

Изучение ассоциаций молекулярно-генетических маркеров с морфологическими характеристиками плаценты у беременных

А.В. Елыкова, В.С. Орлова

Научный руководитель – д.м.н., проф. М.И. Чурносков

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Россия

Study of the Associations of Molecular Genetic Markers and Morphological Characteristics of the Placenta in Pregnant Women

A.V. Elykova, V.S. Orlova

Scientific Advisor – DMedSci, Prof. M.I. Churnosov

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

До настоящего времени преэклампсия остается одним из самых тяжелых осложнений беременности. В России частота преэклампсии из года в год увеличивается и достигает 16–21% [2]. По данным И.С.Сидоровой [3], частота развития преэклампсии в последнее десятилетие возросла в 2,3 раза. Преэклампсия является одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, которое приводит к хронической внутриутробной гипоксии плода, которая нередко приводит к его ante- и интранатальной гибели. На сегодняшний день определен широкий спектр генов, неблагоприятные варианты которых могут опосредовать возникновение преэклампсии [1]. По современным представлениям, преэклампсия является мультифакториальным заболеванием. Важную роль в патогенезе некоторых мультифакториальных заболеваний играет полиморфизм генов вазоактивных гормонов. В соответствии с этим нами проведено изучение ассоциации генетических полиморфизмов параоксоназы 2 (S311CPON2) и предсердного натрийуретического пептида (-1837G/AANP) с морфологическими характеристиками плаценты у беременных с преэклампсией.

Пациенты и методы

Выборка беременных была сформирована на базе перинатального центра областной клинической больницы г. Белгорода (общий объем выборки составил 456 беременных). В выборку включены женщины русской национальности, являющиеся уроженками Центрального Черноземья России. Клинико-лабораторное и инструментальное обследование женщин проводилось на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Среди беременных 209 пациенток было с физиологическим течением гестации и 250 женщин с беременностью, осложненной преэклампсией: 95 беременных с преэклампсией легкой степени тяжести, 100 – с преэклампсией средней степени тяжести и 55 – с тяжелым течением преэклампсии. Среди беременных (n=331) проведена оценка маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока на аппарате «Аloka α10». В исследуемой выборке у 77 (23,55%) женщин плацента находилась в стадии компенсации, у 192 (58,10%) – в стадии субкомпенсации, а у 61

(18,35) – в стадии декомпенсации. Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8–9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Забор венозной крови производили в пробирки с консервантом, содержащим 0,5М раствор ЭДТА (pH=8,0). Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено методом фенольно-хлороформной экстракции. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров. Электрофоретическое разделение продуктов амплификации проводили в 2% агарозном геле, предварительно окрашенном бромистым этидием. Расчет фенотипических и генных частот проводили стандартными методами. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2x2. С целью оценки соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди–Вайнберга, использовали критерий χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Установлено, что наблюдаемое распределение генотипов соответствует ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (табл. 1).

В результате исследования беременных с преэклампсией легкой степени тяжести частота гомозигот -1837GG ANP составила 92,63%, гетерозигот -1837GA – 7,37%, гомозигот -1837AA – 0,00%, частоты аллелей -1837G и -1837A равны 96,32% и 3,68% соответственно. У женщин со средней степенью тяжести преэклампсии частота гомозигот -1837GG ANP составила 94,00%, гетерозигот -1837GA – 6,00%, гомозигот -1837AA – 0,00%, частоты аллелей -1837G и -1837A равны 97,00% и 3,00% соответственно. У беременных с тяжелой степенью частота гомозигот -1837GG составила 90,90%, гетерозигот -1837GA – 9,10%, гомозигот -1837AA – 0,00%, частоты аллелей -1837G и -1837A равны 95,45% и 4,55% соответственно. В результате проведенного комплексного анализа частот аллелей и генотипов беременных с преэклампсией и беременных без преэклампсии статистически достоверных отличий выявлено не было ($p>0,05$). При изучении беременных имеющих плаценту в

Таблица 1. Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации полиморфных маркеров гена параоксоназы 2 (S311CPON2) и предсердного натрийуретического пептида (-1837 G/AANP) среди женщин с преэклампсией и у женщин с нормально протекающей беременностью

