

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**Л. В. Саркисова**

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: преждевременные роды, факторы риска, генетические маркёры, аллель, генотип, мутантная аллель, гомозигота, гетерозигота, полиморфизм генов IL-1 β (T31C), TNF- α (G308A) и IL-10 (G1082A).

Tayanch soʻzlar: erta tugʻilish, xavf omillari, genetik belgilar, allel, genotip, mutant allel, homozigot, geterozigota, IL-1 β (T31C), TNF- α (G308A) va IL-10 (G1082A) genlarining polimorfizmi.

Key words: preterm birth, risk factors, genetic markers, allele, genotype, mutant allele, homozygote, heterozygote, polymorphism of the IL-1 β (T31C), TNF- α (G308A) and IL-10 (G1082A) genes.

В статье представлены результаты генетического исследования у 223 женщины в сроке гестации 22-36 недель, из них 65 женщин с угрозой прерывания беременности, 52 с преждевременными родами, в контрольную группу вошли 106 беременных женщин. Изучен полиморфизм генов IL-1 β (T31C), TNF- α (G308A) и IL-10 (G1082A) на аппарате «Rotor-Gene Q». Материалом явилась выделенная из периферической венозной крови беременных женщин ДНК. Исследования показали, что полиморфизм генов IL-1 β (T31C) и IL-10 (G1082A) являются маркерами для прогнозирования преждевременных родов.

MUDDATIDAN OLDIN TUGʻILISH NATIJALARINI BAHOLASH VA YAXSHILASHDA IMMUNOLOGIK MARKERLARNING DIAGNOSTIK AHAMIYATI**L. V. Sarkisova**

Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, Oʻzbekiston

Maqolada 22-36 haftalik homiladorlik davridagi 223 ayolda oʻtkazilgan genetik tadqiqot natijalari keltirilgan, ulardan 65 nafari homiladorlik xavfi ostida boʻlgan, 52 nafari erta tugʻilgan, nazorat guruhiga 106 nafar homilador ayol IL genlari polimorfizmi kiritilgan "Rotor-Gene Q" qurilmasida -1 β (T31C), TNF- α (G308A) va IL-10 (G1082A). Material homilador ayollarning periferik venoz qonidan ajratilgan DNK edi. Tadqiqotlar shuni koʻrsatdiki, IL-1 β (T31C) va IL-10 (G1082A) gen polimorfizmlari erta tugʻilishni bashorat qilish uchun markerlardir.

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMMUNOLOGICAL MARKERS IN PREDICTING AND IMPROVING OUTCOMES OF PREMATURE BIRTH**L. V. Sarkisova**

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

The article presents the results of a genetic study in 223 women at a gestation period of 22-36 weeks, 65 were women with threatened miscarriage, 52 with premature birth, the control group included 106 pregnant women. The polymorphism of the genes IL-1 β (T31C), TNF- α (G308A) and IL-10 (G1082A) was studied on the "Rotor-Gene Q" device. The material was DNA isolated from the peripheral venous blood of pregnant women. Studies have shown that IL-1 β (T31C) and IL-10 (G1082A) gene polymorphisms are markers for predicting preterm birth.

Актуальность. Во всем мире преждевременные роды (ПР) являются одним из самых важных аспектов проблемы охраны здоровья матери и ребенка, являясь тяжёлой патологией беременности, распространённость которого с каждым годом увеличивается, несмотря на успешное развитие науки [5,7]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в экономически развитых странах преждевременные роды являются исходом 5-12% всех беременностей. В России частота ПР составила 5-10% и не имеет тенденции к снижению за последние 10 лет. По данным мировой литературы, в начале XXI века этот показатель в США составил 10,1%, в Англии—7,8%, во Франции—7,2% [1,3,8].

