

УДК 618.39-021.3-039.70

І.В. Каліновська

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. У статті наведено результати дослідження вагітних із невиношуванням в анамнезі. У процесі дослідження виявлено генетичну детермінованість невиношування, а також взаємозв'язок даного ускладнення вагітності з ультразвуковими, гормональними, клінічними змінами у вагітних. Поліморфізм *A1166C* гена *AGTR1* розглядався як прогностичний маркер переривання вагітності в ранні терміни гестації та прееклампсії у другій половині вагітності. Достовірним маркером

загрози переривання у вагітних був материнський генотип 1166AC за геном *AGTR1*. Ризик виникнення клінічних проявів загрози переривання під час вагітності зростає у п'ять разів. При одночасному впливі вищеперахованих прогностичних факторів ризик виникнення загрози зростає у 6,25 разів.

Ключові слова: вагітність, невиношування, ген, генотип.

Вступ. Невиношування є частим ускладненням вагітності (від 14 до 24 %), призводить до мимовільних викиднів, тривалої загрози переривання вагітності, передчасним пологам та є однією з найбільш частих причин перинатальної захворюваності (до 64 %) та смертності [1]. Дослідженню генетичних маркерів на перебіг вагітності присвячено багато наукових робіт, в яких аналізується вплив материнського або плацентарного генотипу на ризик розвитку ускладнень вагітності [2]. Окремі поліморфні варіанти генів розглядаються як прогностичні маркери підвищеного ризику переривання вагітності [3, 4]. У представлених роботах не вивчався зв'язок біометричних показників ембріонів і плодів з урахуванням гормонального гомеостазу та імунологічних особливостей вагітних із генотипом матері [5]. Як наслідок, ізольоване використання генетичних маркерів, прогностичних, зменшило їх цінність та знизило можливість їх практичного застосування.

Мета дослідження. Проаналізувати у вагітних із невиношуванням в анамнезі вплив гена невиношування на ембріометричні, ультразвукові показники і оцінити його прогностичне значення.

Матеріал і методи. У процесі нашого дослідження обстежено 31 вагітну з невиношуванням в анамнезі, що склали основну групу. Контроль-

ну групу склали 32 здорові вагітні. У всіх вагітних проводилося молекулярно-генетичне дослідження *A1166C* поліморфізму гена *AGTR1*.

Результати дослідження та їх обговорення. У 63 пацієнок обох груп, залучених до дослідження, нами виявлено наступні частоти генотипів: *AA* – 61,90 %; *AC* – 30,16 %; *CC* – 7,94 %. Розподіл генотипів у обстежених пацієнок відповідав закону Харді-Вайнберга та достовірно не відрізнявся від частот генотипів за цим поліморфним варіантом, встановленим для представників європейських популяцій.

На рис. 1 наведено частоту досліджуваних поліморфних варіантів гена у пацієнок обох груп.

Частота розповсюдження генотипу *AA* у хворих обох груп достовірно не розрізнялася ($\chi^2=0,03$, $p>0,05$ ВШ=0,95 95 %ДІ (0,34-2,63)), спостерігалися відмінності в розповсюдженні генотипу *AC*, частота якого становила 38,71 % у пацієнок основної групи та 21,88 % у пацієнок контрольної групи, але зазначені відмінності були недостовірними ($\chi^2=1,39$, $p>0,05$ ВШ=2,26 95 % ДІ (0,75-6,82)). У пацієнок основної групи взагалі не виявлено генотипу *CC*, а в пацієнок контрольної групи частота цього генотипу – 15,63 %. Зазначені дані щодо частоти генотипу *CC* мали також незначимі відмінності ($\chi^2=3,34$, $p>0,05$).

