

**АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ITGA2-A2
ИНТЕГРИН 807 (rs 1126643) У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ОГРАНИЧЕНИЯ
РОСТА ПЛОДА****Н. Н. Мавлянова, М. Ж. Аслонова, Г. А. Ихтиярова, Д. Б. Мирзаходжаева**Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино,
Бухара, Узбекистан

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: синдром ограничения роста плода, ген эндотелиальной системы, ген ITGA2.**Таянч сўзлар:** хомила ўсиши чегараланиш синдроми, эндотелиал тизими гени, ITGA2 гени.**Key words:** fetal growth restriction syndrome, endothelial system gene, ITGA2 gene.

В статье приводится молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена интегрин альфа-2 ITGA2 у беременных с синдромом ограничения роста плода (СОРП). Результаты исследования показали, что функционально неблагоприятный аллель Т и ассоциация полиморфизма генотипа С/Т полиморфизма гена ITGA2- α 2 не являются значимым детерминантом повышенного риска развития СОРП в Узбекистане ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$).

**ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРДА ҲОМИЛА ЎСИШИ ЧЕГАРАЛАНИШИ СИНДРОМИ
РИВОЖЛАНИШИДА ITGA2 АЛЬФА-2 807(rs 1126643) ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИ
УЧРАШИШ ДАРАЖАСИ****Н. Н. Мавлянова, М. Ж. Аслонова, Г. А. Ихтиярова, Д. Б. Мирзаходжаева**

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази,
Тошкент, Ўзбекистон

Ушбу мақолада хомила ўсиши чегараланиши синдроми билан кечаётган хомиладорларда интегрин альфа-2 ITGA2 гени полиморфизмини аниқлаш тадқиқотлари ифодаланган. Текширишлар шуни кўрсатдики, ITGA2- α 2 генининг номақбул аллели Т ва С/Т полиморфизми ассоциацияси Ўзбекистонда хомила ўсиши чегараланиши синдромина ривожланишида хавф кўрсаткичга эга эмаслиги ифодаланди. ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$).

**ANALYSIS OF THE FREQUENCY OF OCCURRENCE OF ITGA2-A2 INTEGRIN 807 (rs 1126643) GENE
POLYMORPHISM IN PREGNANT WOMEN WITH FETAL GROWTH RESTRICTION SYNDROME****N. N. Mavlyanova, M. J. Aslonova, G. A. Ikhtiyarova, D. B. Mirzahodjaeva**

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology, Tashkent, Uzbekistan

The article presents a molecular genetic study of polymorphism of the ITGA2 integrin alfa-2 gene in pregnant women with fetal growth restriction syndrome. The results of the study showed that the functionally unfavorable T allele and the association of the C/T genotype polymorphism of the ITGA2- α 2 gene polymorphism are not a significant determinant of an increased risk of developing ORPS in Uzbekistan ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$).

Проблема исследования синдрома ограничения роста плода (СОРП) является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве. В последнее время в акушерской практике частота СОРП, несмотря на все усилия научного и практического акушерства, остается высокой и составляет 28-36% среди акушерских осложнений [1,2,3-10]. Вопросам этиопатогенетических аспектов синдрома ограничения роста плода посвящено большое количество работ, тем не менее продолжается изучение патогенетических механизмов этой патологии с целью профилактики репродуктивных потерь.

Согласно литературным данным при изучении этиологии и патогенеза СОРП необходимо учитывать генетические факторы предрасположенности, которые обуславливают возникновение ряда патологических состояний при взаимодействии со средовыми факторами, характеризующиеся иммунологическими нарушениями, эндокринопатиями, нарушением эндотелиальной системы, тромбофилиями и др. [2].

Эпидемиологические исследования говорят о том, что в 40-75% случаев тромбофилия матери предрасполагает к развитию патогенетических механизмов осложнений беременности.

сти, что составляет около 39,1% - при синдроме потери плода, отслойке хориона -11,5%, тромбоза во время беременности и в послеродовом периоде, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты - 13,6% [5-18]. Исследованиями доказано, что при тромбофилии развивается системная эндотелиальная дисфункция, возникают определенные нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода, активируется провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови [10].

В возникновении СОРП определенную роль играют ассоциации полиморфизмов генов, факторов и компонентов системы гемостаза, приводящие к нарушению функциональной активности. Однако данные разных авторов существенно противоречивы. Так, одни исследователи установили ассоциацию между риском ПР и наличием у пациентки фактора V свертывания крови [13, 14]; а по данным других авторов, связь между полиморфизмом генов, определяющих тромбофилии, и риском ПР отсутствует [15, 16].

Несмотря на изученность некоторых генов, ассоциированных с механизмом развития синдрома ограничения роста плода, проблема эта диктует необходимость проведения дальнейших, в том числе и генетических исследований для наиболее эффективной диагностики и прогноза развития данной патологии.

