



Оценка Выявляемости Полиморфизма Гена Интегрин Альфа-2 (Гликопротеин Ia/Ia Тромбоцитов PLAII) (ITGA2) У Беременных С Синдромом Ограничения Роста Плода

1. Аслонова М. Ж.

Received 6th Oct 2022,
Accepted 5th Nov 2022,
Online 12th Dec 2022

¹ Бухарский Государственный
медицинский институт

Резюме: В статье приводится молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена интегрин альфа-2 (гликопротеин Ia/IIa тромбоцитов) (ITGA2) у беременных с синдромом ограничения роста плода.

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

Материалы и методы Проведено обследование 80 беременных в сроки гестации с 8-36 недель: 40 беременных с синдромом ограничения роста плода и 40 женщины с физиологическим протекающей беременностью.

Результаты исследования показали, что функционально неблагоприятный аллель T и ассоциация полиморфизма генотипа C/T полиморфизма гена ITGA2- $\alpha 2$ не является значимым детерминантом повышенного риска развития СОРП в Узбекистане ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$).

Ключевые слова: синдром ограничения роста плода, ген эндотелиальной системы, ген ITGA2.

Синдром ограничения роста плода (СОРП) является причиной перинатальной заболеваемости и смертности, риска внезапной младенческой смертности во всем мире, представляя проблему для здравоохранения в целом [1]. В соответствии с показателями статистики Всемирной организации здравоохранения, число новорожденных с синдромом ограничения роста плода варьирует в диапазоне от 31,1% в странах Центральной Азии до 6,5% в развитых странах Европы. В США СОРП отмечается в 10—15% родов, при этом признаки перинатальной гипоксии встречаются у 30% детей с диагнозом СОРП. В Узбекистане этот синдром отмечается с частотой 3,4—18% случаев по данным различных авторов.

Согласно литературным данным при изучении этиологии и патогенеза СОРП необходимо учитывать генетические факторы предрасположенности, которые обуславливают возникновения ряд патологических состояний при взаимодействии со средовыми факторами, характеризующиеся иммунологическими нарушениями, эндокринопатиями, нарушением эндотелиальной системой, в частности с тромбофилиями и др. [1,3,5].

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 [2,4]; а по данным других авторов, связь между полиморфизмом генов, определяющих тромбофилию, и риском ПР отсутствует [5].

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

Целью исследования явилось 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. Нами обследовано 80 беременных женщин в сроки гестации с 8-36 недель: Основную группу составили 40 беременных женщин с СОРП (основная группа), вторую подгруппу составили 40 женщины с физиологический протекающей беременностью (контрольная группа) и своевременными родами, наблюдавшиеся с ранних сроков гестации в женских консультациях и госпитализированных в акушерский стационар г.Бухары.

Результаты исследования. Возраст женщин основной группы был в пределах от 17 до 36 лет и составил в среднем $22,5 \pm 1,8$ года. Возраст пациенток контрольной группы колебался от 16 до 38 лет, составляя в среднем $23,2 \pm 1,4$ года ($p > 0,05$). По паритету беременности обе группы были сопоставимы.

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

У больных основной группы по сравнению с контрольной отмечен отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Среди экстрагенитальных заболеваний преобладала сердечно-сосудистой заболевание в 14 (34,2%) наблюдениях основной группы и в 11 (28,8%) контрольной группы. Заболевания органов желудочно-кишечного тракта – у 11 (28,5) и у 14 (34,3) пациенток соответственно. Нейроэндокринные нарушения имели место у 15 (37,1) и у 14 (34,3) беременных соответственно основной и контрольной группам.

Течение настоящей беременности, среди осложнений беременности у женщин, чаще выявлялась угроза прерывания беременности в I-ом и II-ом триместрах (53,6%, $p = 0,026$); гестационная артериальная гипертензия (12,2% $p = 0,010$); развитие плацентарных нарушений (100,0% $p = 0,000$).