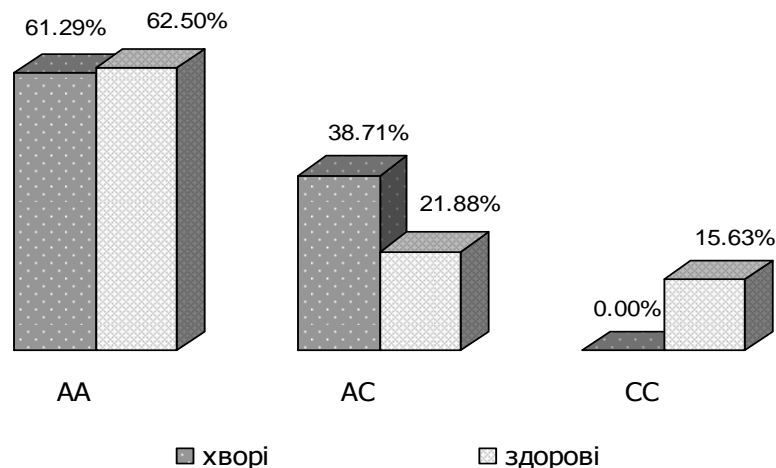


Рис. 1. Частота розповсюдження поліморфних варіантів гена *AGTR1(A1166C)*

Таблиця 1

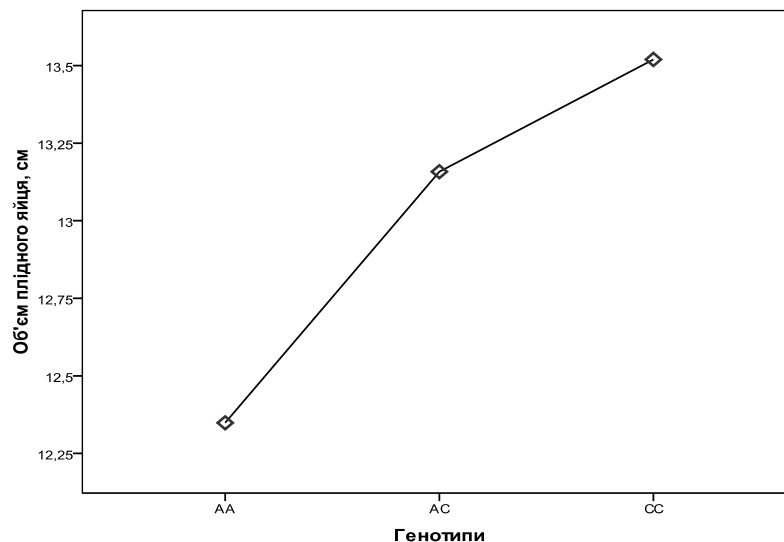
Визначення прогностичних маркерів загрозливого переривання вагітності

Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка	Статистична значимість	Відношення шансів	Довірчі інтервали 95 % ВІШ	
Систолічний тиск	0,045	0,074	-0,065	0,088	-0,065	0,088
Діастолічний тиск	-0,065	0,088	0,459	0,937	0,789	1,113
ЧСС ембріона	-0,013	0,017	0,460	0,988	0,955	1,021
КТР, см	2,536	2,519	0,314	12,631	0,091	1758,921
Об'єм плідного яйця	-1,388	0,463	0,003	0,250	0,101	0,619
AGTR1 (AC)	1,604	0,763	0,036	4,973	1,114	22,200

Таблиця 2

Класифікаційна таблиця показників належності до груп

Для показників, що спостерігаються		Прогнозовано		
		Група		Процентний показник вірних прогнозів
		контрольна	основна	
Група	контрольна	26	6	81,3
	основна	8	23	74,2
Сумарний процентний показник				77,8

Рис. 2. Середні показники об'єму плідного яйця залежно від поліморфних варіантів гена *AGTR1* (*A1166C*)

Побудова статистичних моделей передбачала залучення в аналіз усіх даних обстеження жінок основної та контрольної групи. Загалом проаналізовано наступні показники: індекс маси тіла, зріст та артеріальний тиск матерів, поліморфізм гена *AGTR1*, ембріометричні параметри (КТР, ЧСС плода, ОПЯ).

