

УДК 618.39(075.8)

РОЛЬ MTRR ГЕНА КАК ПРЕДИКТОРА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ярматова Ш.З.

РИО ва БСИАТМҚФ, Кашкадарья, Узбекистан.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время ведущую значимость представляет генетическое прогнозирование риска развития невынашивания беременности. Исследования ответственных полиморфизмов ассоциации генов способствует раскрытию новых патогенетических механизмов развития патологии. Материал и методы исследования. Нами обследованы 130 женщин беременных в возрасте от 21 до 36 лет. Результаты исследования. В контрольной группе здоровых беременных выявляемость функционального аллеля А гена MTRR составило - 100% случаев (30/60), тогда как в основной группе беременных с НВ беременности аллель А определялся – в 79% (158/200) случаев, что в 1,3 раза было ниже по сравнению с контрольной группой. ($\chi^2=1,03$; $p<0.0001$; OR=0.03; 95%CI 0.00 – 0.51). Заключение. Результатами исследования установлено, что риск развития невынашивания беременности в случае наличия в геноме вариантного аллеля G полиморфизма увеличен в 32,4 раза (OR=32,4).

АКТУАЛЬНОСТЬ

Невынашивание беременности является актуальной медицинской и социальной проблемой, и ее частота, по данным ВОЗ, на протяжении нескольких лет составляет 20% от всех желанных беременностей (15%-самопроизвольные выкидыши и 5% преждевременные роды) и не имеет тенденции к снижению, несмотря на многочисленные и эффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последние годы [1,3,6,9]. Ранние потери беременности (до 12 недель) составляют практически 85% от всех потерь и являются инструментом естественного отбора [2,4,5,10]. До 60-80% ранних выкидышей обусловлены хромосомными аномалиями зародыша, что относится в большей степени для спорадических прерываний, связанных также с целым рядом социально-биологических (курение, употребление алкоголя, наркотиков, вредные производственные факторы, воздействие радиации) и медицинских факторов (предшествующие искусственные аборты, острые инфекционные заболевания) [7,8,11]. Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности [6,8].

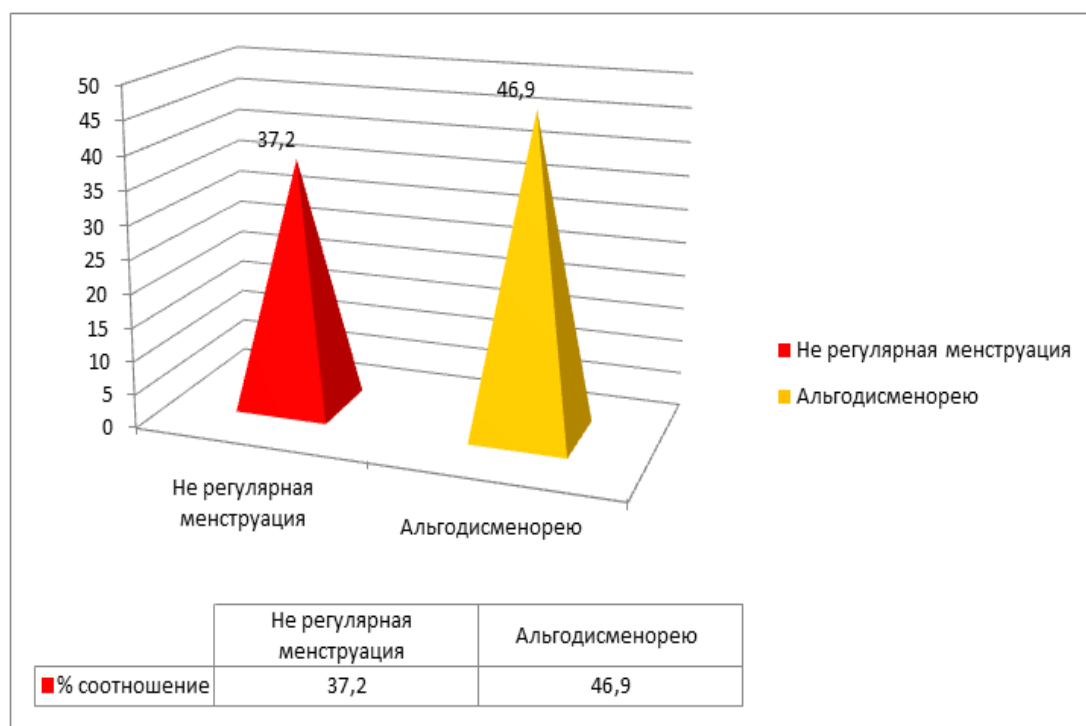
По данным мировых экспертов 1/5 беременность заканчивается ранним выкидышем которая до сих пор остаётся необъяснимой. До сегодняшнего дня было проведено множество работ посвященной данной проблеме, но она остаётся не

решенной до конца и по сей день. Около 15% супружеских пар обращается к специалистам по поводу первичного или вторичного бесплодия, но даже после применения вспомогательных репродуктивных технологий 1/3 наступившей беременности заканчивается выкидышем. Исходя из вышеуказанных мы решили внести свой вклад в данную острую проблему и провели своё собственное исследование.

