

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОЧЕТАНИЯХ МУТАНТНЫХ ГЕНОВ (T1565C) ITGB3, (C807T) ITGA2, (G(-455) A), FGB

Ситдикова А.В.¹, Трофимов В.А.², Власова Т.И.¹, Ситдигов И.И.³,
Давыдова Е.А.³, Арсентьева Е.В.¹, Шишканова Т.И.¹

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева,

¹кафедра нормальной и патологической физиологии,

²кафедра генетики и генной инженерии,

³кафедра факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, г. Саранск

Ключевые слова: преэклампсия, генетический полиморфизм, система гемостаза

Резюме: целью работы являлось установить связь между наличием полиморфизма генов системы гемостаза и степенью выраженности ее дисфункции у беременных с преэклампсией. Установлено, что полиморфизм генов интегрина бета-3, альфа-2 и фибриногена способствует нарушению функций системы гемостаза при преэклампсии, причем наиболее значимые отклонения выявляются у беременных при комбинации патологических аллелей.

Resume: the aim of the work was to establish a link between the presence of polymorphism of genes of the hemostasis system and the severity of blood clotting dysfunction in pregnant women with preeclampsia. The research has shown the polymorphism of the integrin beta-3, alpha-2 and fibrinogen genes contributes to the disorder of the hemostasis system in preeclampsia, and the most significant deviations are detected in pregnant women with set of some pathological alleles.

Актуальность. Преэклампсия – грозная патология беременности, которая в 60% случаев является основной причиной гипоксии плода и является жизнеугрожающим состоянием для матери и ребенка. Направленность современных научных взглядов на персонификацию прогностических и терапевтических методов привела к углубленному изучению генетически детерминированных особенностей развития различных заболеваний, в том числе и преэклампсии [1, 2]. На сегодняшний момент, имеется немногочисленное количество исследований, доказывающих прямое влияние дисфункции системы гемостаза в развитии маточно-плацентарной недостаточности и преэклампсии [3, 4]. Однако нет однозначного представления о патогенезе преэклампсии и механизме формирования маточно-плацентарной недостаточности и гипоксии плода в аспекте роли мутаций некоторых генов системы гемостаза. Иначе говоря, проблема расшифровки механизмов преэклампсии требует дальнейшего изучения с использованием современных научных достижений, в том числе изучение основ проблемы на молекулярно-генетическом уровне.

Цель: определить значение различных сочетаний мутантных генов некоторых компонентов системы гемостаза на степень выраженности дисфункциональных расстройств системы гемостаза при преэклампсии.

Задачи: 1. Выявить наличие генотипических мутаций генов интегрина бета-3 ITGB3 (T1565C), интегрина альфа-2 ITGA2 (C807T), фибриногена FGB (G(-455) A) у беременных с преэклампсией; 2. Выявить дисфункциональные нарушения системы гемостаза у беременных с преэклампсией путем проведения тромбоэластографии крови; 3. Установить взаимосвязь выявленных мутаций генов некоторых ком-

понентов системы гемостаза с патологией коагуляционно-литической системы крови у беременных с преэклампсией.

Материалы и методы. Проведен анализ исходной клинической картины, особенностей течения беременности у 110 пациенток, наблюдавшихся в отделениях перинатального центра ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская центральная клиническая больница». Выбор пациенток был проведен соответственно клиническим, инструментальным и лабораторным критериям. Диагноз установили соответственно терапевтическим протоколам «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде» (2020). Условно здоровые беременные отбирались после диагностики физиологического течения беременности по возрасту и отсутствию тяжелых соматических заболеваний и/или факторов риска развития преэклампсии.

Критериями включения являлись информированное согласие на участие в исследовании; возраст беременных от 18 до 45 лет; срок гестации 22-41 неделя; одноплодная беременность. Критерии исключения – инфекционные заболевания, наличие в анамнезе заболеваний, передающихся половым путем, врожденные пороки развития плода, психические заболевания, злокачественные новообразования и другие тяжелые экстрагенитальные заболевания (сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, ожирение, аутоиммунные заболевания и др.). Для исключения наличия вышеуказанной патологии все беременные были осмотрены штатными врачами-терапевтами перинатального центра ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская центральная клиническая больница».

Всем пациенткам, помимо общеклинических (сбор жалоб, анамнез заболевания, анамнез жизни, акушерско-гинекологический анамнез) были проведены следующие лабораторные и инструментальные исследования:

1) общеклинические: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, количественное определение белка в суточной порции мочи, проведение ультразвукового исследования беременных в сроках от 22 до 41 недель беременности на ультразвуковых аппаратах экспертного класса с цифровой обработкой ультразвукового сигнала «Toshiba 38A» (Toshiba, Япония), «Aloka SSD-680» с использованием трансабдоминальных и трансвагинальных датчиков.

2) генотипирование полиморфизмов исследуемых генов свертывающей системы крови (ITGB3 (T1565C), ITGA2 (C807T), FGB (G(-455)A) беременных. Анализ осуществлялся с использованием метода полимеразной цепной реакции - Real-time ПЦР с помощью CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (США);

По итогам обследования были отобраны 50 пациенток, которых, в соответствии с целью исследования, разделили на 3 группы:

I группа (n=16) – пациентки с тяжелой преэклампсией, имеющие низкую частоту встречаемости патологических аллелей (3 и менее патологических аллелей генов системы гемостаза (С для (T1565C) ITGB3, Т для (C807T) ITGA2, А для (G(-455) A), FGB) при условии отсутствия гомозиготных вариантов по патологическому аллелю).