Комбінації усіх перерахованих показників використовували для побудови математичної моделі із найкращою класифікаційною спроможністю. Методом бінарної логістичної регресії визначено (табл. 1), що найбільш вагомими та достовірно значущими прогностичними маркерами загрози переривання у вагітних були об'єм плідного яйця (ОПЯ) та поліморфізм гена *AGTR1* у математичній моделі, яка містила шість показників. Наявність генотипу *AC* за умови зменшення об'єму плідного яйця збільшували ризик загрозливого переривання вагітності майже в п'ять разів (ВІШ = 4,97). Для інших по-

казників, а саме – показників КТР, ЧСС плодів, артеріального тиску в матерів, достовірного впливу на загрозу викидня в поєднанні з поліморфізмом гена *AGTR1* не виявлено. Рівень гормонів фетоплацентарного комплексу та стан прозапальних цитокінів також не мали сукупного з поліморфізмом гена *AGTR1* впливу на загрозу викидня (за результатами інших математичних моделей).

Представлена статистична модель мала високу класифікаційну спроможність. Відсоток прогнозованої належності до основної або контрольної групи хворих, отриманих на основі статистичної моделі, що містила достовірні чинники – поліморфізм гена *AGTR1* та показники ОПЯ (табл. 2), становив 77,8 %.

За результатами представленої статистичної моделі нами було оцінено також сукупний вплив двох виявлених значущих чинників (ОПЯ та поліморфізму гена *AGTR1*) та з'ясовано, що їх суку-

Таблиця 3

Визначення маркерів скорочення гестаційного віку у плодів від вагітних з ускладненим та нормальним перебігом вагітності

Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка	Статистична значимість
AGTR1(AC)	5,637	2,128	0,010
IgM	21,760	15,288	0,160
IL1- α	-0,280	0,148	0,063
ЧСС ембріона	-0,133	0,046	0,006
XГ	0,022	0,261	0,934

Таблиця 4

Характеристика материнського генотипу у жінок з ускладненим перебігом вагітності з урахуванням групи порівняння

Ускладнення вагітності	Число спостережень	Гестаційний вік	Материнський генотип	Група порівняння
Відмерла вагітність	n=3	9 тиж.	AA	основна
Мимовільний викидень	n=2	8-9 тиж.	AA	основна
Передчасні пологи	n=6	36 тиж.	AA (n=5), AC (n=1)	основна
Передчасні пологи	n=2	36 тиж.	AA (n=1), AC (n=1)	контрольна

ний вплив підвищував ризик загрозового викидня в шість разів (ВІШ = 6,21 95 %ДІ (1,20-32,3)).

Враховуючи отримані результати щодо прогностичної значущості сукупного визначення поліморфного варіанта гена *AGTR1* та показниками ОПЯ, нами проаналізовано зв'язок між генотипом за досліджуванним геном та ОПЯ (рис. 2).

Середній показник ОПЯ зростав у 63 обстежених пацієнток від генотипу *AA* до генотипу *AC* і був найбільшим у пацієнток із генотипом *CC* порівняно з пацієнтками з генотипом *AA*, але представлено на рис.2 зростання середніх показників не було значущим. Отже, генотип матері за дослідженим геном не мав значущого зв'язку з ОПЯ у загальній групі обстежених, і для цих факторів виявлено незалежний вплив на появу загрози переривання вагітності в ранні терміни гестації.