Материал и методы исследования. Нами обследованы 130 женщин беременных в возрасте от 21 до 36 лет. У всех беременных проводили общеклинические, инструментальные, функциональные (УЗИ, доплерометрия), молекулярно-генетические ПЦР исследования. У всех обследованных женщин проводились консультация смежных специалистов, (терапевт, невропатолог, инфекционист, дерматолог, эндокринолог и др.) Основную группу составили 100 женщин с невынашиванием беременности после ЭКО. Контрольную группу составили 30 беременных с физиологическим течением беременности после ЭКО. Для выявления полиморфизма генотипа, состоящего из аллелей G>A гена MTRR, из образцов ДНК были отобраны аллели-специфические праймеры от производителя. Для генотипирования образцов ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были проведены исследования 200 образцов ДНК. Они были разделены на три группы. Из них 1-группа 51 беременных с риском на угрозу прерывание беременности после ЭКО, 2-группа 46 беременных после прерывание в сроки до 14 недели беременности с неудачным ЭКО и 3 контрольная группа 20 беременных женщин с физиологическим течением беременности. Критериями включения в настоящее исследование для женщин с НБ были: а) отсутствие в анамнезе женщин медицинских аборт, родов и внематочных беременностей; б) наличие 2 и более выкидышей; в) отсутствие врожденных аномалий развития матки. У всех исследуемых женщин были взяты письменные согласия на исследование. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета статистических программ Statistica, по методу Фишера-Стьюдента.

Результаты исследования. Средний возраст беременных женщин в основной группе составляло $29,7 \pm 2,4$ на 100 обследованных, тогда как в группе контроля – $29,4 \pm 2,5$ соответственно, что обуславливает отсутствие статистически значимости разницы в обследуемых группах ($P > 0,005$). В исследуемых группах мы обнаружили что, у 41 пациенток были не регулярная менструация (37,2%). Менструальный цикл у 67,1 % из них установился в возрасте 14 лет, а у остальных 32,9% в возрасте 13 лет. Данные указаны в рисунке 1.

Рисунок 1. Характер менструального цикла у женщин исследуемой группы.



На выделения из влагалища жаловались 36,3% пациенток. Альгодисменорею отмечали 46,9% женщин. У 60 женщин исследуемой группы обнаружили осложненный акушерско-гинекологический анамнез: отслойка плаценты (38,0%), клинические признаки угрозы прерывания беременности (22,0%), хронический эндометрит (12,9%), фетоплацентарную недостаточность (16,0%), хроническое воспаление придатков матки (7,8%), задержка развития плода (1,2%), эрозию шейки матки (2,1%).

В первой группе воспалительные заболевания органов малого таза встречалось в 25,9%, тогда как во второй 33,8%, а в третьей 7,6%. Проявления гормонального дисбаланса констатировалось в первой группе в 14,3%, во второй группе 13,8% и в третьей группе в 5,0%. Отягощенный акушерский анамнез был зафиксирован в первой группе в 29,9%, во второй 31,3% и в третьей его не обнаружили.

По информированному согласию у пациенток проводили молекулярно-генетические исследования на встречаемость аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов гена ILe22Met гена MTRR (rs1801394) методом ПЦР REAL TIME. В контрольной группе здоровых беременных выявляемость функционального аллеля А гена MTRR составило - 100% случаев (30/60), тогда как в основной группе беременных с НВ беременности аллель А определялся – в 79% (158/200) случаев, что в 1,3 раза было ниже по сравнению с контрольной группой. ($\chi^2=1,03$; $p<0.0001$; OR=0.03; 95%CI 0.00 – 0.51). Мутантный аллель G в контрольной группе не определялся, тогда как в основной группе он составил 21% (42/200) случаев соответственно. ($\chi^2=1,03$; $p<0.0001$; OR=32,44; 95%CI 1.97 – 535,6).