В течение последних лет в Узбекистане частота преждевременных родов сохраняется в пределах 9-15%, кроме того, около 70% случаев ранней неонатальной смертности связано с недоношенностью. В связи с этим в последние годы все больше внимания учёных привлекает поиск генетических предикторов преждевременных родов с целью прогнозирования и своевременного выбора акушерской тактики, с целью снижения перинатальной смертности, и материальных затрат на проведение терапии и реабилитации новорожденных [2,4].

Материалы и методы обследования. Нами было изучено течение беременности и родов 223 женщин в сроке гестации 22-36 недель, из них 65 женщин с угрозой прерывания беременности, 52 с преждевременными родами. В контрольную группу вошли 106 беременных женщин.

Генетические исследования выполнялись в Республиканском научно - исследовательском медицинском центре Гематологии в отделении Молекулярной клеточной медицинской

технологии. Исследования проводились на аппарате «Rotor-Gene Q». Материалом явилась выделенная из периферической венозной крови беременных женщин ДНК. У всех женщин наблюдаемой основной группы было проведено генетическое исследование полиморфизма генов IL-1b (T31C), TNF-α (G308A) и IL10 (G1082A).

Результаты и обсуждение. Нами изучено частотное распределение аллелей и генотипов полиморфизма гена IL-1b (T31C) TNF-α (G308A) и IL-10 (G1082A) в группе беременных с угрожающими преждевременными родами, с преждевременными родами и нормально протекающей беременностью, включённых в наше исследование. В нашем исследовании мы обнаружили, что у пациентов основной группы гомозиготный ТТ или генотип дикого типа гена IL-1b (T31C) был у 31,6%, гетерозиготный генотип ТС у 43,6%, СС гомозиготный СС или генотип мутантной формы у 24,8% беременных.

Частота аллелей гена IL-1β была следующей: в основной группе доля аллеля Т и мутантного аллеля С составила 53,4% и 46,6%, тогда как в контрольной группе эти показатели составили 58% и 42% соответственно установленному соотношению.

Для аллеля Т соответственно ($\chi^2=1,0$; $p >0,4$;

PP=0,9; 95% ДИ: 0,65–1,3; ОШ=0,8; 95% ДИ: 0,57–1,21). Для мутантного аллеля С соответственно ($\chi^2=1,0$; $p >0,4$; PP=1,1; 95% ДИ: 0,74–1,6; ОШ=1,2; 95% ДИ: 0,83–1,75). Что касается ОШ, мутантный аллель С увеличивает риск преждевременными роды у беременных, включенных в исследование (ОШ =0,53; 95% ДИ: 0,3–2,15). Наши результаты для обоих аллельных генов были надежными ($\chi^2=4,5$; $p=0,05$). Генотипы Т/Т, Т/С, С/С T31C в гене IL-1β у беременных в основной группе составили 31,6%, 43,6% и 24,8%, по сравнению с контрольной группой эти показатели составили 35,8%, 44,3% и 19,8%. В основной группе установлено, что преобладали гетерозиготные Т/С и мутантные С/С генотипы, причем Т/С ($\chi^2=0,0$; $P>0,95$; PP=1,0; 95% ДИ: 0,6–1,61; OR=1,0; 95% ДИ: 0,57–1,65), а мутантный генотип С/С ($\chi^2=0,8$; $P>0,4$; RR=1,3; 95% ДИ: 0,73–2,16; ОШ=1,3; 95% ДИ: 0,71–2,52). Из представленных данных видно, что в нашем исследовании у беременных с мутантным вариантом генотипа С/С значительно повышен риск преждевременными роды (ОШ =1,3; 95% ДИ: 0,71–2,52). Таким образом, поскольку AUC в среднем составляет 0,76, мутантный аллель С, С/С гетерозигота гена IL-1β имеет относительно высокую прогностическую эффективность в качестве маркера для прогнозирования преждевременными роды.

