

На правах рукописи

САДЕКОВА ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА

**Генетические маркеры привычного невынашивания
беременности I триместра**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

03.01.04 – Биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва

2012

Работа выполнена на кафедре биохимии и молекулярной медицины
Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский
государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Научные руководители:

ООО «Клиника на Петровке»

доктор медицинских наук, профессор

Елена Михайловна Демидова

ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В.Ломоносова»,
старший научный сотрудник лаборатории
генных и клеточных технологий Факультета
фундаментальной медицины

кандидат медицинских наук, доцент

Лариса Михайловна Самоходская

Официальные оппоненты:

Лаура Магомедовна Каппушева

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения и
социального развития России,

профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета

доктор медицинских наук, профессор

Александр Иванович Каминный

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

Министерства здравоохранения и социального развития России,

старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза

доктор медицинских наук

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический
университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения и
социального развития России

Защита состоится «___» октября 2012г. в 11.00 часов на заседании
диссертационного совета Д212.203.01 при Российском университете дружбы
народов по адресу 117333 Москва, ул. Фотиевой, д.6

С диссертационной работой можно ознакомиться в Научной библиотеке
Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-
Маклая, д.6).

Автореферат разослан «___» июля 2012 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

И.М. Ордянец

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Привычное невынашивание беременности (ПНБ) представляет собой полиэтиологический симптомокомплекс, в основе развития которого наиболее часто лежат структурные изменения эндометрия, инфекционные, эндокринные, иммунологические и генетические факторы в различных сочетаниях (Baek K.H. et al., 2007).

Почти у половины женщин выяснить причину ПНБ не удастся. С одной стороны, трудности поиска причинного фактора можно объяснить полиэтиологичностью данного симптомокомплекса. С другой стороны, важную роль в формировании ПНБ играют изменения в органах и системах организма, которые формируются в результате воздействия первичного этиологического агента, и в дальнейшем принимают независимое участие в патогенезе данного заболевания.

Одним из механизмов, приводящих к ПНБ в I триместре, является нарушение процессов имплантации и плацентации. Основными изменениями, происходящими в эндометрии в этот период, являются процессы ангиогенеза, свертывания крови и фибринолиза, а также ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса (Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2009). Нарушение одного или нескольких из этих звеньев в конечном итоге способствует нарушению формирования маточно-плацентарного кровотока, тем самым приводя к неадекватному обеспечению растущего плода кислородом и питательными веществами, клиническими проявлениями которого могут быть угроза прерывания беременности, неразвивающаяся беременность и самопроизвольный выкидыш (Demir R. et al., 2010).

Выявление групп риска по формированию ПНБ позволило бы прогнозировать это тяжелое осложнение беременности, осуществлять предгравидарную подготовку в необходимом объеме, должный мониторинг течения такой беременности и проводить своевременную коррекцию выявленных нарушений.

Немаловажное место среди факторов риска формирования ПНБ занимает генетическая предрасположенность: носительство тех или иных аллелей определенных генов может видоизменять течение биохимических процессов в организме матери и способствовать формированию ПНБ (Патрушев Л.И., 2002). При этом большой интерес представляет изучение полиморфизма генов, принимающих участие в процессах имплантации и плацентации, к которым относятся гены белков системы гемостаза, тромбоцитарных рецепторов, белков, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции, белков, принимающих участие в регуляции артериального давления (АД) и ростовых факторов.

На сегодняшний день существует большое количество данных, подтверждающих роль полиморфизма тромбофилических факторов в развитии гестационных осложнений, в том числе и ПНБ (Баранов В.С., 2007; Серов В.Н., 2011). В то же время полиморфизм генов других

патогенетических факторов может не принимать непосредственного участия в патогенезе ПНБ, однако оказывать косвенное, хотя и не менее значимое, влияние на предрасположенность к формированию данного симптомокомплекса. В связи с этим вопрос о целесообразности ДНК-диагностики и определения необходимого объема исследования точечных мутаций генов у женщин с ПНБ остается открытым.

Большое значение в формировании предрасположенности к ПНБ имеет не только носительство мутантных аллелей вовлеченных генов по отдельности, но и их комбинации. В поддержку этого предположения существует ряд работ, посвященных вкладу сочетаний аллельных вариантов генов в развитие ПНБ (Benedetto C. et al., 2007; Jenkins L.D. et al., 2008; Eller A.G. et al., 2011). В связи с этим совершенно очевидна необходимость дальнейших исследований, которые помогут расширить представления о вкладе генетического полиморфизма в патогенез ПНБ, что, в свою очередь, обеспечит новый подход к диагностике данного заболевания, а также более продуктивную предгравидарную подготовку и ведение беременности у женщин с ПНБ.

Цель исследования. Выявление прогностически значимых генетических маркеров ПНБ и разработка алгоритма генодиагностического обследования женщин в рамках подготовки к беременности и прогнозирования риска формирования ПНБ.

Задачи исследования:

1. Изучить и сопоставить частоту встречаемости аллелей и генотипов следующих генов у пациенток с ПНБ I триместра по сравнению с пациентками с реализованной репродуктивной функцией:

- белков, участвующих в регуляции процессов гемостаза (20210G/A гена FII, 1691G/A гена FV, 353R/Q гена FVII, 34V/L гена FXIII, (-455)G/A гена фибриногена (FBG), 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), 677C/T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR));

- тромбоцитарных рецепторов (807C/T гена гликопротеина Ia (Gp Ia), PLA1/A2 гена гликопротеина IIIa (Gp IIIa));

- белков, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции (894G/T и 4a/b гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и 242C/T гена CYBA, кодирующего субъединицу p22phox NADH-оксидазы);

- белков, принимающих участие в регуляции АД (235M/T и (-6)G/A гена ангиотензиногена (AGT), 1166A/C гена рецептора 1 типа к ангиотензину II (AT₁R), I/D гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE));

- ростовых факторов ((-1154)G/A, (-2578)C/A, 936C/T и (-634)G/C гена сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), 1719A/T и (-604)T/C гена рецептора VEGF 2 типа (KDR), (-735)G/A гена ангиопоэтина-2 (Ang-2)).

2. Изучить взаимосвязь носительства комбинаций вышеуказанных генов с формированием предрасположенности к развитию ПНБ и выявить аллельные варианты, обладающие наибольшей прогностической ценностью.

3. Разработать алгоритм генетического обследования беременных с ПНБ и критерии оценки результатов.

Научная новизна

1. Впервые проведена многосторонняя оценка генотипа, включающая в себя гены системы гемостаза, ангиогенеза, регуляции функции эндотелия и артериального давления у женщин с ПНБ и с реализованной репродуктивной функцией.