Полученные данные свидетельствует о наличии достоверной ассоциации аллельной частоты изучаемого полиморфизма с развитием риска невынашивания

беременности после применения ЭКО у женщин НБ. Результаты исследования распределения генотипических вариантов полиморфизма гена MTRR выявило преобладание гетерозиготного варианта генотипа A/G у пациенток основной группы – 22/100, что составило 22% случаев. ($\chi^2=12.73$; $p<0.002$; OR=17.5; 95%CI 1.03 – 297.32). А в группе контрольных женщин данный генотип A/G не определялся ($P<0,05$). Согласно литературным данным, к основным генам фолатного цикла относятся также гены метионинредуктазы (MTR) и метионинсинтазаредуктазы (MTRR). Полиморфизмы генов MTHFR-677C>T, MTHFR-1298A>C, MTRR-66A>G повышают риски гипергомоцистеинемии и ассоциированы с различными осложнениями беременности. На наш взгляд в развитии патологического процесса в организме беременных важное значение играет фоновое заболевание - сопутствующая патология. Нам было интересным анализировать сопутствующую патологию у беременных с учетом аллельных вариантов гена в основной группе пациенток с НБ. (рис.2)

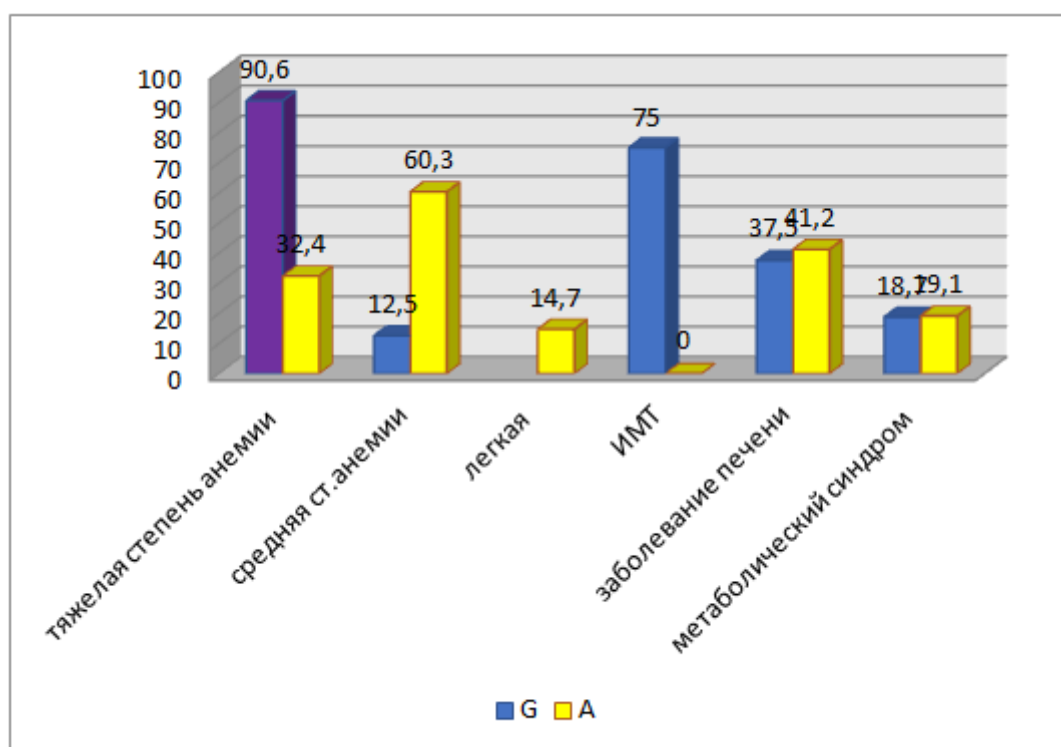


Рис.2. Показатели фоновых заболеваний в группе женщин с НБ после ЭКО с учетом аллельных вариантов гена MTRR. (%)

Как следует из рисунка, у пациенток с мутантными аллельными G вариантами гена MTRR наиболее часто диагностировали анемию тяжелой степени тяжести – 90,6% случаев, средняя степень тяжести – в 12,5% случаев соответственно. Среди сопутствующей патологии у пациенток с неблагоприятными аллельными вариантами G гена MTRR также часто диагностировали инфекции мочевого тракта – 75% случаев, заболевание печени – 37,5% случаев соответственно. Тогда как у пациенток с благоприятными аллельными вариантами A наиболее часто выявляли анемию

средней степени тяжести – 60,3% и заболевание печени - 41,2% случаев соответственно. См.далее рис.3.