Ген TNF-α в основной группе беременных с диким гомозиготным генотипом G/G составил 88%, а гетерозиготным генотипом G/A–12%, соответственно, в контрольной группе–88,7% и 11,3% беременных был равен. Ни в одной из групп не было обнаружено гомозиготного мутантного варианта A/A. При изучении распределения аллелей гена TNF-α установлено, что аллель G дикого типа встречался у беременных контрольной группы на 94,3%, а в основной группе – на 94%. Доля мутантного аллеля A составила 12% в основной группе и 14% в контрольной группе. Для аллеля G соответственно ($\chi^2=0,0$; $p=0,9$; RR=1,0; 95% ДИ: 0,49–2,05; ОШ=0,9; 95% ДИ: 0,43–2,09). Для мутантного аллеля A соответственно ($\chi^2=0,0$; $p=0,9$; RR=1,0; 95% ДИ: 0,43–2,32; ОШ=1,1; 95% ДИ: 0,48–2,35). При сравнении генотипов G/G, G/A, A/A гена TNF-α (G308A) в основной и контрольной группах установлено, что дикий генотип G/G чаще встречался у беременных контрольной группы, в то время как в основной группе чаще встречались гетерозиготные генотипы G/A, что достоверно превалировало. Мутантный гомозиготный генотип A/A не выявлен у беременных обеих групп. Стати-

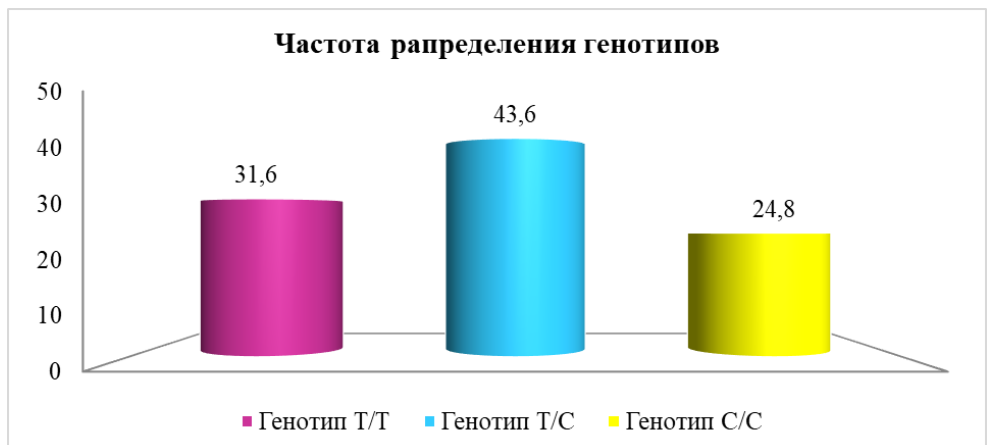


Рис. 1. Распределение генотипов полиморфизма T31C у гена IL-1b у беременных основной группы.

стические данные показали, что отношение шансов (ОШ) мутантного аллеля А (ОШ=1,1; 95% ДИ: 0,48–2,35) и гетерозиготного генотипа G/A (ОШ=1,1; 95% ДИ: (0,47–2,42) является фактором риска развития преждевременными роды, но учитывая($\chi^2=0,0$; P=0,9) не является статистически достоверным.

В прогностической модели аллелей гена TNF- α установлено, что чувствительность мутантных аллелей в основной группе показала хороший результат 94%, специфичность аллелей показала низкий результат 6%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,5. Полученные значения AUC показывают, что полиморфизм rs1800629 (G308A) гена TNF- α является статистически недостоверным как независимая прогностическая модель развития преждевременных родов для всех групп.