2. Впервые дана оценка прогностической значимости не только отдельных полиморфизмов (353R/Q гена FVII, 34V/L гена FXIII, (-455)G/A гена FBG, 677C/T гена MTHFR, 4a/b гена NOS, 242C/T гена CYBA, 235M/T гена AGT, (-634)G/C гена VEGF), но и их сочетаний (MTHFR-FVII, FBG-FVII, FXIII-FVII, eNOS-CYBA) для выявления предрасположенности к ПНБ.

3. На основе данных проведенного исследования впервые предложен алгоритм оценки результатов генетического анализа пациенток с ПНБ.

Практическая значимость

1. Результаты проведенного исследования обосновывают необходимость проведения генетического анализа с комплексной оценкой генов системы гемостаза, тромбоцитарных рецепторов и генов, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции, как наиболее прогностически значимых в отношении течения беременности у пациенток с ПНБ на прегравидарном этапе.

2. Результаты данной работы указывают на целесообразность использования балльной шкалы оценки результатов генотипирования для своевременного выявления пациенток с высоким риском формирования ПНБ и последующего назначения таким женщинам соответствующей терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Формирование ПНБ ассоциировано с носительством аллельных вариантов генов системы гемостаза (FVII, FXIII, FBG, MTHFR) и ангиогенеза (VEGF), генов тромбоцитарных рецепторов (GrIa, GrIIa), генов белков, участвующих в формировании дисфункции эндотелия (eNOS, CYBA) и регуляции АД (AGT).

2. Важную роль в оценке генетической предрасположенности играет оценка комбинаций генов (пары FVII-MTHFR, FVII-FXIII, FVII-FBG), а также подсчет количества одновременно выявляемых мутаций (пары eNOS-CYBA, аллельные варианты гена VEGF).

3. Носительство полиморфных маркеров разных генов вносит неодинаковый вклад в формирование предрасположенности к ПНБ, отличающийся как по направленности действия (протективное или негативное), так и по его выраженности.

4. Для выявления степени риска формирования предрасположенности к ПНБ целесообразно использование балльной шкалы оценки результатов

генотипирования аллельных вариантов генов FXIII (V34L), AGT (M235T), eNOS (4a/b), GpIIa (PLA1/A2) и FVII (R353Q).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования используются в учебном процессе; для оценки данных генотипирования пациенток с ПНБ; а также при выполнении государственного контракта № 16.512.11.2030 от 14 февраля 2011 г. с Министерством образования и науки РФ по теме: «Разработка метода дифференцированного выявления генетических маркеров аллельных вариаций генов материнской и фетальной ДНК, ведущих к нарушению роста и развития плода, в крови матери».

Апробация работы. Основные положения работы доложены и обсуждены на совместном заседании сотрудников кафедры биохимии и молекулярной медицины, кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова и кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (8 июня 2012).

Материалы диссертации доложены на XIII Международной конференция «Ломоносов» (Москва, 2006); студенческой научной конференции с международным участием «Татьянин день» (Москва, 2007); 14м международном студенческом медицинском конгрессе (Гронинген, Нидерланды, 2007); I международной научно-практической конференции «Постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине» (Москва, ноябрь 2010); 13м международном конгрессе по контраверсиям в акушерстве, гинекологии и вопросах бесплодия (Берлин, Германия, 2010).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ в отечественной и зарубежной печати, из них 3 – в журналах, включенных в перечень ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 28 отечественных и 147 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 45 таблицами и 58 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Контингент, материал и методы исследования. Для решения поставленных задач было обследовано 258 женщин в возрасте от 27 до 37 лет.

Основную группу составили 128 пациенток с ПНБ I триместра неясной этиологии. *В контрольную группу* вошли 130 женщин с реализованной репродуктивной функцией, имевшие в анамнезе 1 и более своевременные роды здоровыми детьми.

Критериями включения в группу с ПНБ стали: детородный возраст, диагноз «ПНБ I триместра неясной этиологии», который устанавливали на основании наличия в анамнезе двух и более самопроизвольных прерываний беременностей подряд в I триместре в отсутствие явных этиологических

факторов, а также отсутствие в анамнезе родов живым доношенным плодом.

Критериями исключения для обеих групп являлись анатомические аномалии репродуктивных органов; наличие системных аутоиммунных, эндокринных заболеваний (включая заболевания щитовидной железы, сахарный диабет), острых и хронических инфекционных процессов; антифосфолипидный синдром; Rh-конфликт; наличие хромосомной патологии; наличие тяжелых соматических заболеваний (стойкая артериальная гипертензия, почечная недостаточность, анемия 2-3 степени, ожирение 2-3 степени).

Всем пациенткам проводилось полное клиническое обследование, включающее изучение анамнеза, физикальных и лабораторных данных; УЗИ органов малого таза; определение содержания в сыворотке крови стероидных (эстрадиол, прогестерон, тестостерон), гипофизарных (лютеинизирующий, фолликулостимулирующий и тиреотропный гормоны, пролактин) гормонов и гормонов щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин); микробиологическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала. У каждой женщины, включенной в исследование, проводился забор венозной крови для генетического анализа, состоящего из этапа выделения ДНК и последующего проведения полимеразной цепной реакции.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета Statistica 8.0 с использованием t-критерия Стьюдента (для количественных признаков) и двустороннего точного критерия χ^2 Фишера (для качественных признаков). Многофакторный анализ проводился с использованием модели логистической регрессии. Подбор коэффициентов для создания балльной шкалы осуществлялся при помощи регрессионного анализа. Уровень значимости был принят как $p < 0,05$.

Клиническая характеристика обследованных женщин. Средний возраст женщин с ПНБ и женщин контрольной группы существенно не различался ($30 \pm 4,5$ года и $31 \pm 4,8$ года соотв., $p > 0,05$). Спектр выявленных соматических заболеваний был представлен заболеваниями сердечно-сосудистой (20,3% и 20,7% соотв.), дыхательной (6,3% и 4,5% соотв.), пищеварительной (25,7% и 27,6% соотв.) и мочевыделительной систем (11,7% и 13% соотв.), а также заболеваниями ЛОР-органов (34,3% и 33,8% соотв.) и эндокринными нарушениями (11,7% и 14,5% соотв.).

Средний возраст менархе у женщин с ПНБ и женщин контрольной группы ($12,3 \pm 1,0$ и $13,1 \pm 1,1$ лет соотв.), длительность менструального цикла ($28,4 \pm 2,8$ и $29,5 \pm 2,6$ дней) и продолжительность менструаций ($4,5 \pm 1,2$ и $4,7 \pm 0,7$ дней) были сопоставимы и соответствовали физиологическим параметрам.