Целью исследования явилась оценка выявляемости ассоциации полиморфизма гена интегрин альфа-2 (гликопротеин Ia/IIa тромбоцитов) (ITGA2) системы гемостаза у женщин с физиологическим течением беременности и синдромом ограничения роста плода в узбекской популяции Бухарской области.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 80 беременных в сроки гестации 8-36 недель: 40 женщин с физиологически протекающей беременностью и своевременными родами, наблюдавшиеся с ранних сроков гестации в женских консультациях г. Бухары (контрольная группа), и 40 беременных с СОРП, госпитализированных в акушерский стационар г.Бухары (основная группа).

Диагноз «синдром ограничения роста плода», классифицируемый по МКБ X P00-P96 / P05-P08, устанавливался по состоянию массы тела ниже, а длины тела выше 10-го перцентиля для гестационного возраста. «Маловесный» ребенок для рассчитанного срока беременности. Обследование и лечение женщин, включенных в исследование, проводилось в акушерском стационаре Бухарского перинатального центра, согласно клиническим рекомендациям МЗ РУз. Критерии включения в исследование: одноплодная самопроизвольно наступившая беременность, добровольное информированное согласие женщины, одобрение локального этического комитета.

Молекулярно-генетические исследования проводились путем выделения тотальной геномной ДНК из 100 мкл цельной венозной крови, сорбентным методом с использованием набора «Проба-ГС-Генетика» («Гено-технология», Узбекистан). Однонуклеотидные полиморфизмы (ITGA2) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием прибора iCycler iQ5 (Bio-Rad) и наборов «Кардиогенетика. Тромбофилия» («ДНК-технология», Россия).

Генотипирование полиморфизма С/Т гена ITGA2 проводили на ПЦР амплификаторе в реальном времени Rotor Gene 6000 Модель 65H0-100 (Австралия), с использованием тест-системы компании «Синтол» Кат. №-NP_555_100_RG (Россия), по инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Частоту вариантов аллелей и генотипов (f) вычисляли по формуле: $f=n/2N$ и $f=n/N$, где n – встречаемость варианта (аллеля и генотипа), N – объем выборки.

Результаты исследования. Клинико-функциональные исследования 80 беременных показали, что у 40 был выявлен синдром ограничения роста плода (СОРП), что составило 50%. По степени тяжести СОРП I степени тяжести диагностирован - у 4 (10%), II степени – у 19 (47,5%) и III степени тяжести – у 13 (32,5%).

Таблица 1.

Частота распределения генотипов полиморфизма С/Т гена ITGA2-α2 (PLAII) в группах беременных с учетом СОРП и без.

Группы		Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1	Контрольная группа Беременные без СОРП n=40 (80)	77	96,3	3	3,75	37	92,5	3	7,5		
2	Беременные с СОРП n=40 (80)	76	95,0	4	5	36	90,0	4	10		

Примечание: n – число обследованных пациентов

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма С/Т гена ITGA2-α2 у беременных выявило следующие показатели (таблица 1).

Как видно из таблицы 1, распределение аллелей полиморфизма С/Т гена ITGA2-α2 у беременных с физиологическим течением выявило наличие благоприятного аллеля С в 96,3% случаев (77/80), тогда как неблагоприятный аллель Т – в 3,75% (3), что имел достоверный характер. А в группе беременных с СОРП частота выявляемости благоприятного аллеля С составила 95% случаев (76/80), а мутантного аллеля Т – 5% (4) соответственно.

Анализ выявляемости ассоциации полиморфизма генотипов гена ITGA2-α2 в контрольной группе беременных показал, что ассоциация полиморфизма благоприятных генотипов С/С составило 92,5% случаев (37/40) в 28,6% случаев, гетерозиготных генотипов С/Т – в 7,5% случаев (3/40), что в 12,3 раза было ниже по сравнению с показателями генотипов С/С соответственно (P < 0,05). Тогда, как в группе беременных с СОРП выявляемость ассоциации полиморфизма благоприятных генотипов С/С составила 90% (36/80), а гетерозиготные варианты генотипов С/Т выявлялись в 10% случаев (4/80) соответственно. Полученные данные свидетельствовали о том, что гетерозиготный вариант С/Т в 1,3 раза превышал показатели контрольной группы.

Анализ полученных молекулярно-генетических результатов исследования показывает, ассоциация полиморфизма С/Т гена ITGA2-α2 с риском развития синдрома ограничения роста плода недостоверная. ($\chi^2=0,2$; P=0,7), т.е., по предварительным данным функционально неблагоприятный аллель Т полиморфизма С/Т гена ITGA2-α2 не является значимым детерминантом повышенного риска развития синдрома ограничения роста плода в популяции Бухарской области. (P>0,05). При этом отмечается слабая тенденция к увеличению частоты генотипа Т/Т полиморфизма С/Т гена ITGA2-α2 в группе беременных с СОРП по сравнению с группой беременных без СОРП.

