

Генетические аспекты идиопатической формы привычного невынашивания беременности

Святова Г.С., Березина Г.М., Муртазалиева А.В.

Акционерное общество «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», 050020, Республика Казахстан, г. Алматы, проспект Достык, 125

Проведенное исследование позволило определить этиологическую обусловленность идиопатических форм привычного невынашивания беременности нарушениями иммунного взаимодействия материнских клеток с синцитиотрофобластом, а также носительством неблагоприятных аллелей риска главного комплекса гистосовместимости HLA 2 класса.

Ключевые слова: полиморфизм генов, генотипы, идиопатическая форма, невынашивание беременности.

Для цитирования: Святова Г.С., Березина Г.М., Муртазалиева А.В. Генетические аспекты идиопатической формы привычного невынашивания беременности. *Медицинская генетика* 2020; 19(11): 83-84.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.83-84

Автор для корреспонденции: Святова Г.С.; e-mail: gsvyatova1@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках 49019\ПЦФ-МЗСР-ОТ-18/

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 20.05.2020.

Genetic aspects of the idiopathic form of habitual miscarriage

Svyatova G.S., Berezina G.M., Murtazaliyeva A.V.

The Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Dostyk av., 125, Almaty, Kazakhstan, 050020

The first time made conducted study to determine the possible etiological condition of idiopathic forms of recurrent miscarriage by impaired immune interaction of maternal cells with syncytiotrophoblast, as well as by carriage of adverse risk alleles of the main HLA histocompatibility complex class 2.

Keywords: gene polymorphism, genotypes, idiopathic form, habitual miscarriage.

For citation: Svyatova G.S., Berezina G.M., Murtazaliyeva A.V. Genetic aspects of the idiopathic form of habitual miscarriage. *Medical genetics*. 2020; 19(11): 83-84. (In Rus.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.83-84

Corresponding author: Svyatova G.S.; e-mail: gsvyatova1@mail.ru

Funding. This work was carried out as part of the project 49019\ПЦФ-МЗСР-ОТ-18

Conflict of interest. Authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 20.05.2020.

Несмотря на многочисленные научные исследования возможных причин привычного невынашивания беременности (далее ПНБ) причины (до 50% случаев) остаются неопределенными [1–3]. Эти случаи не имеют объяснимой этиологии и эффективной терапии, требуют глубокого изучения их этиопатогенеза и считаются идиопатическими ПНБ (далее иПНБ).

Целью настоящего исследования явилось: выявить значимые генетические варианты материнского генома, предрасполагающие к развитию иПНБ в казахской популяции.

Материалы и методы

Исследование проводилось проспективным методом в поликлиническом отделении Научного цен-

тра акушерства, гинекологии и перинатологии, медицинском центре «Центр молекулярной медицины». Основную группу с иПНБ составили 302 женщины казахской национальности, имевшие два и более выкидышей в сроке гестации до 12 недель. Контрольная группа представлена 300 женщинами казахской национальности с нормальной репродуктивной функцией. Популяционный контроль составили 700 казахов.

Критерии рекрутинга для основной группы с иПНБ включали: принадлежность к казахской национальности по дедушкам и бабушкам по материнской и отцовской линии; наличие 2 и более ранних самопроизвольных выкидышей, наличие беременностей было подтверждено данными УЗИ и/или гормонами беременности. Критерии исключения из проекта: нарушения лютеиновой фазы в результатах биопсии эн-

дометрия, анатомические аномалии матки, носительство сбалансированных хромосомных аномалий, наличие антифосфолипидного синдрома, многоплодная беременность, подтвержденная УЗИ, наличие инфекций, передающихся половым путем, нарушения функции щитовидной железы по анализам ТТГ и тиреоидных антител.