Анализ гинекологической заболеваемости не выявил существенных различий среди женщин с ПНБ и группой контроля. ВЗОМТ встречались в 15,6% и 11,5% случаев соотв., кисты яичников – у 19,3% и 15,3% соотв. В группе контроля в отличие от женщин с ПНБ чаще наблюдался наружный (16,6% и 8,6% соотв.) и внутренний эндометриоз (9,2% и 4,6% соотв.), миома

матки (26,9% и 17,9% соотв.) и ЗППП (45,4% и 38,2% соотв.) ($p > 0,05$).

Акушерский анамнез в группе женщин с ПНБ I триместра был отягощен повторными потерями беременности: у 73,4% пациенток в анамнезе было два самопроизвольных прерывания беременности, у 26,6% - три и более. В группе контроля акушерский анамнез был отягощен искусственными абортами (42,3%), спорадическими потерями беременности в I триместре (16,2%), преждевременными родами (5,3%). У большинства женщин контрольной группы в анамнезе было 2 родов (74,6%).

При анализе показателей лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, гемостазиограмма) существенных различий выявлено не было.

Результаты исследования и их обсуждение.

Гены белков системы гемостаза. Одной из причин развития ПНБ считают «избыточную» гиперкоагуляцию в области маточно-плацентарного ложа, что способствует возникновению тромботических изменений и нарушению маточно-плацентарной гемодинамики.

Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей генов системы гемостаза приведены в таблице 1.

Таблица 1. Частота распределения генотипов и аллелей генов системы гемостаза среди женщин с ПНБ и группы контроля

Полиморфизм	Генотип/аллель	ПНБ, % (n) N=128	Группа контроля, % (n), N=130	p для критерия χ^2 Фишера	ОШ (95% ДИ)
20210 G/A гена FII	GG	96,9 (124)	96,9 (126)	н/о	н/о
	GA	3,1 (4)	3,1 (4)		
	AA	0 (0)	0 (0)		
	A-аллель	1,6	1,5		
1691 G/A гена FV	GG	98,4 (126)	98,5 (128)	н/о	н/о
	GA	1,6 (2)	1,5 (2)		
	AA	0 (0)	0 (0)		
	A-аллель	0,8	0,8		
R535Q гена FVII	RR	90,6 (116)	78,5 (102)	0,009*	1,87 (1,08-2,44)
	RQ	7,1 (9)	20,0 (26)	0,003*	0,67 (0,36-0,95)
	QQ	2,3 (3)	1,5 (1,5)	0,682	0,12 (0,10-1,87)
	Q-аллель	5,9	11,5	0,022*	
V34L гена FXIII	VV	45,3 (58)	63,8 (83)	0,004*	0,33 (0,19-0,59)
	VL	46,9 (60)	27,7 (36)	0,002*	3,05 (1,68-5,55)

Продолжение таблицы 1.

Полимор- физм	Генотип/ аллель	ПНБ, % (n) N=128	Группа контроля, % (n), N=130	p для критерия χ^2 Фишера	ОШ (95% ДИ)
V34L гена FXIII	LL	7,8 (10)	8,5 (11)	1,0	1,21 (0,42-3,51)
	L-аллель	31,3	22,3	0,022*	
G(-455)A гена FBG	GG	45,3 (58)	60,0 (78)	0,024*	0,59 (0,42-0,87)
	GA	43,0 (55)	36,1 (47)	0,308	1,61 (0,90-2,89)
	AA	11,7 (15)	3,9 (5)	0,02*	2,52 (1,53-4,10)
	A -аллель	33,2	21,9	0,004*	
C677T гена MTHFR	CC	44,5 (57)	67,7 (88)	0,0003*	0,49 (0,29 -0,80)
	CT	38,3 (49)	29,2 (38)	0,147	1,15 (0,02 -2,89)
	TT	17,2 (22)	3,1 (4)	0,0001*	3,38 (1,51-2,87)
	T -аллель	36,3	17,7	0,0001*	
4G/5G гена PAI-1	5G/5G	21,1 (27)	20,8 (27)	1,0	0,85 (0,44-1,64)
	4G/5G	48,4 (62)	48,4 (63)	1,0	1,13 (0,66-1,93)
	4G/4G	30,5 (39)	30,8 (40)	1,0	0,98 (0,53-1,84)
	4G - аллель	54,6	55,0	0,943	

Примечания: н/о – не определялось; * отмечены статистически значимые различия.

Статистически достоверные различия были получены для генов F VII, F XIII, фибриногена и MTHFR. Носительство мутантных аллелей генов FXIII (34L), MTHFR (677T) и FBG (-455A) чаще встречалось среди женщин с ПНБ ($p=0,022$, $p=0,0001$ и $p=0,004$ соотв.), т.е. оказывало негативный эффект по отношению к развитию ПНБ. Носительство же мутантной аллели гена FVII (353Q) среди женщин с ПНБ встречалось реже ($p=0,022$), т.е. наоборот, скорее оказывало протективное воздействие на гестационный процесс.

Анализ распределения аллелей и генотипов по FII и FV среди женщин обеих групп не проводился в виду чрезвычайно редкой встречаемости минорной аллели (1,6% для FII и 0,8% для FV). Частота распределения аллелей и генотипов гена PAI-1 оказалась практически одинаковой среди женщин обеих групп ($p<0,05$).

Носительство полиморфизма вышеуказанных генов приводит к изменению количества соответствующего белка (MTHFR, PAI-1, FBG) или его функциональной активности (FII, FV, FXIII), что либо усиливает прокоагуляционную активность соответствующего фактора, либо делает его нечувствительным к деактивации специальными ферментами. Таким образом, носительство этих мутантных аллелей приводит к повышению свертывающей активности крови. В случае полиморфизма FVII,

принимающего важное участие в каскаде коагуляции, происходит уменьшение концентрации этого фактора свертывания, что способствует снижению свертывающей активности крови, вероятно, оказывая протективный эффект на гестационный процесс.

Гены тромбоцитарных рецепторов. Тромбоцитарный рецептор GrIa (субъединица интегрин $\alpha 2\beta 1$) принимает важное участие в процессах миграции клеток, в то время как тромбоцитарный рецептор GrIIIa (субъединица интегрин $\alpha \nu \beta 3$) обеспечивает процессы инвазии и имплантации плодного яйца.

Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей генов тромбоцитарных рецепторов среди женщин с ПНБ и женщин контрольной группы представлены в табл. 2.

Таблица 2. Частота распределения генотипов и аллелей генов тромбоцитарных рецепторов среди женщин с ПНБ и группы контроля

Полимор- физм	Генотип/ аллель	ПНБ, % (n) N=128	Группа контроля, % (n), N=130	p для критерия χ^2 Фишера	ОШ (95% ДИ)
C807T гена GrIa	CC	72,6 (93)	56,2 (73)	0,006*	2,01 (1,03-3,57)
	CT	22,7 (29)	36,1 (47)	0,02*	0,51 (0,12 -0,83)
	TT	4,7 (6)	7,7 (10)	0,44	0,12 (0,08-1,32)
	T-аллель	16,1	25,8	0,006*	
PLA1/A2 гена Gr IIIa	A1/A1	79,7 (102)	62,3 (81)	0,003*	2,32 (1,22-4,34)
	A1/A2	18,8 (24)	34,6 (45)	0,005*	0,49 (0,26-0,93)
	A2/A2	1,5 (2)	3,1 (4)	0,684	0,26 (0,03-2,32)
	A2-аллель	10,9	20,4	0,003*	

Примечание: * отмечены статистически значимые различия.

