler" (Analytic Jena, Німеччина) із додержанням модифікованих протоколів температурного режиму реакції (табл. 1).

Генетичні дослідження проведені у 240 жінок з змінами РЗ та порушенням ВГ, які в рівних кількостях були розподілені по групах і відповідали клінічно-обстеженим жінкам з порушеннями ВГ.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У обстежених пацієнток було проведено аналіз результатів генетичного тестування, залежно від встановлених клінічних проявів порушень ВГ та змін РЗ. У жінок з СВД спостерігалася найбільша частота II генотипу за геном *ACE*, яка становила 25%, що відповідає загальнопопуляційним показникам (рис. 1). Відомо, що цей генотип є протективним до розвитку серцево-судинної патології, що пояснює зменшення його частоти у пацієнток з СДВНС за гіпертонічним та гіпотонічним типами.

Найменша частота II генотипу (12,5%) виявлена у ЖФВ з змінами РЗ та порушенням ВГ у вигляді СДВНС за кардіальним типом. У жінок з СДВНС за гіпертонічним та гіпотонічним типами спостерігалися відмінності у розповсюдженні DD генотипу та DD генотипу за геном *ACE*. При наявності у обстежених жінок СДВНС за гіпертонічним типом була збільшена частота DD генотипу, яка становила 35,14% порівняно з 23,33% у обстежених жінок з СДВНС за гіпотонічним типом. Виявлені генотипи дозволяють характеризувати індивідуальний стан жінок та можуть бути використані для призначення профілактичних заходів.

При дослідженні поліморфізму гена *GSTT1* (рис. 2) найбільша частота делеційного поліморфізму виявлена у ЖФВ з змінами РЗ та порушенням ВГ у вигляді СДВНС за кардіальним типом і становила 25,81%, а найменша у жінок з СВД і становила – 10,71%. При розрахунку показника співвідношення шансів визначено майже трикратне зростання ризику розвитку СДВНС по кардіальному типу при наявності цього генотипу  $OR=2,90$  (0,68-12,27).

Частота делеційного поліморфізму *GSTT1* серед ЖФВ з змінами РЗ та порушенням ВГ у вигляді СДВНС за гіпертонічним та гіпотонічним

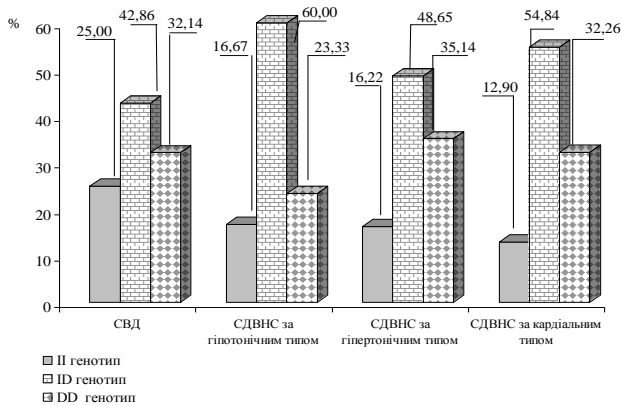


Рис. 1. Частота поліморфних варіантів гена ACE у обстежених жінок фертильного віку з змінами репродуктивного здоров'я залежно від порушень вегетативного гомеостазу

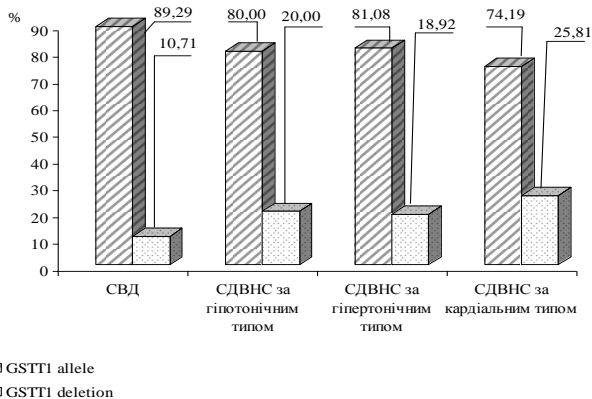


Рис. 2. Частота поліморфних варіантів гена GSTT1 у обстежених жінок фертильного віку з змінами репродуктивного здоров'я залежно від порушень вегетативного гомеостазу

типами майже не вирізнялася між собою.