Согласно таблице 2, выявлены недостоверные различия между ожидаемой и наблюдаемой частотой генотипов полиморфизма С/Т гена ITGA2-α2. Наблюдаемые частоты генотипов соответствуют теоретически ожидаемым и находятся в равновесии Харди-Вайнберга.

Согласно таблице 3, отмечается, не очень высокий индекс гетерозиготного дефицита (D=-0,1). Выявлено незначимое отклонение наблюдаемого распределения генотипов от ожидаемого при РХВ полиморфизма С/Т гена ITGA2-α2 за счет недостатка наблюдаемого

Таблица 2.

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма С/Т гена ITGA2-α2 группах беременных без СОРП.

Генотипы	частота генотипов		χ^2	P
	наблюдаемая	ожидаемая		
С/С	92,5	92,64	0,0	0,6
С/Т	7,5	7,2	0,004	
Т/Т	0,0	0,14,4	0,056	
Всего	100,00	100,00	0,060	

Таблица 3.

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по PХВ полиморфизма С/Т гена ITGA2-α2 группах беременных СОРП.

Генотипы	частота генотипов		χ^2	P
	наблюдаемая	ожидаемая		
С/С	90,0	90,25	0,0	0,7
С/Т	10,0	9,5	0,01	
Т/Т	0,0	0,254	0,1	
Всего	100,00	100,00	0,1	

количества гетерозигот в основной группе пациентов.

Выводы: ассоциация полиморфизма С/Т гена ITGA2-α2 с риском развития синдрома ограничения роста плода недостоверная ($\chi^2=0.2; P=0.7$)

Предварительный анализ молекулярно-генетических исследований показывает, что функционально неблагоприятный аллель Т и ассоциация полиморфизма генотипа С/Т полиморфизма гена ITGA2-α2 не является значимым детерминантом повышенного риска развития СОРП в Узбекистане ($\chi^2<3.8; P>0.05$).

Использованная литература:

1. Арутюнян А.В., Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Пустыгина А.В., Миравшили М.И. Современные подходы к диагностике, медикаментозной терапии и профилактике акушерских осложнений у женщин с тромбофилией. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX (4): 90-8.
2. Бицадзе В.О, Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия Акушерство • Гинекология • Репродукция 322018. Том 12. № 1 <http://www.gynecology.su> как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина. 2012; 5 (60): 22-29.
3. Каримов Х.Я., Саидов А.Б., Бобоев К.Т., Ассесорова Ю.Ю. и др. Фундаментальные и прикладные аспекты молекулярной генетики в медицине. / Научное издание. – Ташкент: ИПТД «Узбекистан», 2016 – 352 с.
4. Любич Н.И. Патогенетические аспекты преждевременных родов при тромбофилии (принципы диагностики и профилактики). // автореф. Докт. Дисс. – Ташкент. -2016 – 76с.
5. Машкова Т.Я. Клиническое значение определения факторов ангиогенеза, генетических и приобретенных форм тромбофилии в системе мероприятий профилактики повторных неудач ЭКО. // автореф. Канд. Диссертация. – Москва. – 2016 . – с.28.
6. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложненным протеканием беременности. Спиридонова М.Г., Трифонова Е.А., Фалюшина С.В. и др.// Медицинская генетика. – 2007. – т.6.- №7(61) с.-38-42.
7. Мозговая Е.В. Исследование генетической предрасположенности к гестозу: полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия / Е.В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней, 2003. — Т. LII, № 2. — С. 25-34.
8. Хруслов М.В., Боева М.И., Жабин С.Н., Уханова И.Ю., Авагова С.А. Частота встречаемости тромбофилических полиморфизмов у женщин с синдромом потери плода, проживающих на территории Курской области. Тромбоз, гемостаз и реология. 2014; 3: 35-8.
9. Третьякова Т.Б., Башмакова Н.В., Демченко Н.С. Генетические предикторы акушерских осложнений: межгенные ассоциации. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; (6): 18-20.
10. Gargano J.W., Holzman C.B., Senagore P.K., Reuss M.L., Pathak D.R., Friderici K.H., Jernigan K., Fisher R. Polymorphisms in thrombophilia and renin-angiotensin system pathways, preterm delivery, and evidence of placental hemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2009; 201 (3): 317. e1-9.
11. Djodejevic V., Rakicevic L.J., Micovic D. et al. Factor V Leiden, FII G20210A, MTHFR C677T mutations as risk factors for venous thrombosis during pregnancy and puerperium // Vognosanit Pregl. – 2005. – Vol.62. – P.201-205.
12. Druil L., Damante G., D' Elia A. et al. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia// Int.J. Gynae col. Obstet. -2005 – Vol.88. – P.265 – 270.
13. Hiltunen L.M., Laivuori H., Rautanen A., Kaaja R., Kere J., Krusius T., Rasi V., Paunio M. Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth – a population-based nested case-control study. J Thromb Haemost. 2011; 9 (1): 71-8.
14. Mondry A., Loh M., Liu P. et al. Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data // BMC Nephrol. — 2005. — Vol. 6, N. 1. — P. 1.