Согласно полученным данным, частоты встречаемости мутантных аллелей 807T гена GrIa и A2 гена GrIIIa были достоверно ниже среди женщин контрольной группы в отличие от женщин с ПНБ ($p=0,006$ и $p=0,003$ соотв.), что указывает на их протективную роль в гестационном процессе.

Носительство мутантных аллелей 807T гена GrIa и A2 гена GrIIIa способствует изменению структуры соответствующих рецепторов, усиливая их лиганд-связывающие свойства. Поскольку данные рецепторы играют важную роль в процессах миграции и имплантации, подобная активация их свойств может способствовать более успешному прикреплению плодного яйца и, тем самым, оказывать благоприятное воздействие на наступление беременности.

Гены белков, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции. Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей генов, участвующих в регуляции функции эндотелия, среди женщин с ПНБ и

женщин контрольной группы представлены в табл. 3.

Таблица 3. Частота распределения генотипов и аллелей генов, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции, среди женщин с ПНБ и группы контроля

Полимор- физм	Генотип/ аллель	ПНБ, % (n) N=128	Группа контроля, % (n), N=130	p для критерия χ^2 Фишера	ОШ (95% ДИ)
C242T гена CYBA	CC	35,2 (45)	48,5 (63)	0,033*	0,54 (0,30-0,97)
	CT	53,9 (69)	41,5 (54)	0,08	1,61 (0,90-2,89)
	TT	10,9 (14)	10,0 (11)	0,534	1,48 (0,53-4,10)
	T-аллель	37,9	30,8	0,088	
G894T гена eNOS	GG	51,6 (66)	58,5 (76)	0,316	0,57 (0,46-3,7)
	GT	40,6 (52)	33,8 (44)	0,303	1,05 (0,58-1,89)
	TT	7,8 (10)	7,7 (10)	1,0	0,96 (0,54-1,71)
	T-аллель	28,2	24,6	0,365	
4a/b гена eNOS	bb	57,0 (73)	72,3 (94)	0,013*	0,51 (0,27-0,95)
	ab	32,8 (42)	22,3 (29)	0,072	1,83 (0,94-3,53)
	aa	10,2 (13)	5,4 (7)	0,169	1,55 (0,53-4,59)
	4a-аллель	26,6	16,5	0,007*	

Примечание: * отмечены статистически значимые различия.

Среди исследованных генов в группе женщин с ПНБ достоверно чаще встречалось носительство мутантной аллели 4a гена eNOS ($p=0,007$), и отмечалась повышенная частота встречаемости мутантной аллели T гена CYBA ($p=0,088$). Различий по частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма 894G/T гена eNOS выявлено не было ($p=0,365$).

Оксидантный стресс, ассоциированный с дисфункцией эндотелия, играет важную роль в патогенезе многих осложнений беременности, и в частности, ПНБ. Носительство аллелей 4a и 298Asp гена eNOS ассоциировано с нарушением работы этого фермента и снижением концентрации NO в плазме. Носительство аллели T гена CYBA также приводит к изменению работы соответствующего фермента в пользу повышенной продукции супероксид аниона. Все эти изменения способствуют нарушению функционирования эндотелия и формированию оксидантного стресса, который, в свою очередь, провоцирует повреждение тканей эмбриона и прерывание беременности.

Гены белков, принимающих участие в регуляции АД. Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей генов, участвующих в регуляции АД, среди женщин с ПНБ и группы контроля представлены в табл. 4.

Таблица 4. Частота распределения генотипов и аллелей генов, участвующих в регуляции АД, среди женщин с ПНБ и группы контроля

Полимор-физм	Генотип/аллель	ПНБ, % (n) N=128	Группа сравнения, % (n), N=130	p для критерия χ^2 Фишера	ОШ (95% ДИ)
М235Т гена AGT	ММ	22,7 (29)	37,7 (49)	0,01*	0,56 (0,31-0,98)
	МТ	57,0 (73)	43,1 (56)	0,034*	1,73 (1,05-2,91)
	ТТ	20,3 (26)	19,2 (25)	0,876	0,91 (0,48-1,74)
	Т-аллель	48,8	40,8	0,079	
G(-6)A гена AGT	GG	26,5 (34)	25,3 (33)	0,887	1,03 (0,55-1,92)
	GA	56,3 (72)	48,5 (63)	0,216	1,36 (0,78-2,36)
	AA	17,2 (22)	26,2 (34)	0,097	0,61 (0,31-1,21)
	A-аллель	45,3	50,4	0,286	
A1166C гена AT₁R	AA	52,4 (67)	54,6 (71)	0,803	0,9 (0,53-1,54)
	AC	23,4 (30)	16,2 (21)	0,161	1,57 (0,79-3,10)
	CC	24,2 (31)	29,2 (38)	0,4	0,8 (0,44-1,46)
	C-аллель	35,9	37,3	0,816	
i/D гена ACE	ii	27,4 (35)	22,3 (29)	0,388	1,32 (0,68-2,56)
	iD	54,7 (70)	49,2 (64)	0,386	1,26 (0,71-2,22)
	DD	17,9 (23)	28,5 (37)	0,055	0,54 (0,27-1,08)
	D-аллель	45,3	53,1	0,094	

Примечание: * отмечены статистически значимые различия.

Достоверных различий по распределению частот мутантных аллелей генов AGT (полиморфизм G(-6)A), AT₁R и ACE среди женщин обеих групп выявлено не было (p=0,286, p=0,816 и p=0,094 соотв).

В то же время среди женщин с ПНБ достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип МТ гена AGT (p=0,034), указывая тем самым на его неблагоприятное воздействие по отношению к формированию ПНБ. Носительство аллели 235Т гена AGT ассоциировано с повышенной продукцией этого белка. В то же время необходимым условием для процессов децидуализации, должной перестройки спиральных артерий и становления адекватного маточно-плацентарного кровотока является низкая концентрация ангиотензиногена (и соответственно ангиотензина II) в маточно-плацентарной области. Возможно, повышение локальной концентрации ангиотензиногена, отмечаемое при гетерозиготном носительстве мутантных аллелей этого гена, является одним из факторов, которые принимают участие в нарушении процессов имплантации, тем самым, способствуя формированию ПНБ.

