

Преконцепційна профілактика репродуктивних втрат мультифакторної природи

І.В. Руденко, В.П. Міщенко, М.Б. Запорожченко, В.В. Колесникова, С.В. Андреев
Одеський національний медичний університет

Обстежено 327 жінок на наявність ризику розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень шляхом визначення генотипів рецептора прогестерону (PGR PROGINS), васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF 1154 G/A), ендотеліальної NO синтази (eNOS3), метилентетрагідролатредуктази (MTHFR 677 C/T) методом ПЛР. Ступінь ризику вродженої схильності розвитку гестаційних ускладнень оцінювали в балах. Встановлено, що при відносній сумі балів у середині генної сітки більше 1,1, ризик вродженої схильності розвитку гестаційних ускладнень підвищений, у діапазоні від 0,9 до 1,1 – ризик не виражений, менше 0,9 – ризик мінімальний. Величина співвідношення шансів (odds ratio, OR) при сумісному поліморфізмі склала 1,5 і знаходилась в межах довірчого інтервалу (CI) 0,53–2,19; P=0,95. Ідентифікація функціональних генетичних моделей (генні сітки), що асоційовані з мультифакторними хворобами, акушерсько-перинатальними ускладненнями, дозволяє встановити спадкову схильність до певних захворювань, може мати прогностичне значення на етапі планування вагітності та дозволяє намітити превентивні заходи.

Ключові слова: *преконцепційна профілактика, репродуктивні втрати, генні сітки.*

Преконцепційна профілактика репродуктивних втрат – це одне із найактуальніших завдань сучасної медицини, яке пояснюється зростанням частоти даної патології. Недостатньо активне впровадження прогнозування гестаційних ускладнень, низький рівень генетичного моніторингу – основні складові проблеми профілактики акушерсько-перинатальних ускладнень.

Мультифакторні захворювання, акушерсько-перинатальні ускладнення проходять детермінацію цілою групою генів. Зазвичай – це нормальні, так звані гени схильності, які при негативному впливі різноманітних факторів можуть сприяти розвитку захворювання. Поєднання алейних варіантів різних генів, які забезпечують нормальний метаболічний процес або приймають участь у розвитку конкретної мультифакторної патології, одержали назву «генних сіток».

Точна діагностика і рання профілактика спадкових схильностей до певних захворювань є важливою умовою безпечного материнства. Генетичне тестування бажане для всіх вагітних і беззаперечно необхідне у жінок групи ризику розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень. Для скринінгових тестувань на наявність ризику розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень слід проводити аналіз 4 генів: рецептора прогестерону (PGR PROGINS), васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF 1154 G/A), ендотеліальної NO синтази (eNOS3), метилентетрагідролатредуктази (MTHFR 677 C/T).

Ідентифікація функціональних генетичних моделей (генні сітки), що асоційовані з мультифакторними хворобами, акушерсько-перинатальними ускладненнями, дозволяють встановити спадкову схильність до певних захворювань, їх несприятливого перебігу та намітити превентивні заходи.

Вище зазначені процеси можуть мати прогностичне значення на етапі планування вагітності.

Мета дослідження: на основі аналізу генетичних моделей (генні сітки) генів схильності: рецептора прогестерону (PGR PROGINS), васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF 1154 G/A), ендотеліальної NO синтази (eNOS3), метилентетрагідролатредуктази (MTHFR 677 C/T) показати їх роль у виборі прекоцепційної профілактики репродуктивних втрат мультифакторної природи, що асоційовані з акушерсько-перинатальними ускладненнями.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В амбулаторних та стаціонарних умовах проведено обстеження 327 жінок – скринінгове тестування на наявність ризику розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень. Із них тестування проведене під час вагітності у 21 жінки з неускладненим перебігом вагітності, пологів, післяпологового періоду, що народили здорових дітей (контрольна група I). Тестування у групі II (102 вагітних з ознаками акушерсько-перинатальних ускладнень, яким проводилися стандартні лікувально-профілактичні заходи) проведено під час гестації. У групі III (204 жінки, яким за 3–4 міс до запліднення та під час гестації застосовано розроблені та вдосконалені профілактичні заходи акушерсько-перинатальних ускладнень) тестування проведено за 3–4 міс до запліднення. Визначення генотипів досліджуваних генів проводили методом ПЛР.