Найбільшою частота делеційного поліморфізму GSTM1 серед ЖФВ зі змінами РЗ та порушенням ВГ у вигляді СДВНС за гіпотонічним типом становила 63,33%, а найменша спостерігалась у жінок з СДВНС за кардіальним типом – 41,94% (рис. 3).

Частота делеційного поліморфізму GSTM1 серед ЖФВ зі змінами РЗ та порушенням ВГ у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом та СВД майже не вирізнялася між собою.

Аналіз результатів генетичного тестування був проведений також залежно від змін РЗ (жінки, що перенесли артифіційний аборт, жінки з безпліддям та жінки з лейоміомою матки) та порушення ВГ, при цьому визначався делеційний поліморфізм генів GSTT1, GSTM1 та інсерційно-делеційний поліморфізм гена ACE. У жінок перерахованих груп з порушеннями ВГ делеційний поліморфізм гена GSTT1 було виявлено у 17,65% жінок, що перенесли артифіційний аборт, у 19,48%

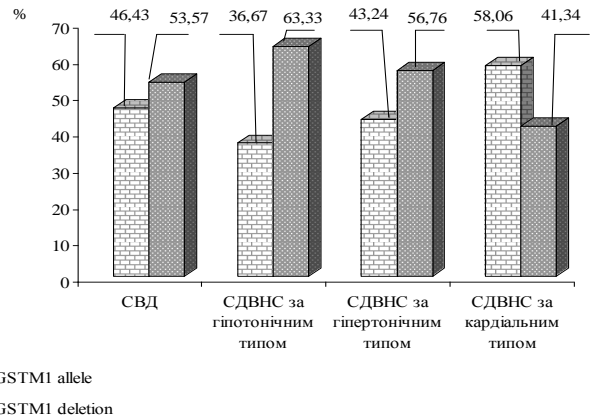


Рис. 3. Частота поліморфних варіантів гена GSTM1 у обстежених жінок фертильного віку з змінами репродуктивного здоров'я залежно від порушень вегетативного гомеостазу

жінок з безпліддям та у 18,75% жінок з лейоміомою матки (рис. 4). Отримані частоти делеційного поліморфізму гена GSTT1 у групах обстежених вірогідно не вирізнялися між собою. Отримані дані щодо частот поліморфних варіантів гена GSTT1 у групах обстежених не вирізняються також від аналогічних частот встановлених для представників української та більшості європейських популяцій.

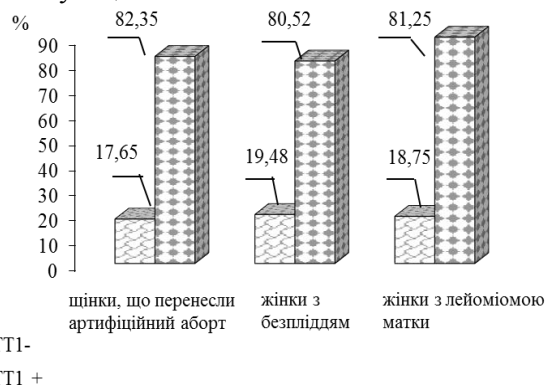


Рис. 4. Розповсюдження поліморфних варіантів гена GSTT1 у обстежених жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу залежно від змін репродуктивного здоров'я

У обстежених жінок з безпліддям та порушенням ВГ частота делеційного поліморфізму гена GSTM1 становила 51,95%, а у жінок з лейоміомою матки та порушеннями ВГ становила 50%. Отримані результати по цих групах не вирізнялися від частот делеційного поліморфізму цього гена, що, за науковими джерелами, наведено для представників української та більшості європейських популяцій.