Гены ростовых факторов. Важная роль в формировании плаценты принадлежит процессам ангиогенеза как в материнских, так и в плодовых тканях. Особое значение имеет система VEGF и его рецепторов. Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей генов ростовых факторов среди женщин с ПНБ и контрольной группы представлено в табл. 5.

Таблица 5. Частота распределения генотипов и аллелей генов ростовых факторов среди женщин с ПНБ и группы контроля

Полимор- физм	Генотип/ аллель	ПНБ, % (n) (N=128)	Группа контроля, % (n) (N=130)	p для критерия χ^2 Фишера	ОШ (95% ДИ)
G(-1154)A гена VEGF	GG	36,7 (47)	46,9 (61)	0,103	0,63 (0,33-1,2)
	GA	53,1 (68)	42,3 (55)	0,105	1,65 (0,88-3,10)
	AA	10,2 (13)	10,8 (14)	1,0	0,84 (0,30-2,37)
	A-аллель	36,7	31,9	0,238	
C(-2578)A гена VEGF	CC	19,5 (25)	25,4 (33)	0,297	0,68 (0,34-1,37)
	CA	61,7 (79)	50,8 (66)	0,081	1,57 (0,88-2,81)
	AA	18,8 (24)	23,8 (31)	0,362	0,76 (0,38-1,53)
	A-аллель	49,6	49,2	0,99	
C936T гена VEGF	CC	74,2 (95)	76,2 (99)	0,774	0,91 (0,45-1,85)
	CT	23,5 (30)	19,2 (25)	0,449	1,28 (0,611-2,72)
	TT	2,3 (3)	4,6 (6)	0,5	0,47 (0,08-2,71)
	T-аллель	14,1	14,2	0,943	
G(-634)C гена VEGF	GG	32,1 (41)	45,4 (59)	0,03*	0,56 (0,30-2,27)
	GC	50,0 (64)	36,1 (47)	0,032*	1,78 (0,97-3,28)
	CC	17,9 (23)	18,5 (24)	1,0	0,96 (0,44-2,07)
	C-аллель	43,0	36,5	0,161	
A1719T гена KDR	AA	48,4 (62)	56,9 (74)	0,212	0,70 (0,39-1,28)
	AT	44,6 (57)	38,5 (50)	0,376	1,30 (0,71-2,40)
	TT	7,0 (9)	4,6 (6)	0,438	1,52 (0,41-5,63)
	T-аллель	29,3	23,8	0,193	
T(-604)C гена KDR	TT	31,3 (40)	23,1 (30)	0,162	1,61 (0,81-3,23)
	TC	53,9 (69)	53,1 (69)	0,901	1,02 (0,55-1,91)
	CC	14,8 (19)	23,8 (31)	0,083	0,52 (0,24-1,15)
	C-аллель	41,8	50,4	0,062	

Продолжение таблицы 5.

Полимор-физм	Генотип/аллель	ПНБ, % (N=128)	Группа сравнения, % (N=130)	p для критерия χ^2 Фишера	ОШ (95% ДИ)
G(-735)A гена Ang-2	GG	36,7 (47)	37,7 (49)	0,973	0,95 (0,53-1,72)
	GA	50,0 (64)	46,9 (61)	0,708	1,13 (0,63-2,01)
	AA	13,3 (17)	15,4 (20)	0,723	0,85 (0,37-1,94)
	A-аллель	38,3	38,8	0,967	

Примечание: * отмечены статистически значимые различия.

Как следует из табл. 5, достоверные различия по распределению частот аллелей и генотипов были получены только для полиморфизма гена (-634) G/C VEGF, ассоциированного со сниженной продукцией данного белка ($p=0,032$).

Анализ комбинаций полиморфных маркеров исследованных генов. Анализ комбинаций аллельных вариантов генов системы гемостаза показал, что наличие генотипа TT гена MTHFR в отсутствие протективной Q-аллели гена FVII (RQ-/TT+, «неблагоприятный» генотип) достоверно чаще встречалось у женщин с ПНБ в отличие от женщин группы контроля (17,1% и 8,5% соотв., $p=0,04$, ОШ=2,2), в то время как носительство RQ-генотипа при отсутствии мутантного генотипа TT (RQ+/TT-, «благоприятный» генотип) у пациенток с ПНБ встречалось значительно реже (13,3% и 23,8% соотв., $p=0,03$, ОШ=0,49) (табл. 6). Пациентки с ПНБ в отличие от женщин группы контроля достоверно чаще были носительницами «неблагоприятного» генотипа VL+/RQ- генов FXIII и FVII (44,5% и 16,9%, $p=0,0001$, ОШ=3,92) и реже носительницами «благоприятного» генотипа AA-/RQ+ генов FVII и FBG (6,2% и 21,5% соотв., $p=0,005$, ОШ=0,24).

Таблица 6. Распределение сочетаний генотипов в парах генов MTHFR – FVII, FXIII - F VII и FBG - F VII у женщин с ПНБ и группы контроля

Пара	MTHFR - FVII		FXIII - FVII		FBG - F VII	
Генотип	TT+/RQ-	TT-/RQ+	VL+/RQ-	VL-/RQ+	AA+/RQ-	AA-/RQ+
ПНБ, % (n) N = 128	17,1 (22)	13,3 (17)	44,5 (57)	13,3 (17)	10,9 (14)	6,2 (8)
Контроль, % (n) N = 130	8,5 (11)	23,8 (31)	16,9 (22)	11,5 (15)	6,2 (8)	21,5 (28)
p для критерия χ^2 Фишера	0,04*	0,03*	0,0001*	0,172	0,384	0,005*

Примечание: * отмечены статистически значимые различия.

Также было показано, что у женщин контрольной группы достоверно

чаще отсутствовало носительство мутантных аллелей 4а гена eNOS и 242Т гена СУВА (генотип bb/CC). В то же время гомо- или гетерозиготное носительство одновременно двух мутантных аллелей 4а и 242Т (генотипы 4ab/CT, 4ab/TT, 4aa/CT, 4aa/TT) значительно чаще встречалось среди пациенток с ПНБ ($p=0,003$) (рис. 1).

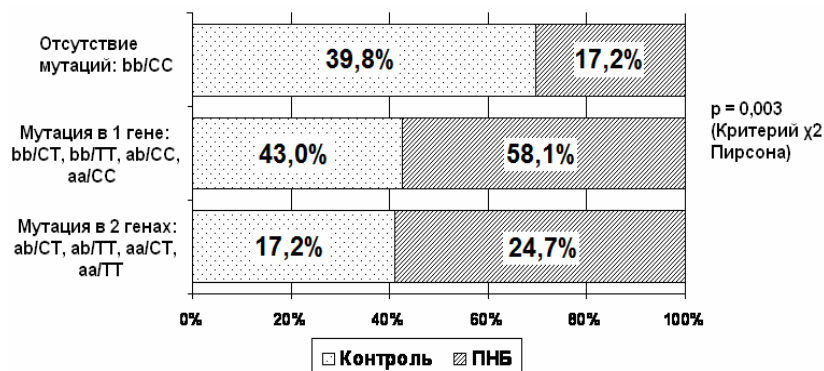


Рисунок 1. Частота встречаемости мутаций по одному или двум генам (комбинации генотипов NOS 4a/b и СУВА C242T).