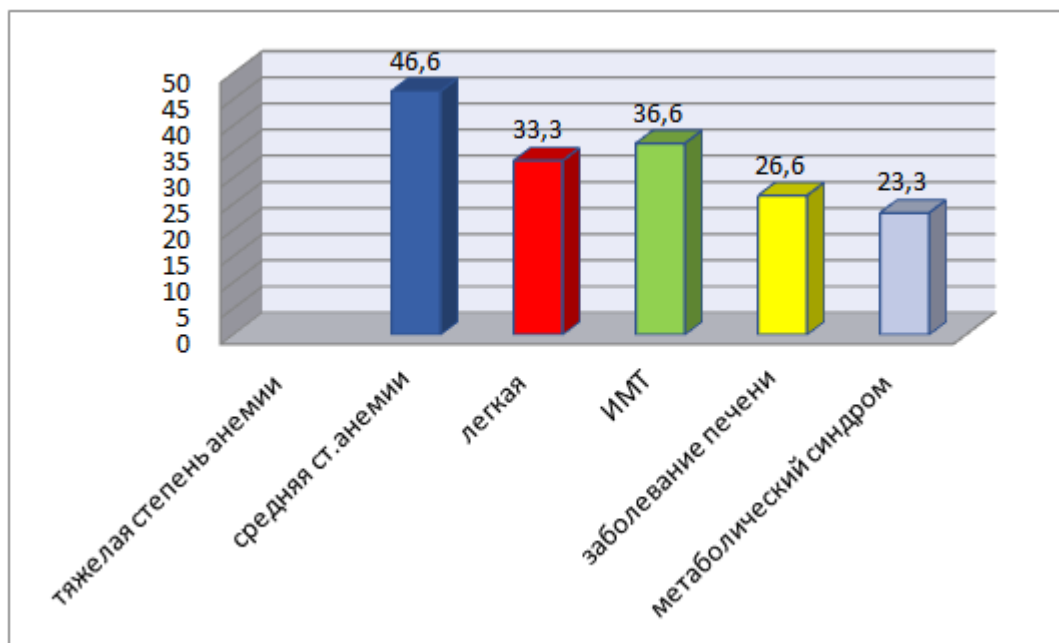


Рис.3 Показатели сопутствующей патологии в контрольной группе женщин с физиологическим течением беременности после ЭКО (%).

Как следует из таблицы, у женщин в контрольной группе в 46,6% случаев диагностировали анемию средней степени тяжести и легкой степени тяжести – в 33,3% случаев, ИМТ – в 36,6% , заболевание гепато-билиарной системы – у 26,6% больных, метаболический синдром (ожирение) – выявлено у 23,3% женщин.

Анализ сопутствующей патологии у пациенток основной группы показал, что в этой группе женщин с НБ наиболее часто преобладали фоновые заболевания – анемия тяжелой и средней степени тяжести – в 1,9 раз превышали показателей контрольной группы (90,6%) и инфекции моче-полового тракта - в 2,04 раза (60,3%) , что на наш взгляд имеет важное значение в клиническом течении акушерских осложнений.

Ассоциация полиморфизма благоприятных генотипов А/А гена MTRR в контрольной группе женщин с физиологическим течением беременности выявлялся у всех обследованных лиц, что составило 100% случаев (30/30). Тогда как, в основной группе женщин генотип А/А встречался в 68% случаев (68/100) соответственно. ($\chi^2=12.73$; $p<0.002$; $OR=0.03$; 95%CI 0.00 – 0.58). Следует отметить, что ассоциация полиморфизма нефункциональных гомозиготных генотипов G/G гена MTRR определялся только в основной группе и составил 10% случаев (10/10) соответственно. ($\chi^2=7.08$; $p<0.002$; $OR=7,08$; 95% CI 0.4 – 124.4) Полученные данные свидетельствует о том, что мутантный аллель А и гетерозиготный генотип А/G полиморфизма гена MTRR (A66G) является генетической детерминантой, определяющей формирование невынашивания беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий, а его носительство – является

фактором предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 17,5 раза ($OR=17.5$). Анализ частоты мутантного гомозиготного генотипа G/G в исследуемых выборках пациенток с НВ демонстрирует о низкой встречаемости функционально неблагоприятного гомозиготного генотипа, что может свидетельствовать о направленном отборе в пользу гетерозиготного варианта.

Вывод. Таким образом, результаты молекулярно-генетических исследований гена *MTRR* показали связь неблагоприятного вариантного аллеля «G» и ассоциации полиморфизма генотипов A/G гена *MTRR*, приводящего к замене аденина (A) в позиции 66 на гуанин (G) аминокислотной последовательности, с развитием невынашивания беременности у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО). Результаты исследования установлено, что риск развития невынашивания беременности в случае наличия в геноме вариантного аллеля G полиморфизма увеличен в 32,4 раза ($OR=32,4$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ашурова Н. Г., Рахматуллаева М. М., Наврузова Н. О. Роль кольпоскопии в ранней диагностике заболеваний шейки матки // Альманах молодой науки. – 2018. – №. 4. – С. 21-23.
2. Сидельникова В.М. Современные взгляды на проблему невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. – 2007. -№5. - С. 24-27.