II группа (n=18) – пациентки с тяжелой преэклампсией, имеющие высокую частоту встречаемости патологических аллелей (более 3 патологических аллелей генов системы гемостаза (С для (Т1565С) ITGB3, Т для (С807Т) ITGA2, А для (G(-455) А), FGB) при условии наличия гомозиготных вариантов по патологическому аллелю).

Группа 0 (контрольная группа) (n=16) – пациентки с физиологическим течением беременности, имеющие низкую частоту встречаемости патологических аллелей изучаемых генов (аналогично с I группой).

Всем беременным (n=50) была выполнена тромбоэластография крови (тромбоэластограф TEG® 5000 Thrombelastograph®(USA)) с изучением следующих параметров: К (время образования сгустка, мин), R (время реакции, мин), α – угол (увеличение прочности сгустка, град), G (прочность сгустка как модуль эластичности, d/sc), МА (максимальная амплитуда, %), EPL (расчётный процент лизиса, %).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью сайта «ген эксперт» (http://gen-exp.ru/calculator_or.php), программы «Statistica 7.0» (критерий U Манна-Уитни).

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования в I и II группах были обнаружены существенные нарушения функции системы гемостаза, относительно контрольной группы (табл. 1).

Табл. 1. Показатели гемостаза беременных при преэклампсии в группах с различной выраженностью полиморфизма генов системы гемостаза (M±m)

Показатель	Группа 0	Тяжелая преэклампсия	
		Группа I	Группа II
R, мин	4,08 (3,93;4,32)	3,24* (3,12;3,40)	2,80* ¹ (2,65;2,95)
K, мин	1,73 (1,62;1,83)	1,23* (1,13;1,29)	0,88* ¹ (0,83;0,96)
α – угол, deg	57,3 (54,9;60,0)	74,95* (72,3;77,6)	89,10* ¹ (84,5;93,3)
МА, %	63,0 (57,4;64,6)	74,15* (70,3;77,6)	87,6* ¹ (83,9;91,3)
G, d/sc	7,18 (6,73;7,51)	11,85* (11,20;12,70)	13,80* ¹ (13,30;14,70)
EPL, %	2,37 (2,29;2,48)	1,75* (1,65;1,87)	1,34* ¹ (1,24;1,37)

Примечание: * - достоверность отличий относительно контрольных данных пациенток с физиологическим течением беременности при p<0,05; ¹ – достоверность по отношению к данным I группы при p<0,05.

У беременных с преэклампсией на фоне низкой частоты встречаемости патологических аллелей исследуемых генов отмечалось укорочение времени реакции на 20,59% (p<0,05) относительно группы контроля. Расчётный процент лизиса и время образования сгустка были также ниже аналогичных значений группы контроля на 26,16 и 28,90% (p<0,05) соответственно. Показатели α – угол, МА и G превышали показатели группы контроля на 30,80% (p<0,05), 17,70% (p<0,05) и 65,04% (p<0,05) соответственно.

Во II группе отмечались значительно более выраженные нарушения данных показателей. Так, время реакции было на 31,37% ($p < 0,05$) ниже нормальных значений, что было на 13,58% ($p < 0,05$) меньше, чем в I группе. Показатели EPL и K были ниже аналогичных значений группы контроля на 43,46 и 49,13% ($p < 0,05$) соответственно, что было на 23,43 и 28,46% ($p < 0,05$) соответственно ниже показателей I группы. Наблюдалось выраженное увеличение прочности сгустка на 55,50% ($p < 0,05$) относительно контрольных значений и на 18,88% ($p < 0,05$) относительно данного показателя в I группе. Показатель MA также превышал контрольные значения и значения I группы на 41,43 и 18,14% ($p < 0,05$) соответственно. Выраженные изменения обнаружены при измерении показателя G: он превышал контрольные значения почти в 2 раза - на 92,20% ($p < 0,05$), и был выше, чем аналогичный показатель в I группе, на 16,46% ($p < 0,05$).

Выводы: 1. Полиморфизм генов интегрина бета-3 ITGB3 (T1565C), интегрина альфа-2 ITGA2 (C807T), фибриногена FGB (G(-455) A) способствует развитию дисфункциональных нарушений системы гемостаза у беременных с преэклампсией; 2. У беременных с высокой частотой встречаемости патологических аллелей генов системы гемостаза отмечены более значимые отклонения исследованных гемостатических показателей.

Литература

1. Акуленко Л.В. Персонафицированный подход к прогнозированию преэклампсии / Л.В. Акуленко, А.В. Дзансолова, З.В. Мугадова, Л.В. Балиос, Л.Г. Созаева, В.М. Кузнецов // Проблемы репродукции. – 2017. – № 23 (2). – С. 84 – 87.
2. Белоцерковцева Л.Д. Генетические предикторы ранней и поздней форм преэклампсии. Патогенетические подходы к лечению преэклампсии / Л.Д. Белоцерковцева, Д.П. Телицын, Л.В. Коваленко, А.Э. Каспарова, И.И. Мордовина // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – № 4 (42). – С. 79 – 86. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2019-4-79-86>
3. Жогло А. О. Оценка функционального резерва системы гемостаза беременных и родильниц с преэклампсией / А. О. Жогло, А. Ю. Григорьев // Тезисы III Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения», Санкт-Петербург, 12–13 ноября 2021 года. – Москва: Издательство журнала StatusPraesens, 2021. – С. 53 – 54.
4. Щеклеина К.В. Состояние системы гемостаза при развитии преэклампсии / К.В. Щеклеина // Scientist. – 2020. – № 4 (14). – С. 6.