Изучали частотное распределение аллелей и генотипов полиморфизма гена IL-10 (G1082A) в группе беременных с риском преждевременных родов, осложнений преждевременных родов и нормально протекающей беременностью. Гомозиготный генотип G/G составил 17,9%, гетерозиготный генотип G/A – 39,3%, гомозиготная мутантная форма A/A – 42,7% в основной группе беременных с риском развития преждевременных родов и осложненной преждевременных родов. У беременных контрольной группы эти генотипы были равны 3,8%, 31,1%, 65,1% соответственно. В нашем исследовании частота аллеля G дикого типа и мутантного аллеля А составила 37,6% и 62,4% в основной группе и 19,3% и 80,7% в контрольной группе соответственно. Для аллеля G соответственно ($\chi^2=18,1$; p=0,01; RR=1,9; 95% ДИ: 1,4–2,7; ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,64-3,85). Для мутантного аллеля А соответственно ($\chi^2=18,1$; p=0,01; RR=0,5; 95% ДИ: 0,3–0,88; ОШ=0,4; 95% ДИ: 0,26-0,61). Что касается ОШ, мутантный аллель А увеличивает риск преждевременных родов у беременных, включенных в исследование (ОШ=0,4; 95% ДИ: 0,26-0,61) Статистический анализ, полученный нами для обоих аллельных генов, был надежным ($\chi^2=18,1$; p=0,01). Генотипы G/G, G/A, A/A гена ИЛ-10 (G1082A) у беременных основной группы составили 17,9%, 39,3% и 42,7% по сравнению с контрольной группой, 3,8%, 31,1%, 65,1% соответственно. В контрольной группе частота выявления G/G дикого генотипа оказалась несколько выше и соответственно ($\chi^2=11,2$; p=0,01; RR=4,8; 95% ДИ: 3,07-7,37; OR=5,6; 95% ДИ: 2,04-15,25). Такое же соотношение гетерозиготного генотипа G/A отмечено в основной и контрольной группах и соответственно ($\chi^2=1,6$; p=0,3; RR=1,3; 95% ДИ: 0,77-2,06; ОШ=1,4; 95% ДИ: 0,82-2,49), установлено, что мутантный генотип A/A превосходил контрольную группу и соответственно ($\chi^2=11,2$; p=0,01; RR=0,7; 95% ДИ: 0,4-1,08; ОШ=0,4; 95% ДИ: 0,23-0,68) – соотношение.

При разделении основной группы беременных на две подгруппы, в первую подгруппу мы включили беременных с риском развития преждевременных родов, то есть аллель G гена IL-10 составил 36,9%, аллель А – 63,1%.

В контрольной группе эти показатели были равны 19,3% и 80,7% соответственно. По сравнению с группой I доля аллелей G в контрольной группе соответственно незначительно преобладала ($\chi^2=12,9$; p=0,01; RR=1,9; 95% ДИ: 1,14-3,19; ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,5-3,97). А показатель аллеля А был несколько выше в группе I по сравнению с контрольной группой

соответственно ($\chi^2=12,9$; p=0,01; RR=0,5; 95% ДИ: 0,33-0,84; ОШ = 0,4; 95% ДИ: 0,25-0,67). Из перечисленных выше показателей было видно, что мутантный аллель А, в свою очередь, значительно увеличивает вероятность преэклампсии. Дикий G-аллель играет защитную роль. Результаты нашего исследования были статистически достоверны ($\chi^2=12,9$; P=0,01). Полиморфизм G1082A гена ИЛ-10 в I и II группах, показатель