У жінок, що перенесли артифіційний аборт з порушеннями ВГ у 12 із 17 (70,59%) було вияв-

лено делеційний поліморфізм гена GSTM1, зростання частоти цього делеційного поліморфізму можна пояснити впливом цього поліморфного варіанту на схильність жінок до певних психологічних процесів та більш частого переривання фізіологічної вагітності, хоча на цей процес впливають й інші чинники, зокрема соціально-економічні. Дані багатьох досліджень, проведених у популяціях по всьому світу показують взаємозв'язок генів сімейства GST та цитопротективних ефектів. Ген GSTM1 відноситься до сімейства GST генів, фенотипічна відсутність активності ферменту настає внаслідок нуль-генотипу (успадкування гомозиготної делеції всього гена), що, в свою чергу, дозволяє прослідковувати чіткий взаємозв'язок між певними типами патологій та поліморфізмом даного гена. Дані досліджень проведених нами в попередні роки та результати визначення місця епігенетичних факторів проведені нами за допомогою клініко-генеалогічного анкетування, підтверджують такі впливи. Дані багатьох експериментальних та клінічних досліджень вказують на наявність тісного взаємозв'язку оксидативного стресу, утворення активних форм кисню та порушень роботи серцево-судинної системи. Прямая модуляція вазомоторної функції відбувається за рахунок ангіотензину-2, ендотеліну-1, уротензину-2 та інших ферментів. Невеликі концентрації внутрішньоклітинних активних форм кисню необхідні для підтримки окисно-відновлювального потенціалу в клітині. Підвищення концентрації активних форм кисню в клітині переважає над вазодилататорним ефектом оксиду азоту, що на системному рівні призводить до порушень роботи серцево-судинної системи. Серед ендогенних антиоксидантів одним з основних ферментів є глутатіон пероксидаза, які знешкоджують водневі та органічні пероксиди. Сам по собі

глутатіон є прямим антиоксидантом за рахунок перетворення вільних радикалів. Таким чином, нуль-генотип генів GSTT1 та GSTM1 виключає ферментативну активність клітин організму направлену на боротьбу з оксидативним стресом. Проведені дослідження вказують на вплив оксидативного стресу у суб'єктів з відсутністю GSTM на варіабельність серцевого ритму.

Дані проведених нами досліджень показують, що найбільша кількість жінок з змінами РЗ мала делеційний поліморфізм одного з генів GSTT1 або GSTM1 при порушенні ВГ у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом. Серед порушень РЗ у жінок з СДВНС за гіпертонічним типом такий делеційний поліморфізм одного з генів GSTT1 або GSTM1 найбільш часто виявлявся у жінок з безпліддям.

У ЖФВ з порушеннями ВГ, що перенесли артифіційний аборт, спостерігалось також відхилення від нормального розподілу інсерційно-делеційного поліморфізму гена ACE, а саме – у них переважав DD генотип та ID генотип, а II генотип виявлявся значно рідше. Частота DD генотипу за геном ACE у жінок з порушеннями ВГ і безпліддям та у жінок з порушеннями ВГ і лейоміомою матки становила – 25,97% та 37,50% відповідно.

У жінок з порушеннями ВГ і лейоміомою матки та у жінок з порушеннями ВГ, що перенесли артифіційний аборт, спостерігається відхилення від нормального розподілу частот поліморфних варіантів гена ACE.

Отримані дані поліморфних варіантів досліджених генів було порівняно з аналогічними у 55 пацієнток групи контролю (жінки без змін РЗ та без порушень ВГ). Результати порівняльного аналізу частот генотипів у жінок з безпліддям та контрольної групи представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл частот поліморфних варіантів генів у жінок фертильного віку з безпліддям та контрольної групи

Досліджуваний ген	Генотипи	Група жінок з безпліддям, (n=77)		Контрольна група, (n=55)		Результати статистичного аналізу			
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	$\chi^2$	p	OR	95%CI
GSTT1	allele	62	80,52%	41	74,55%	0,36	0,546	0,71	0,31-1,62
	deletion	15	19,48%	14	25,45%	0,36	0,546	1,41	0,62-3,23
GSTM1	allele	37	48,05%	34	61,82%	1,92	0,165	0,57	0,28-1,16
	deletion	40	51,95%	21	38,18%	1,92	0,165	1,75	0,87-3,54
ACE (I/D)	II	18	23,38%	14	25,45%	0	0,945	0,89	0,4-2,00
	ID	39	50,65%	25	45,45%	0,15	0,145	1,13	0,43-1,33
	DD	20	25,97%	16	29,09%	0	0,967	0,87	0,6-2,10