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма C/T гена ITGA2- $\alpha 2$ у беременных выявило следующие показатели (таблица 1).

Таблица 1 . Частота распределения генотипов полиморфизма С/Т гена ITGA2-α2 (PLAII) в группах беременных с учетом СОРП и без.

Группы		Частота аллелей				Частота распределение генотипов					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		п*	%	п*	%	п	%	п	%	N	%
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: п – число обследованных пациентов ;

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 составило 95% случаев (76/80), а мутантного аллеля Т – 5% (4) соответственно.

Анализ выявляемости ассоциации полиморфизма генотипов гена ITGA2-α2 в контрольной группе беременных показало, 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 составило 90% (36/80), а гетерозиготных вариантов генотипов С/Т выявлялся в 10% случаев (4/80) соответственно. Полученные данные свидетельствовали о том, что гетерозиготный вариант С/Т в 1,3 раза превышал показателей 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).

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		
<i>C/C</i>	92,5	92,64	0,0	0,6
<i>C/T</i>	7,5	7,2	0,004	
<i>T/T</i>	0,0	0,14,4	0,056	
<i>Всего</i>	100,0	100,0	0,060	

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 таблицы 2, выявлено не достоверная различия между ожидаемой и наблюдаемой частот генотипов полиморфизма С/Т гена **ITGA2-α2** Наблюдаемые частоты генотипов соответствуют теоретически ожидаемым и находятся в равновесии Харди-Вайнберга.

Таблица 3. Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма С/Т гена ITGA2-α2 группах беременных СОРП:

Генотипы	частота генотипов		χ^2	P
	Наблюдаемая	Ожидаемая		
<i>C/C</i>	90,0	90,25	0,0	0,7
<i>C/T</i>	10,0	9,5	0,01	
<i>T/T</i>	0,0	0,254	0,1	
<i>Всего</i>	100,00	100,00	0,1	

Согласно таблицы 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 количества гетерозигот в основной группе пациентов.

Выводы:

1. Ассоциация полиморфизма С/Т гена ITGA2-α2 с риском развития синдрома ограничения роста плода недостоверная. ($\chi^2=0.2$; $P=0.7$)
2. Предварительный анализ молекулярно-генетических исследований показывает о том, 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 ($\chi^2<3.8$; $P>0.05$).

Литература:

1. Aslonova M.Zh., Ikhtiyarova G.A., Khafizova D.B., Mirzoeva M.R. Microbiological and hormonal characteristics of the formation of non-developing pregnancy // Fundamental and practical issues of immunology and infectious diseases. Collection of scientific articles of the participants of the international scientific-practical conference. UFA. - 2018. -- S. 9-15.
2. Aslonova MJ, Ikhtiyarova GA, Mavlyanova NN. Association of ITGB3 gene polymorphisms with the risk of developing fetal growth restriction syndrome. *MOJ Women's Health*. 2021;10(4):97–100. DOI: 10.15406/mojwh.2021.10.00296
3. Аслонова М. Ж., Ихтиярова Г. А., Мавлянова Н.Н. ОЦЕНКА ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕГРИН АЛЬФА-2 (ГЛИКОПРОТЕИН IА/IIА ТРОМБОЦИТОВ PLAII)(ITGA2) У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ОГРАНИЧЕНИЯ РОСТА ПЛОДА //NAZARIY va KLINIK TIBBIYOT. – С. 19.
4. Dustova N.K. Ikhtiyarova G.A. Aslonova M.Zh. The role of infectious factors in fetal loss syndrome // Tibbiyotda yangi kun. - 2020. - No. 1 (30/2) - P. 116 - 119.
5. Dustova N.K., Ikhtiyarova G.A., Aslonova M.Zh. Correlation of cytokine status and vascular endothelial growth factor in pregnant women with chronic venous insufficiency // Tibbiyotda yangi kun. - 2020. -- S. 197 - 201.
6. Ikhtiyarova G.A., Aslanova M. Zh., Dustova N.K. Microbiological changes in pregnant women with antenatal fetal death // Euaropean journal of research. - 2019. - No. 2. - R. 102 - 109.