Локусы, показатели		Женщины с нормально протекающей беременностью (n=209)	Беременные с преэклампсией (n=250)
S311CPON2	ΣN	209	246
	$N_o(N_e)$	SS	108 (110,55)
		SC	88 (82,91)
		CC	13 (15,55)
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$	0,79 (>0,05)	1,32 (>0,05)
	$H_o(H_e)$	0,42 (0,40)	0,40 (0,38)
+1837G/AANP	D (t)	+0,06 (0,62)	+0,07 (0,74)
	ΣN	209	250
	$N_o(N_e)$	GG	194 (194,27)
		GA	15 (14,46)
		AA	0 (0,27)
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$	0,29 (>0,05)	0,35 (>0,05)
	$H_o(H_e)$	0,07 (0,07)	0,07 (0,07)
	D (t)	+0,04 (0,10)	+0,04 (0,12)

Примечание: ΣN – объем выборки; N_o – наблюдаемое распределение фенотипов; N_e – ожидаемое распределение фенотипов; $\chi^2_{(HWE)}$ – показатель соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; p – достигнутый уровень значимости для $\chi^2_{(HWE)}$; H_o – наблюдаемая гетерозиготность; H_e – ожидаемая гетерозиготность; D – индекс фиксации Райта; t – критерий Стьюдента, характеризующий индекс фиксации.

стадии компенсации частота гомозигот -1837GG ANP составила 20,78%, гетерозигот -1837GA – 49,35%, гомозигот -1837AA – 29,87%, частоты аллелей -1837G и -1837A равны 45,55% и 54,55% соответственно. У женщин, имеющих плаценту в стадии субкомпенсации, частота гомозигот -1837 GG CMA составила 18,85%, гетерозигот -1837GA – 50,26%, гомозигот -1837AA – 30,89%, частоты аллелей -1837G и -1837A равны 43,98% и 56,02% соответственно. У беременных имеющих плаценту в стадии декомпенсации частота гомозигот -1837 GG составила 11,67%, гетерозигот -1837GA – 48,33%, гомозигот -1837AA – 40,00%, частоты аллелей -1837G и -1837A равны 35,83% и 64,17% соответ-

ственно. Аналогичной направленности результаты получены для гена S311CPON2: частота гомозигот 311CC беременных с преэклампсией легкой степени тяжести составила 4,25%, гетерозигот 311SC – 41,49%, гомозигот -311SS – 54,26%, частоты аллелей -311C и -311S равны 25,00% и 75,00% соответственно. У женщин со средней степенью тяжести преэклампсии частота гомозигот -311CCPON2 составила 5,05%, гетерозигот -311SC – 38,38%, гомозигот -311SS – 56,57%, частоты аллелей -311C и -311S равны 24,24% и 75,76% соответственно. У беременных с тяжелой степенью тяжести частота гомозигот -311CC составила 5,66%, гетерозигот -311SC – 41,51%, гомозигот -311SS – 52,83%, частоты аллелей -311C и -311S равны 26,42% и 73,58% соответственно. При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов беременных с преэклампсией и беременных без преэклампсии статистически достоверных отличий выявлено не было (p>0,05). Среди беременных имеющих плаценту в стадии компенсации частота гомозигот -311CCPON2 составила 6,49%, гетерозигот -311SC – 49,35%, гомозигот -311SS – 44,16%, частоты аллелей -311C и -311S равны 31,17% и 68,83% соответственно. У женщин имеющих плаценту в стадии субкомпенсации частота гомозигот -311CC составила 5,79%, гетерозигот -311SC – 36,84%, гомозигот -311SS – 57,37%, частоты аллелей -311C и -311S равны 24,21% и 75,79% соответственно. У беременных имеющих плаценту в стадии декомпенсации частота гомозигот -311CC составила 1,67%, гетерозигот -311SC – 41,66%, гомозигот -311SS – 56,67%, частоты аллелей -311C и -311S равны 22,50% и 77,50% соответственно.

Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования не выявлено ассоциаций молекулярно-генетических маркеров гена параоксоназы 2 (S311CPON2) и предсердного натрийуретического пептида (-1837G/AANP) с морфологическими изменениями плаценты у беременных с преэклампсией.

Литература

1. Мозговая Е.В., Михайлин Е.С., Иващенко Т.Э. и др. Возможности современной генетики в определении наследственной предрасположенности к гестозу // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2010. 151 с.
2. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. и др. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: Метод. рекомендации. СПб, 2003.
3. Сидорова И.С. Гестоз. М.: Медицина, 2003. 416 с.