Розрахунок ступеня ризику вродженої схильності розвитку гестаційних ускладнень у конкретної пацієнтки для кожної алейї досліджуваних генів проводили в балах. Наявності умовно нормального алейї відповідало 0 балів, наявності функціонально ослабленого алейї – 1 бал. Потім підраховували суму балів для даної генної сітки і ділили її на число проаналізованих генів (у даному випадку – 4) або генетичних варіантів, якщо в одному гені є більше одного поліморфізму для визначення відносної суми балів, за формулою $\sum m/k$, де m – сума балів усіх індивідуальних генотипів, k – число вивчених генів або генетичних варіантів. Якщо одержане значення відносної суми балів у середині генної сітки більше 1,1 – ризик вродженої схильності розвитку гестаційних ускладнень підвищений, у діапазоні від 0,9 до 1,1 – ризик не виражений, менше 0,9 – ризик мінімальний.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення частоти поліморфізму досліджуваних генів у жінок з ризиком розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень представлено в таблиці.

Рецептор прогестерону (PGR) контролює фізіологічні ефекти цього гормону. Інсерція в інтроні G гена рецептора прогестерону (PGR) носить назву «PROGINS». Варіанти генотипів при цьому можуть бути T1/T1, T2/T2, T1/T2. Наявність алейї T2 в гомо- і гетерозиготному стані підвищує ризик ускладненого акушерського анамнеза (безпліддя, не-

Частота поліморфізму досліджуваних генів

Генотипи	Групи					
	I, n=21		II, n=102		III, n=204	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Поліморфізм PROGINS гена PGR						
T1/T1	15	71,4	7	6,9*	15	7,5*
T2/T2	1	4,8	59	57,8*	126	61,8*
T1/T2	5	23,8	36	35,3	63	30,9
Поліморфізм 1154 G/A гена VEGF						
G/G	14	66,7	9	8,8*	17	8,3*
A/A	1	4,8	67	65,7*	130	63,7*
G/A	6	28,6	26	25,5	57	27,9
Поліморфізм гена фермента eNOS3						
b/b	15	71,4	11	10,8*	22	10,8*
a/a	2	9,5	69	67,6*	136	66,7*
b/a	4	11,8	22	21,6	46	22,5
Поліморфізм гена фермента MTHFR						
T677T	3	14,3	71	69,6*	125	61,3*
C677C	18	85,7	20	19,6*	38	18,6*
C677T	-	-	11	10,8	41	20,1

Примітка: * – $p < 0,01$ щодо контрольної групи.

виношування вагітності), ендометріозу, пухлинних процесів матки, яєчників, характерний для пізнього викидня.

У групах I та III частота нормальних гомозиготних генотипів T1/T1 складає 15 (71,4%) і 15 (7,5%). Гомозиготні поліморфні генотипи T2/T2 у контрольній групі визначені у 1 (4,8%), у групі III – у 126 (61,8%); різниця з контрольною групою достовірна – $p < 0,01$. Показники у контрольній групі не виходили за межі популяційних даних для європеїдної раси.

У групі II частота поліморфного гомозиготного генотипу (T2/T2) складає 57,8% випадків ($p < 0,01$). У межах довірчого інтервалу (CI – 0,53–2,19; $P = 0,95$) – шанс позитивний. Величина співвідношення шансів (odds ratio, OR) складала за групами II та III 1,8 та 1,8 відповідно. Шанси розвитку гестаційних ускладнень у всіх групах практично однакові.

Одержані дані підтверджують ризик розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень у досліджуваних вагітних як результат порушення процесів регуляції обміну стероїдних гормонів (прогестерону) унаслідок наявності поліморфізму PROGINS гена PGR та підтверджують існування суттєвого зв'язку поліморфізму PROGINS гена PGR по T2/T2 алелям з розвитком гестаційних ускладнень. Відсутність передконцепційної підготовки не виключає можливості їх розвитку, а проведена передконцепційна підготовка та застосування запропонованих заходів дозволила знизити частоту акушерсько-перинатальних ускладнень.