Различий в частоте встречаемости комбинаций генов тромбоцитарных рецепторов или генов, участвующих в регуляции АД, обнаружено не было.

Для генов ростовых факторов было продемонстрировано, что гетерозиготное носительство аллели (-1154)A совместно с гомозиготным носительством аллели (-2578)A достоверно ассоциировано с развитием ПНБ на фоне отсутствия мутантных аллелей 936Т и (-634)С (генотип (-1154)GA / (2578)AA / 936CC / (-634)GG) ($p=0,037$).

Анализ количества полиморфных аллелей гена VEGF показал, что носительство только одной полиморфной аллели из 4 исследуемых аллельных вариантов достоверно чаще отмечается в группе контроля, в отличие от группы женщин с ПНБ (25,6% и 11,9%, $p=0,015$). Носительство одновременно 4 мутантных аллелей (генотип (-1154)A / (-2578)A / 936Т / (-634)С) в 2 раза чаще встречалось у женщин с ПНБ, в отличие от группы контроля (13,4% и 6,4%, $p=0,056$), хотя эти различия не достигали статистической значимости (рис. 2).

При анализе комбинаций полиморфизма генов VEGF и KDR не было установлено ассоциации каких-либо сочетаний этих генов и ПНБ. Однако было показано, что отсутствие мутаций или носительство только 1 из 6 полиморфных аллелей исследуемых генов чаще встречалось в группе контроля в отличие от женщин с ПНБ (9,3% и 2,7%, $p=0,093$), а носительство сразу 6 полиморфных аллелей почти в 4 раза чаще отмечалось среди женщин с ПНБ в отличие от женщин контрольной группы (5,5% и 1,3%, $p=0,17$, ОШ=4,35).

Многофакторный анализ. По результатам многофакторного анализа наиболее весомый вклад в формирование предрасположенности к ПНБ принадлежал носительству полиморфизма V34L гена фактора XIII ($p=0,004$,

ОШ=2,61, 95%ДИ 1,35-5,02), который нивелировал протективное влияние полиморфизма R353Q гена FVII, а также подавлял негативный вклад носительства мутантных аллелей (-455)A гена FBG и 677T гена MTHFR ($p=0,016$) вне зависимости от числа генов, включенных в модель.

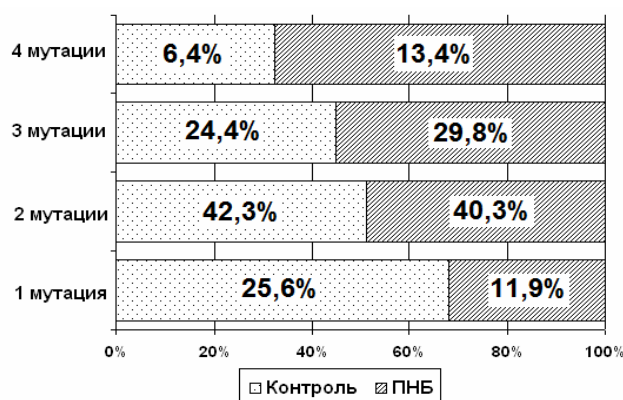


Рисунок 2. Количество мутаций в гене VEGF (аллельные варианты (-1154)G/A, (-2578)C/A, 936C/T и (-634)G/C).

Многофакторный анализ генов тромбоцитарных рецепторов GpIa и GpIIa выявил, что наиболее сильная ассоциация с ПНБ отмечается у протективного полиморфизма PLA1/A2 гена GpIIa ($p=0,017$, ОШ=0,45, 95%ДИ 0,23-0,87).

При совместном анализе генов FVII, FXIII, FBG, MTHFR, PAI-1, GpIa и GpIIa протективный эффект последнего исчезал и значимым оставалось только влияние полиморфизма V34L гена FXIII ($p=0,037$), что свидетельствовало о неравнозначном вкладе аллельных вариантов разных генов в развитие ПНБ.

Среди исследованных генов белков, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции, наиболее сильный вклад в формирование предрасположенности к ПНБ принадлежал аллельному варианту 4a/b гена eNOS (ОШ=2,09, 95%ДИ 1,08-4,05). При оценке блоков генов, участвующих в регуляции АД (AGT, ACE, AT₁R), и генов ростовых факторов (VEGF, KDR, Ang2) достоверных ассоциаций между исследуемыми генами, их сочетаниями и формированием предрасположенности к ПНБ выявлено не было.

С учетом полученных данных был проведен многофакторный анализ с включением в модель наиболее значимых полиморфизмов генов FVII, FXIII, FBG, MTHFR, Gp Ia, GpIIa, eNOS (полиморфизм 4a/b) и AGT (полиморфизм M235T). Существенный вклад в формирование предрасположенности к ПНБ принадлежал генам FXIII, eNOS, GpIIa и AGT, при включении в модель генов FVII и GpIa ($p=0,0003$). Однако наиболее устойчивое влияние на формирование предрасположенности к ПНБ отмечалось только у пяти полиморфизмов: V34L гена FXIII, M235T гена AGT, 4a/b гена eNOS, R353Q гена FVII и PLA1/A2 гена GpIIa. При этом три из этих пяти аллельных вариантов были ассоциированы с нарушениями в системе гемостазе, указывая на значимую роль именно этого этиологического фактора в

развитии ПНБ. Дополнительную роль в развитии ПНБ, по всей вероятности, играют генетически опосредованные нарушения нормальной функции эндотелия и нарушения ангиогенеза, обусловленные изменениями белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Для каждого из пяти вышеперечисленных полиморфизмов были введены коэффициенты значимости (0,19 для аллели 34L гена FXIII, 0,16 для аллели 235T гена AGT, 0,13 для аллели 4a гена eNOS, (-0,15) для аллели PLA2 гена GrIIa и (-0,05) для аллели 353Q гена FVII) и создана шкала оценки риска формирования ПНБ на основании подсчета суммы баллов по пяти генотипам.

Суммарный балл по пяти генам высчитывался по формуле:

$$\Sigma = 0,19*(A_{mut} \text{ FXIII}) + 0,16*(A_{mut} \text{ AGT}) + 0,13*(A_{mut} \text{ eNOS}) - 0,15*(A_{mut} \text{ GrIIa}) - 0,05*(A_{mut} \text{ FVII}),$$

где A_{mut} может принимать значения от 0 до 2 в зависимости от количества в генотипе пациентки мутантных аллелей.