Выделение ДНК проводили методом разделения магнитных частиц М-РВА на автоматическом анализаторе Prepito (PerkinElmer) для выделения нуклеиновых кислот ChemagicPrepito (Wallac, Финляндия). Молекулярно-генетические исследования проведены TaqMan методом единой сайт специфичной амплификации и генотипирования в реальном времени (Real-Time PCR) с использованием тест-систем («ТестГен», Россия) для молекулярно-генетических исследований. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы PLINK.

Результаты

Проанализированы результаты GWASи мета-анализа ПНБ по мировым информационным базам данных, проведен QC контроль ($p < 5 \times 10^{-8}$, clusterplotinspection, HWEtest и т.д.) и отобраны статистически наиболее значимые 29 SNPs полиморфизмов для проведения независимого репликативного генотипирования в этнически однородной выборке казахов. Сравнительный анализ популяционных частот и кластерный анализ генетических расстояний полиморфизмов генов свертывающей и сердечно-сосудистой систем *MTHFR* (C677T, A1298C), *MTR* (A2756G), *MTRR* (A66G), *F5* (A506G), *F2* (G20210A), *FGB* (G455A), *ITGB3* (Leu33Pro), *AGTR1* (A1166C), *ACE* (I/D), *GPIa* (C807T), *PLANH1* (5G/4G), *eNOS* (Glu298Asp), *SELP* (1902A/G), противовоспалительных цитокинов *IFNG* (T874A), *IL1B* (C3954T), *IL6* (G572C), *IL10* (G1082A), плацентарной функции, апоптоза и ангиогенеза *ApoC3* (G5163C), *KDR* (A1719T, G1192A), *P53* (Arg72Pro), *STAT3* (1697G), хромосомной сегрегации *SYCP3* (657T> C), иммунного ответа *CTLA4* (CT60G/A), *CX3CR1* (Ile249Val), *HLA DQA1*, *HLA DQB1*, *HLA DRB1* в казахской популяции пока-

зал их промежуточное положение между описанными в проекте 1000 геномов популяциями Европы и Азии. Проведенное исследование не подтвердило возможный генетический вклад генов свертывающей и сердечно-сосудистой системы, противовоспалительных цитокинов, апоптоза и ангиогенеза в иПНБ.

Получены высоко значимые ассоциации по генотипической, аддитивной (трендовой), общей рецессивной и доминантной моделям для полиморфизмов генов *ApoC3* (rs5128, G5163C), *CX3CR1* (rs3732379, Val249Ile), которые повышают риск развития иПНБ с OR от 1,4 до 3,0, что свидетельствует о вовлеченности системы иммунного взаимодействия материнских клеток с синцитиотрофобластом при иПНБ, которое реализуется дефектами васкуляризации, неполноценной имплантацией эмбриона и приводит к раннему прерыванию беременности. Независимое репликативное исследование по поиску ассоциаций аллельных вариантов генов комплекса HLA 2 класса с иПНБ выявило аллели DQA1*501, в DQB1*0301, DRB1*10, *12, *15 и *16, повышающие риск развития иПНБ в у казахов (OR от 1,34 до 4,5). Обнаружен протективный аллель DQB1*03, носительство которого снижает риск иПНБ в 2,9 раз (OR = 2,90; 95% ДИ = 1,27 – 6,64).

Полученные результаты позволили разработать алгоритм обследования супружеских пар «Генетический паспорт иПНБ», включающий значимые SNP полиморфизмы генов иммунного ответа, хромосомной сегрегации, что позволит определить необходимые и эффективные генетические методы комплексной диагностики иПНБ, группы повышенного риска, повысить эффективность диагностики и успешность этиопатогенетического лечения иПНБ.

Литература/References

1. Manning A. K. A genome-wide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycemic traits and insulin resistance. *Nature genetics*. 2012; 44: 659–669.
2. Daher S., Mattar R., Gueuvoghlian-Silva B. Y. Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012; 67: 341–347.
3. Branch D. W., Gibson M., Silver R. M. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1740–1747.