Важливі відмінності встановлено при порівняльному аналізі середніх показників ОПЯ у пацієнток основної та контрольної груп. У пацієнток контрольної групи з генотипом *AA* був достовірно підвищеним ($p < 0,05$) середній показник ОПЯ $13,22 \pm 0,12$ порівняно з пацієнтками з основної групи $11,44 \pm 0,45$ із цим генотипом. Середні показники ОПЯ за наявності у пацієнток генотипів *AC* та *CC* достовірно не відрізнялися в зазначених групах порівняння – $13,40 \pm 0,29$ та $11,44 \pm 0,45$ відповідно. Отже, за наявності генотипу *AA* в пацієнток контрольної групи спостерігалось значуще підвищення показника ОПЯ. При порівнянні середніх показників ОПЯ у пацієнток основної групи залежно від генотипів *AA* та *AC* нами визначено значущі відмінності ($p < 0,05$). У вагітних основної групи за наявності генотипу *AC* середній показник ОПЯ був $13,08 \pm 0,34$, а за наявності генотипу *AA* – $11,44 \pm 0,45$.

У пацієнток основної групи мали місце випадки замерлої вагітності та її переривання на тлі загрози.

Випадки передчасних пологів були в обох групах. Тому ми вважали за необхідне дослідити чинники тривалості гестації методом простої лінійної регресії.

Найкращою лінійною моделлю, яка пояснювала залежність між гестаційним віком та 16 досліджуваними параметрами представлена в табл. 3. Значуща лінійна модель включала п'ять показників. Важливими прогностичними чинниками скорочення гестаційного віку були поліморфізм гена *AGTR1* та ЧСС плодів. ЧСС плодів при ускладненому перебігу вагітності та скороченням гестаційного віку складала $116,92 \pm 5,68$, а при нормальному перебігу – $135,22 \pm 1,88$. Тобто, ЧСС плодів була значуще меншою при скороченні гестаційного віку ($p < 0,05$). Як видно з наступної таблиці 4, у тринадцяти (із 63 обстежених жінок) з ранніми репродуктивними втратами та передчасними пологами, визначеними при подальшому спостереженні, були виявлені переважно генотипи *AA* (84,61 %) та *AC* (15,39 %). Генотипу *CC* взагалі у цих вагітних не виявлено.

У 50 жінок із нормальними пологами, які належали до обох груп порівняння, генотип *AA* виявлено у 28 (56 %) жінок, генотип *AC* – у 17 (34 %) жінок, генотип *CC* – у 5 (10 %) жінок. Частота виявлення генотипу *AA* мала тенденцію до зниження в жінок із нормальними пологами порівняно з жінками з репродуктивними порушеннями, представленими в табл. 4, у яких частота цих генотипів – *AA* – 84,61 %, *AC* – 15,38 %. Виявлені особливості не були випадковими та знайшли пояснення після аналізу медичної документації. У жінок основної групи проведена токолітична терапія за наявності клінічних проявів загрозового викидня, що на нашу думку, сприяло перериванню в них вагітності за рахунок вторинної ішемії при реперфузії матки. За джерелами літератури, саме у носіїв генотипу *AA* відбувається вторинна ішемія на

тлі відновлення кровотоку у зв'язку з відсутністю пресорного ефекту судинного рецептора ангіотензину II типу 1. У носіїв генотипу *CC* підвищується рівень згаданого ферменту і в судинному тонусі переважають пресорні ефекти, за наявності яких локальний кровотік відновлюється з меншою швидкістю. Згадані нами ефекти встановлені й іншими авторами, які показали, що за наявності в жінок генотипу *CC* у гомозиготному або гетерозиготному станах підвищується кровотік у пупковій артерії у вагітних із преєклампсією, тобто, цей генотип за умови васкулярних розладів у вагітних забезпечує краще кровопостачання плодів.

З'ясована нами асоціація між ОПЯ, генотипом *AGTR1* із загрозовим викиднем у вагітних та виявлене переважання генотипу *AA* у вагітних із ранніми репродуктивними втратами, які отримували токолітичну терапію, вказують на необхідність подальших досліджень у цьому напрямку. Загалом материнський генотип *AC* асоційований із скороченням гестації, але кровопостачання та біометричні показники плодів були кращими за його наявності. Потреба подальшого аналізу цих особливостей пов'язана з необхідністю розробки спеціальних підходів до застосування токолітичної терапії у вагітних із загрозовим викиднем та генотипом *AA*.