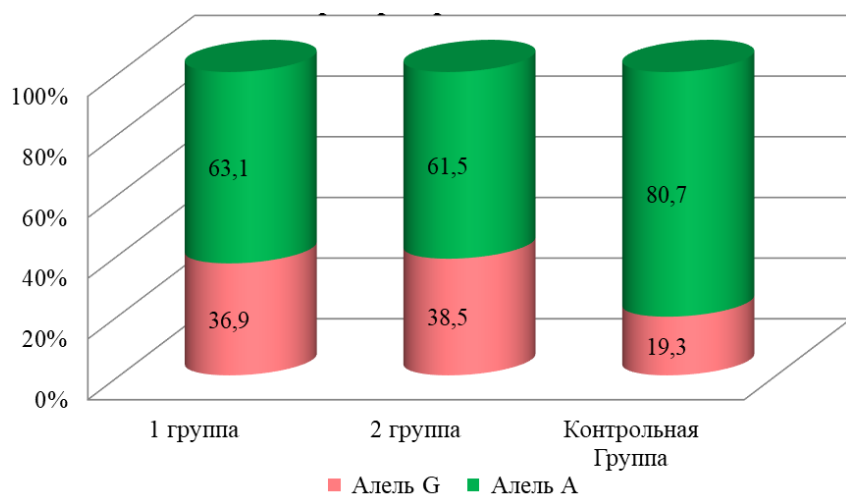


Рис. 2. Частота распространения аллелей генотипов полиморфизма гена G 1082A IL -10 в основной и контрольной группах.

распространения аллеля G дикого типа, с одинаковой частотой встречался у беременных I группы (беременные с риском преждевременных родов) и группы II (беременные, осложненные преждевременных родов) 36,9% и 38,5% соответственно. Мутантный аллель A встречался одинаково часто в обеих группах, 63,1% и 61,5% соответственно. Во II группе выявлено преобладание показателя гомозиготного генотипа дикого G/G по сравнению с I группой (20% и 15,4% соответственно; $\chi^2=6,7$; $p=0,01$; RR=4,1; 95% ДИ: 1,62-10,24; ОШ=4,6; 95% ДИ: 1,45-14,81). В группе I по сравнению со группой II частота выявления гетерозиготного генотипа G/A оказалась выше, показатели аналогов выше на 33,8% и 46,2% соответственно ($\chi^2=3,4$; $p=0,1$; RR=1,5; 95 % ДИ: 0,63-3,5; ОШ=1,9; 95% ДИ: 0,96-3,74). По сравнению с I группой, во II группе выявлена более высокая частота встречаемости мутантного A/A гомозиготного генотипа, соотношение составило 46,2% к 38,5% и соответственно ($\chi^2=10,1$; $p=0,01$; RR=0,6; 95% ДИ: 0,24-1,46; ОШ = 0,3; 95% ДИ: 0,17-0,66).

Выводы. Таким образом, прогноз развития преждевременных родов по мутантному аллелю A гена IL-10 и IL-1b обладает высокой прогностической эффективностью. Можно сделать вывод, что мутантная форма генотипа A/A имеет значение в развитии преждевременных родов в основной группе и может быть предиктором преждевременных родов у женщин узбекской нации.

Использованная литература:

1. Волков В. Г., Чурсина О. В, Современные возможности прогнозирования преждевременных родов. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание – 2020 – №1- С.30-35.
2. Герман А. И. Факторы риска преждевременных родов «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2020»- С.34-37.
3. Горина К. А. Оптимизация акушерской тактики у пациенток высокого риска преждевременных родов на основании комплексной оценки клинических и молекулярно-биологических факторов / Москва 2021- С. 3-13.
4. Мусалаева И. О., Тарасенко Е. В., Костин И. Н., Азова М. М., Оленев А. С. Преждевременные роды: новые возможности прогнозирования Акушерство и Гинекология Том 8 №3- 2020. С.10-14.
5. Радзинский В. Е., Оразмурадov А. А., Савенкова И. В., Дамирова К. Ф., Хаддад Х. Преждевременные роды — нерешенная проблема XXI Века. Кубанский Научный Медицинский Вестник. 2020; 27(4).-С. 27–37
6. Федотовская О. И. Оптимизация акушерской тактики при преждевременных родах- Роль клинических и молекулярно-генетических факторов / Москва 2014 Автореферат.
7. Xian-Ling Cao., Xuan-You Zhou., Song -Chang Chen., Chen -Ming Xu. Association of Il-4 and Il-10 Polymorphisms With Preterm Birth Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022. Journal Frontiers in Immunology. 2022.- Vol. 13. Article 917383. P. 1-1
8. Qin Zhu., Jian Sun., Ying Chen. Preterm birth and single nucleotide polymorphisms in cytokine genes //Journal Translational Pediatrics. 2014; 3(2) P. 120–134.