Далее пациентки были разделены на три группы – низкого, среднего и высокого риска формирования предрасположенности к ПНБ. К группе низкого риска были отнесены женщины с суммарным баллом $\leq 0,16$ (этот балл был выявлен у 52,5% женщин группы контроля и 23,5% женщин с ПНБ ($p=0,004$, ОШ=0,28); к группе среднего риска - с суммарным баллом 0,16-0,40 (35,6% и 49,4% соотв., $p=0,124$, ОШ=1,76), к группе высокого риска - с суммарным баллом $\geq 0,40$ (11,6% и 27,1% соотв., $p=0,036$, ОШ=2,83).

Балльный подход для оценки риска развития заболеваний (в том числе осложнений беременности) на основании данных генодиагностического исследования предложен многими исследователями (Глотов А.С. и соавт., 2007; Зайнуллина М.С. и соавт., 2009; Чайка В.К. и соавт., 2011), однако присвоение баллов тем или иным аллельным вариантам генов в данных работах осуществлен преимущественно эмпирическим путем. В основе разработанной нами шкалы лежит использование коэффициентов с учетом уровня значимости каждого из включенных в анализ генов. Более того, в отличие от предыдущих работ, предложенная модель включает аллельные варианты с разнонаправленным действием (не только негативным, но и протективным), что позволяет более точно оценить вклад генетической предрасположенности в развитие ПНБ у каждой конкретной пациентки.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с ПНБ, в отличие от женщин с реализованной репродуктивной функцией, отмечается:

- достоверное увеличение частоты встречаемости мутантных аллелей 34L гена FXIII (31,3% и 22,3%, $p=0,022$), (-455)A гена FBG (33,2% и 21,9%, $p=0,004$), 677T гена MTHFR (36,3% и 17,7%, $p=0,0001$), 4a гена eNOS (26,6% и 16,5%, $p=0,007$), генотипа 235MT гена AGT (57,0% и 43,1%, $p=0,034$) и

генотипа (-634)GC гена VEGF (50,0% и 36,1%, $p=0,032$), а также повышенная частота встречаемости аллели 242T гена CYBA (37,9% и 30,8%, $p=0,088$), что указывает на значимую роль носительства этих полиморфных маркеров в формировании предрасположенности к ПНБ.

- достоверное снижение частоты встречаемости мутантных аллелей 353Q гена FVII (5,9% и 11,5%, $p=0,022$), 807T гена Gr Ia (16,1% и 25,8%, $p=0,006$) и PLA2 гена Gr IIIa (10,9% и 20,4%, $p=0,003$), а также пониженная частота встречаемости аллели (-604)C гена KDR (41,8% и 50,4%, $p=0,062$) и генотипа (-604)CC (14,8% и 23,8%, $p=0,083$), что отражает их протективный эффект на гестационный процесс.

- отсутствие различий по частоте встречаемости у женщин с ПНБ и женщин контрольной группы мутантных аллелей 4G гена PAI-1 (54,6% и 55,0%), 894T гена eNOS (28,2% и 24,6%), (-6)A гена AGT (45,3% и 50,4%), D гена ACE (45,3% и 53,1%), 1166C гена AT1R (35,9% и 37,3%), (-1154)A (36,7% и 31,9%), (-2578)C (49,6% и 49,2%) и 936T (14,1% и 14,2%) гена VEGF, 1719T (29,3% и 23,8%) гена KDR, (-735)A гена Ang-2 (38,3% и 38,8%), что свидетельствует об отсутствии влияния носительства данных аллелей на формирование симптомокомплекса ПНБ.

2. Существует ассоциация между ПНБ и комбинациями аллельных вариантов генов MTHFR-FVII (677TT+/353RQ-), FXIII - FVII (34VL+/353RQ), FBG - FVII ((-455)AA+/353RQ-), которые достоверно чаще встречаются среди пациенток с ПНБ в отличие от женщин группы контроля ($p=0,04$, $p=0,0001$ и $p=0,005$ соотв.). Наибольшей прогностической ценностью обладает оценка полиморфизма генов системы гемостаза (FVII, FXIII, FBG, MTHFR), тромбоцитарных рецепторов (Gr Ia, Gr IIIa), генов, принимающих участие в процессах дисфункции эндотелия (eNOS, CYBA) и регуляции АД (AGT).

3. Алгоритм оценки генотипа пациенток с ПНБ должен включать в себя анализ не только отдельных аллельных вариантов, но и их комбинаций, а при необходимости и подсчета количества мутантных аллелей. Минимальный набор определяемых однонуклеотидных замен для отнесения пациентки к группе низкого, среднего или высокого риска развития ПНБ включает в себя аллельные варианты V34L гена FXIII, M235T гена AGT, 4a/b гена eNOS, R353Q гена FVII и PLA1/A2 гена GrIIIa с последующим подсчетом суммарного балла.

Практические рекомендации

1. В рамках обследования пациенток с ПНБ целесообразно проведение развернутого генодиагностического исследования с анализом комбинаций генотипов и количества мутантных аллелей.

2. Анализ аллельных вариантов V34L гена FXIII, M235T гена AGT, 4a/b гена eNOS, R353Q гена FVII и PLA1/A2 гена GrIIIa с последующим подсчетом суммарного балла по предложенной шкале позволяет отнести пациентку к группе низкого, среднего или высокого риска развития ПНБ, что, в свою очередь, дает возможность своевременного проведения необходимой медикаментозной коррекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах:

1. **Садекова О.Н.**, Никитина Л.А. Роль генетической предрасположенности в развитии невынашивания беременности // Вестник молодых ученых «Ломоносов». – Вып. III. - М.: Макс Пресс, 2006. – С. 374-382.

2. Никитина Л.А., Демидова Е.М., **Садекова О.Н.**, Азарова О.Ю., Бочков В. Н., Самоходская Л. М. Роль генетических полиморфизмов C677T метилентетрагидрофолатредуктазы, PLA1/PLA2 гликопротеина IIIa, 4G/5G ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и R353Q VII фактора в формировании невынашивания беременности // **Проблемы репродукции.** - 2007. - № 6. – С. 83-89.

3. Радзинский В.Е., Демидова Е.М., Никитина Л.А., Бочков В.Н., Самоходская Л.М., **Садекова О.Н.**, Азарова О.Ю. Диагностическое и прогностическое значение генетических полиморфизмов C677T метилентетрагидрофолатредуктазы, PLA1/PLA2 гликопротеина IIIa, 4G/5G ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и R353Q VII фактора у женщин с невынашиванием беременности // **Вестник РУДН, Серия: Медицина.** - 2007. - № 5. – С. 171-183.