Висновки

1. Достовірним маркером загрози переривання у вагітних був материнський генотип 1166AC за геном *AGTR1*.

2. Ризик виникнення клінічних проявів загрози переривання під час вагітності зростав у п'ять разів.

3. При одночасному впливі вищеперерахованих прогностичних факторів ризик виникнення загрози зростав у 6,25 разів.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується дослідити взаємозв'язок материнського генотипу 1166 AC із гормональним та імунологічним станом вагітних із загрозою переривання.

Література

1. Ботышева Т.Л. Стереофункциональные и хронобиологические аспекты течения беременности / Т.Л. Ботышева, Е.И. Кутын, А.В. Хлопонина // Вестн. Росс. ассоц. акуш.-гинекол. – 2013. – № 2. – С. 18-20.
2. Демидов В.Н. Значение компьютерной ультразвуковой фетометрии в прогнозировании массы и роста плода на протяжении III триместра физиологически развивающейся беременности / В.Н. Демидов, Б.Е. Розенфельд // Ультразвук. диагност. в акуш., гинекол., педиатрии. – 2011. – № 2. – С. 116-119.
3. Felix Stonek. The Role of Thrombophilia in Pregnancy / Felix Stonek, Eva-Katrin Bentz, Erich Hafner // Reproductive Sciences. – 2012 – Vol. 14, № 5, July. – P. 425-429.
4. Howard Carp. Maternal/newborn genotype contribution of the renin-angiotensin system (Met235Thr, Thr174Met, I/D-ACE, A2350G-ACE, A1166C-AT2R1, C3123A-AT2R-2, 83A/G-REN) to the risk of preeclampsia: a Romanian study / Howard Carp, Ophira Salomon, Daniel Seidman // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 23-25.
5. The *AGTR1* gene A1166C polymorphism as a risk factor and outcome predictor of primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhages / Mateusz G. Adamski, Aleksandra Golenia, Wojciech Turaj [et al.] // Nefrologia i neurochirurgia Polska. – 2014. – Vol. 48, № 3. – P. 242-247.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

И.В. Калиновская

Резюме. В статье приведены результаты исследования беременных с невынашиванием в анамнезе. В процессе исследования обнаружено генетическую детерминированность невынашивания, а также взаимосвязь данного осложнения беременности с ультразвуковыми, гормональными, клиническими изменениями у беременных. Полиморфизм A1166c гена *Agtr1* рассматривался как прогностический маркер прерывания беременности в ранние сроки гестации и преэклампсии во второй половине беременности. Достоверным маркером угрозы прерывания у беременных был материнский генотип 1166ac за геном *Agtr1*. Риск возникновения клинических проявлений угрозы прерывания во время беременности возрос в пять раз. При одновременном влиянии вышеперечисленных прогностических факторов риск возникновения угрозы возрос в 6,25 раза.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, ген, генотип.

GENETIC ASPECTS OF MISCARRIAGE

I.V. Kalynovska

Abstract. The article presents the results of research of pregnant women who had miscarriages in anamnesis. In the process of research we found the genetic predilection to miscarriages, as well as intercommunication of this complication of pregnancy, with ultrasonic, hormonal, clinical changes in the pregnant. Polymorphism of A1166c of gene of *Agtr1* was considered as a prediction marker of pregnancy termination in the early terms of gestation and preeclampsia in the second half of pregnancy. The pregnant had a maternal genotype of 1166ac as a reliable marker of threat of termination after the gene of *Agtr1*. The risk of origin of clinical signs of threat of termination during pregnancy increased by 5 times. At simultaneous influence of the above listed prediction factors the risk of origin of threat increased by 6,25 times.

Key words: pregnancy, miscarriage, gene, genotype.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.М. Юзько

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 2 (78). – P. 35-38