Основним фактором росту і розвитку вагітності є васкулярно-ендотеліальний (VEGF), який кодується геном VEGF 1154 G/A, де алель G – нормальний варіант, A – мутантний варіант. У гомозигот A/A рівень VEGF у крові достовірно нижчий, ніж в індивідуумів з генотипом G/G. При невиношуванні вагітності, самовільних викиднях та завершлій вагітності рівень VEGF у крові матері знижений.

У групах I та III частота нормального гомозиготного генотипу G/G складає 14 (66,7%) і 17 (8,3%). Гомозиготний поліморфний генотип 1154 A/A гена VEGF у контрольній групі визначено у 1 (4,8%), у групі III – у 130 (63,7%); різниця з контрольною групою достовірна – $p < 0,01$. Показники у

контрольній групі не виходили за межі популяційних даних для європеїдної раси.

У групі II частота поліморфного гомозиготного генотипу 1154 A/A гена VEGF складає 65,7% випадків. Різниця з контрольною групою достовірна ($p < 0,01$). Величина співвідношення шансів (odds ratio, OR) за групами II, III складала 1,8 та 1,8 відповідно. Шанси розвитку гестаційних ускладнень були в межах довірчого інтервалу (CI) – 0,53–2,19; $P = 0,95$.

Основним ланцюгом патогенетичного кола акушерсько-перинатальних ускладнень є ендотеліальна дисфункція. В її розвитку основна роль належить оксиду азоту, рівень якого контролюється ендотеліальною синтазою (eNOS3), функціонування якої відбувається під контролем відповідного гена і залежить від генотипу (b/b, a/a, b/a).

У контрольній групі eNOS b/b визначено у 15 (71,4%), eNOS a/a – у 2 (9,5%), eNOS a/b – у 4 (11,8%).

У групі II мутантний варіант поліморфізму eNOS a/a визначено у 69 (67,6%), b/b – у 11 (10,8%) – $p < 0,01$ щодо контрольної групи, a/b – у 6 (17,6%).

У групі III наявність мутантного варіанта поліморфізму eNOS a/a складала 136 (66,7%) випадків, b/b – 22 (10,8%), b/a – 46 (22,5%). Величина співвідношення шансів (odds ratio, OR) складала за групами II та III 1,2 та 1,2 відповідно. Шанси розвитку гестаційних ускладнень у всіх групах практично однакові, знаходяться у межах довірчого інтервалу – CI 0,53–2,19; $P = 0,95$.

Основним ферментом метаболізму фолієвої кислоти та ціанокобаламіну, вміст яких напряму пов'язаний з рівнем гомостеїну, є метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR). Наявність алеля T гена MTHFR 677 C/T в гомо- і гетерозиготному стані підвищує ризик розвитку дисфункції фетоплацентарного комплексу.

Частота виявлення поліморфного гомозиготного генотипу T677T у групах I та III була 14,3% та 61,3%, що достовірно різнилось ($p < 0,01$).

У групі II частота виявлення ознак поліморфізму генотипу T677T складала 69,6%. Різниця щодо контрольної групи достовірна ($p < 0,01$). Співвідношення шансів (odds ratio, OR)

за группами II та III становило 17 та 1,8 відповідно. Шанси розвитку гестаційних ускладнень у всіх групах знаходилися у межах довірчого інтервалу – CI (0,53–2,19; P=0,95).

ВИСНОВКИ

Отже, шанси розвитку гестаційних ускладнень з точки зору наявності поліморфних алелей генів схильності: рецептора прогестерону (PGR PROGINS), васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF 1154 G/A), ендотеліальної NO синтази (eNOS3), метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR 677 C/T) знаходяться у межах довірчого інтервалу.

Предконцепционная профилактика репродуктивных потерь мультифакторной природы И.В. Руденко, В.П. Мищенко, М.Б. Запорожченко, В.В. Колесникова, С.В. Андреев