7. Ikhtiyarova G.A., Aslonova M. Zh., Dustova N.K. Early markers of fetal growth restriction syndrome // Reproductive Medicine. - 2020. - No. 3. - S. 48-51.
8. Ikhtiyarova G.A., Aslanova M.Zh., Dustova N.K. Microbiological changes in pregnant women with antenatal fetal death // Euramerican journal of
9. Ikhtiyarova G.A., Aslonova M.Zh., Khafizova D.B. Microbiological and hormonal characteristics of the formation of non-developing pregnancy // Fundamental and practical issues of immunology and infectious diseases. - 2018. - C. 9 - 15.
10. Karimov Kh.Ya., Saidov A.B., Boboev K.T., Assessorova Yu.Yu. et al. Fundamental and applied aspects of molecular genetics in medicine. / Scientific publication. - Tashkent: IPTD "Uzbekistan", 2016 - 352 p.
11. Mashkova T.Ya. The clinical significance of determining the factors of angiogenesis, genetic and acquired forms of thrombophilia in the system of measures for the prevention of repeated IVF failures. // author. Cand. Dissertation. - Moscow. - 2016. - p. 28.
12. Khruslov M.V., Boeva M.I., Zhabin S.N., Ukhanova I.Yu., Avagova S.A. The incidence of thrombophilic polymorphisms in women with fetal loss syndrome living in the Kursk region. Thrombosis, hemostasis and rheology. 2014; 3: 35-8.
13. Bakhramova, S. U., Ikhtiyarova, G. A., Dustova, N. K., & Kudratova, R. R. (2021). Thrombophilic Complications in the Development of Gestational Hypertension. Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 6198-6205.
14. Druil L., Damante G., D'Elia A. et al. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia // Int. J. Gynaecol. Obstet. -2005 - Vol.88. - P.265 - 270.
15. Ikhtiyarova, G. A., Dustova, N. K., Kudratova, R. R., Bakhramova, S. U., & KHAFIZOVA, D. B. (2021). Pre-Course Training of Women With Reproductive Loss of Fetus in Anamnesis. Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 6219-6226.
16. Ikhtiyarova, G. A., Tosheva, I. I., Aslonova, M. J., & Dustova, N. K. (2020). Prenatal rupture of amnion membranes as A risk of development of obstetrics pathologies. European Journal of Molecular and Clinical Medicine, 7 (7), 530-535. Retrieved from www.scopus.com
17. Mavlyanova N.N., Ixtiyarova G.I, Tosheva I.I, et al. The State of the Cytokine Status in Pregnant Women with Fetal Growth Retardation. J Med - ClinRes & Rev. 2020; 4 (6): 1-4.
18. Shakhnoza F. Bakhodirova, Gulchekhra A. Ikhtiyarova, Aslonova M.J., Salim S. Davlatov. Features of perinatal outcomes in women after supporting reproductive technologies // European Journal of Molecular & Clinical Medicine ISSN 2515-8260 Volume 07, Issue 02, 2020.p-6350
19. Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж., Курбанова З.Ш., Калиматова Д.М. Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания. РМЖ. Мать и дитя. 2021;1:12-16. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16.

20. Takhmina K. Zavkibekova et al/ Differential markers for the diagnosis of recurrent benign ovarian tumors in women of reproductive and premenopausal age// International Journal of Pharmaceutical Research | Jan - Mar 2021 | Vol 13 | Issue 1. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2021.13.01.432>
21. Tosheva I.I., Ikhtiyarova G.A., Aslanova M.J. Introduction of childbirth in women with the discharge of amniotic fluid with intrauterine fetal death// Journal of Problems and solutions of advanced scientific research. - 2019. - №1. - P. 417 - 419.