Таблиця 2

## Розподіл частот поліморфних варіантів генів у жінок фертильного віку з лейоміомою матки та контрольної групи

Досліджу- ваний ген	Генотипи	Група жінок з лейоміомою матки, (n=32)		Контрольна група, (n=55)		Результати статистичного аналізу			
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	$\chi^2$	p	OR	95%CI
GSTT1	allele	26	81,25	41	74,55	0,2	0,651	0,68	0,23-1,98
	deletion	6	18,75	14	25,45	0,2	0,651	1,48	0,50-4,35
GSTM1	allele	16	50,00	34	61,82	0,72	0,395	1,62	0,67-3,91
	deletion	16	50,00	21	38,18	0,72	0,395	0,62	0,26-1,49
ACE (I/D)	II	3	9,38	14	25,45	2,38	0,123	0,3	0,08-1,15
	ID	17	53,13	25	45,45	0,22	0,64	1,36	0,57-3,26
	DD	12	37,50	16	29,09	0,33	0,568	1,46	0,58-3,68

Порівняно з групою контролю у жінок з безпліддям спостерігалось підвищення частоти делеційного поліморфізму гена GSTM1 та гетерозиготного генотипу ID гена ACE. Результати порівняльного аналізу частот генотипів у жінок з лейоміомою матки та контрольної групи представлено в таблиці 2.

Отримані результати показали, що у жінок з лейоміомою матки також переважали делеційний поліморфізм гена GSTM1 та генотипи ID, DD гена ACE.

Визначені відмінності вказують на імовірні спільні механізми розвитку безпліддя та лейоміоми матки. Наступним етапом нами було проаналізовано всі можливі комбінації досліджених генів. Суттєві відмінності було визначено лише для однієї комбінації генотипів – 20,78% жінок з безпліддям мали комбінацію генотипів ID(ACE)/allele (GSTT1)/del(GSTM1) порівняно з контрольною групою (7,27%). Результатами статистичного аналізу показано, що зазначена комбінація генотипів була асоційована з розвитком безпліддя у жінок. За наявності комбінації генотипів ID(ACE)/allele (GSTT1)/del(GSTM1) ризик розвитку безпліддя у жінок збільшувався майже у 13 разів ( $\chi^2=18,52$ ,  $p<0,001$ , OR=12,75 95 % CI:3,72-23,67). Така сама комбінація частіше визначалася у жінок з лейоміомою матки.

Частота делеційного поліморфізму GSTM1 серед ЖФВ з порушенням ВГ у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом та СВД майже не вирізнялася між собою. При цьому, у жінок з безпліддям, лейоміомою матки та у жінок, що перенесли артіфіційний аборт аналіз показників генотипічного тестування частоти розповсюдження генотипів проводився залежно від різних порушень ВГ.

У жінок з порушеннями ВГ у вигляді СДВНС

за гіпотонічним типом була збільшена частота делеційного поліморфізму гена GSTM1 у всіх трьох підгрупах жінок зі змінами РЗ порівняно з контрольною групою жінок. Найбільшою частотою цього генотипу була у жінок з таким порушенням ВГ, що перенесли артіфіційний аборт. Частота DD генотипу у жінок з лейоміомою матки та СДВНС за гіпотонічним типом була найвищою і становила 60%.

При цьому, у всіх трьох підгрупах жінок зі змінами РЗ та таким порушенням ВГ відсутність генотипу II є закономірною, його рідше виявляють у жінок з підвищеним тиском, для нього описано протективний ефект, що стосується епізодів артеріальної гіпертензії.