4. **Садекова О.Н.**, Никитина Л.А., Демидова Е.М., Радзинский В.Е., Самоходская Л.М., Ткачук В.А. Гестационные осложнения как результат нарушения процессов имплантации // **Проблемы репродукции.** - 2011. - № 5. - С.96-103.

Методическое пособие:

1. Самоходская Л.М., Андреев Е.Ю., Балацкий А.В., Макаревич П.И., **Садекова О.Н.** Анализ полиморфных маркеров ДНК для прогноза осложнений беременности: методическое пособие по молекулярной генетике / Научн.ред. акад. РАН и РАМН В.А.Ткачук. - М.: Изд-во Моск. ун-та, 2009. - 40 с.

Главы в коллективных монографиях:

1. Никитина Л.А., Абдуллаев С.М., **Садекова О.Н.**, Азарова О.Ю., Бочков В.Н., Демидова Е.М., Самоходская Л.М. Генетические аспекты невынашивания беременности // Молекулярный полиморфизм человека. – 2007. – Т.2. – М.: РУДН. – С. 459-483.

2. **Садекова О.Н.**, Князева И.П., Никитина Л.А., Демидова Е.М., Радзинский В.Е., Самоходская Л.М., Ткачук В.А. Нарушение процессов имплантации как ключевое патогенетическое звено гестационных осложнений. Постгеномные исследования и технологии: Коллективная монография / Под ред. Варфоломеева С.Д. - М.: Изд-во Моск. ун-та, 2011. - С. 319–346.

Коллективная монография:

1. Самоходская Л.М., Балацкий А.В., **Садекова О.Н.**, Таратина О.В. и др. Молекулярно-генетический анализ предрасположенности человека к

мультифакторным заболеваниям: Монография / Научный редактор академик РАН и РАМН В.А. Ткачук. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 2011. – 388 с.

Патент на изобретение:

1. Патент № 2330071 Применение ДНК-диагностики на наличие полиморфизма R353Q в гене фактора VII свертывания крови для оценки предрасположенности к развитию привычного невынашивания беременности и способ оценки предрасположенности к этому заболеванию путем анализа сочетания полиморфизмов C677T гена MTHFR и R353Q гена фактора VII. Патентообладатели: Самоходская Л.М., Ткачук В.А., Бочков В.Н., Демидова Е.М., Никитина Л.Н., **Садекова О.Н.** Заявка № 2006145533, срок действия 21.12.2026 г., дата регистрации 27.07.2008 г.

Тезисы конференций:

1. **Садекова О.Н.**, Никитина Л.А. Роль генетической предрасположенности в развитии невынашивания беременности // Сборник материалов XIII Международной конференции «Ломоносов». – Москва. – 2006. – С. 515.

2. **Sadekova O.N.**, Nikitina L.A., Azarova O.Yu., Demidova E.M., Bochkov V.N., Samokhodskaya L.M.. Association of gene polymorphisms C677T MTHFR and R353Q VII coagulation factor with adverse pregnancy outcomes // European Journal of Medical Research. – 2006. – Vol. 11, Suppl. II. – P. 94.

3. **Садекова О.Н.**, Никитина Л.А. Взаимосвязь полиморфизмов C667T MTHFR и R353Q гена VII фактора с развитием привычного невынашивания беременности // Сборник материалов итоговой студенческой научной конференции с международным участием «Татьянин день». – Москва. - 2007. – С. 12.

4. **Sadekova O.N.**, Nikitina L.A., Azarova O.Yu., Demidova E.M., Bochkov V.N., Samokhodskaya L.M. «Adverse pregnancy outcomes: a predictive role of gene polymorphisms C677T MTHFR and R353Q VII coagulation factor» // Abstract Book of 14th International Student Congress of Medical Sciences. - Groningen, Netherlands. - 2007. – P. 157.

5. **Sadekova O.N.**, Nikitina LA, Tikhonchuk EYu, Demidova EM, Samokhodskaya LM. «Role of VEGF in pathogenesis of recurrent pregnancy loss». Abstract book of «The 13th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI)». – Berlin. – 2010.

6. **Садекова О.Н.**, Самоходская Л.М., Никитина Л.А., Тихончук Е.Ю., Демидова Е.М. «Определение индивидуального генетического риска развития привычного невынашивания беременности» // Сборник материалов I международной научно-практической конференции «Постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине». – Москва. - 2010.

АННОТАЦИЯ

Садекова Ольга Николаевна «Генетические маркеры привычного невынашивания беременности I триместра»

В работе проведено исследование взаимосвязи привычного невынашивания беременности (ПНБ) и носительства аллельных вариантов генов белков системы гемостаза, тромбоцитарных рецепторов, ростовых факторов, белков, принимающих участие в регуляции артериального давления, и белков, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции. Обследовано 128 пациенток с диагнозом ПНБ и 130 женщин с реализованной репродуктивной функцией, составивших контрольную группу.

В ходе исследования выявлены аллельные варианты генов, ассоциированные с ПНБ, и выделены полиморфные аллели, играющие наиболее весомую роль в развитии данного симптомокомплекса (34L гена FXIII, 235T гена AGT, 4a гена eNOS, 353Q гена FVII и PLA2 гена GpIIIa). Показана прогностическая значимость оценки полиморфизма не только отдельных генов, но и их комбинаций. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наибольший вклад в формирование предрасположенности к ПНБ, вносят генетически опосредованные изменения в системе гемостаза и поддержания нормальной функции эндотелия, а также нарушения ангиогенеза, опосредованные изменениями белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

На основе полученных данных предложен алгоритм и разработана шкала оценки результатов генодиагностического обследования, позволяющая выявлять женщин с высоким риском формирования ПНБ для своевременного проведения необходимой медикаментозной коррекции в рамках предгравидарной подготовки.

Sadekova Olga Nikolaevna «Genetic markers of I trimester recurrent pregnancy loss»

Presented work is a study of association between recurrent pregnancy loss (RPL) and allelic variants carriership of genes of coagulation factors, platelet receptors, growth factors, proteins involved in regulation of blood pressure, and proteins involved in pathogenesis of endothelial dysfunction. A total of 128 patients with diagnosis of RPL and 130 healthy controls were enrolled in the study.

Allelic variants of genes associated with RPL were found and polymorphic alleles with the strongest association were identified (34L of FXIII gene, 235T of AGT gene, 4a of eNOS gene, 353Q of FVII gene and PLA2 of GpIIIa gene). Also we showed prognostic value of assessing not only polymorphism of individual genes, but combinations of polymorphic markers. These results suggest that the greatest contribution to RPL development is due to gene-mediated changes in haemostasis system and maintenance of normal endothelial function, as well as angiogenesis disturbances mediated by changes in proteins of renin-angiotensin-aldosterone system. Based on these results an algorithm and scale of genotype evaluation to reveal the women with high risk of RPL formation was developed.