Обследовано 327 женщин на наличие риска развития акушерско-перинатальных осложнений путем определения генотипов рецептора прогестерона (PGR PROGINS), васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF 1154 G/A), эндотелиальной NO синтазы (eNOS3), метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR 677 C/T). Степень риска врожденной предрасположенности развития гестационных осложнений оценивали в баллах. При относительной сумме баллов в середине генной сетки больше 1,1 риск врожденной предрасположенности к развитию гестационных осложнений повышен, в диапазоне от 0,9 до 1,1 – риск не выражен, меньше 0,9 – риск минимальный. Величина соотношения шансов (odds ratio, OR) при совместном полиморфизме составила 1,5 и находилась в пределах доверительного интервала (CI) 0,53–2,19; P=0,95. Идентификация функциональных генетических моделей, которые ассоциированы с мультифакторными болезнями, акушерско-перинатальными осложнениями, позволяет установить наследственную предрасположенность к определенным заболеваниям, может иметь прогностическое значение на этапе планирования беременности и позволяет наметить превентивные меры.
Ключевые слова: предконцепционная профилактика, репродуктивные потери, генные сетки.

Идентификация функциональных генетических моделей (генные сетки), что ассоциированы с мультифакторными хворобами, акушерсько-перинатальними ускладненнями, дозволяють встановити спадкову схильність до певних захворювань. При значенні відносної суми балів у середині генної сітки більше 1,1 – ризик вродженої схильності розвитку гестаційних ускладнень підвищений, у діапазоні від 0,9 до 1,1 – ризик не виражений, менше 0,9 – ризик мінімальний.

Зазначені вище дослідження можуть мати прогностичне значення на етапі планування вагітності та дозволяють намітити превентивні заходи.

Predconceptional preventive maintenance of reproductive losses of the multifactor nature I.V. Rudenko, V.P. Mishchenko, M.B. Zaporozhchenko, V.V. Kolesnikova, S.V. Andreev

327 women on presence of risk of development obstetric and perinatal complications by definition of genotypes of a receptor of a progesterone (PGR PROGINS), vascular-endotelial a growth factor (VEGF 1154 G/A), endothelial cyntase oxide of nitrogen (eNOS3), methylentetrahydrofolatreductase (MTHFR 677 C/T) are surveyed. Degree of risk of congenital predisposition of development obstetric and perinatal complications made in points. At a relative score in the middle of a gene grid it is more 1,1 the risk of congenital predisposition to development obstetric and perinatal complications is raised, in a range from 0,9 to 1,1 – the risk is not expressed, less than 0,9 – risk minimum. The size of an interrelation of chances (odds ratio, OR) at joint polymorphism has compounded 1,5 and was in confidence interval limens (CI) 0,53-2,19; P=0,95. Identification of functional genetical models which is associated with multifactor illnesses, obstetric and perinatal complications allow to position hereditary predisposition to certain diseases, can have prognostice value at a stage of planning of pregnancy and allow to plan preventive measures.

Key words: predconceptional preventive maintenance, reproductive losses, gene grids.

Сведения об авторах

Руденко Ирина Васильевна – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2
Мищенко Валентина Павловна – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (067) 749-67-51. E-mail: mischenko_vasil@i.ua
Запорожченко Марина Борисовна – Одесский медицинский центр, 65000, г. Одесса, ул. Судостроительная, 1
Колесникова Виктория Владимировна – Родильный дом № 2, 65000, г. Одесса, ул. Старопортофранковская, 24
Андреев Сергей Владимирович – Родильный дом № 1, 65000, г. Одесса, пер. Слепнева, 3

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анализ полиморфизма генов нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) NO-синтазы при плацентарной недостаточности (ПН) и задержке внутриутробного развития плода / О.Н. Беспалова, О.А. Тарасенко, Т.Э. Иващенко [и др.] // Журнал акуш. жен. болезн. – 2006. – Т. LV, вып. 1. – С. 57–63.
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предективной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
3. Запорожан В.М. Сучасні погляди на діагностику гестаційних ускладнень / В.М. Запорожан, В.П. Мищенко, І.В. Руденко // 36. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2011. – С. 369–372.
4. Пошук генетичних маркерів, що збільшують ризик самовільного аборту / Г.В. Макух, Д.В. Заставна, Л.Б. Чорна [та ін.] // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 210–214.
5. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J.D. Catravas // Vascul. Pharmacol. – 2005. – V. 49 (4–6). – P. 134–140.
6. Zimmern R.L. The clinical use of genetics and molecular biomarkers: a public health perspectives / R.L. Zimmern // Europ. J. Human Genetics. – 2008. – Vol. 16, Suppl. 2. – P. 7.

Статья поступила в редакцию 02.04.2014