**Висновки.** 1. Вперше досліджено частоту розповсюдження делеційного поліморфізму гена GSTM1 та інсерційно-делеційного поліморфізму гена ACE у жінок з змінами репродуктивного здоров'я у вигляді безпліддя та лейоміоми матки в українській популяції. 2. Виявлено схожі генетичні особливості у розвитку порушень фертильності у жінок репродуктивного віку, що мали порушення репродуктивного здоров'я у вигляді безпліддя та лейоміоми матки. Комбінація генотипів ID(ACE)/allele (GSTT1)/del(GSTM1) збільшує ризик розвитку безпліддя у жінок майже в 13 разів ( $\chi^2=18,52$ ,  $p<0,001$ , OR=12,75 95% CI:3,72-23,67).

3. Розподіл поліморфних варіантів генів у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я, залежно від порушень вегетативного гомеостазу, виявив закономірності пов'язані з впливом генів на показники артеріального тиску, що стосувалися переважно жінок з соматофорною дисфункцією вегетативної нервової системи за гіпертонічним та гіпотонічним типами. У жінок, що перенесли артіфіційний аборт та мали делеційний поліморфізм

гена GSTM1, генотипи ID, DD гена ACE частіше виявляли порушення вегетативного гомеостазу у вигляді соматофорною дисфункцією вегетативної нервової системи за гіпертонічним та кардіаль-

ним типами.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується вивчення змін репродуктивного здоров'я залежно від порушень вегетативного гомеостазу.

#### Список використаної літератури

1. Баранов В.С. Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям / В.С. Баранов // *Мед. генетика*. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 102-112.
2. Обухова В.В. Взаимосвязь полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / В.В. Обухова, Н.Н. Белушкина // *Вопр. биолог. мед. и фармацевт. химии*. – 2007. – № 2. – С. 4-10.
3. Делеционный полиморфизм гена ангиотензин превращающего фермента у детей и подростков с артериальной гипертензией / В.Г. Майданник, Н.В. Хайтович, В.Е. Досенко [и др.] // *Педиатрия*. – 2007. – Т. 86, № 2. – С. 24-28.
4. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Лб, 2009. – 528 с.
5. Correlation of angiotensin converting enzyme activity and the genotypes of I/D polymorphism in the ACE gene with preterm birth and birth weight / R. Uma, S.J. Forsyth, A.D. Struthers [et al.] // *Europe Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2008. – Vol. 141, Issue 1. – P. 27-30.
6. Majid K.H. Oxidative Stress in Primary Infertility of Women / K.H. Majid, J.M. Hamza, B.S. Al-Ghazali // *Global Journal of Medical Research*. – 2013. – Vol. 13, Issue 2. – P. 2249-4618.
7. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part II – endometriosis / C.B. Tempfer, M. Simoni, B. Destenaves, J.M. Fauser // *Human Reproduction Update*. – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. 97-118.

#### ГЕНОТИПИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЯМИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА И ИЗМЕНЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

**Резюме.** В работе представлены результаты генотипического тестирования женщин фертильного возраста с нарушениями вегетативного гомеостаза и изменениями репродуктивного здоровья. Впервые исследовано частоту распространения делеционного полиморфизма гена GSTM1 и инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE у женщин с изменениями репродуктивного здоровья в виде бесплодия и миомы матки в украинской популяции.

**Ключевые слова:** женщины фертильного возраста, нарушения вегетативного гомеостаза, изменения репродуктивного здоровья, Генотипическое тестирование, полиморфизм гена ACE, GSTM1, GSTT1.

#### GENOTYPIC TESTING OF FERTILE AGED WOMEN WITH DISORDERS OF VEGETATIVE HOMEOSTASIS AND CHANGES IN REPRODUCTIVE HEALTH

**Abstract.** The results of genotypic testing of fertile aged women with disorders of vegetative homeostasis and changes in reproductive health are presented in the article. The frequency of dissemination of deletion GSTM1 gene polymorphism and insertion deletion ACE gene polymorphism in women with such changes in reproductive health as infertility and uterine myoma among Ukrainian population have been investigated for the first time.

**Key words:** fertile aged women, disorders of vegetative homeostasis, changes in reproductive health, genotypic testing, polymorphism of ACE gene, GSTM1, GSTT1

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,  
the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv)

Надійшла 15.01.2015 р.

Рецензент – проф. Юзько О.М. (Чернівці)