



Ярматова Шахло Зокировна
Перинатальный центр города Карши, Республика Узбекистан

АЙРИМ ТРОМБОФИЛИЯ ГЕНЛАРИНИНГ ЁРТ ҚЎЛЛАНИЛГАНДАН СЎНГ ҲОМИЛА ТУШИШИДАГИ АҲАМИЯТИ

Ярматова Шахло Зокировна
Қарши шаҳри перинатал маркази, Ўзбекистон Республикаси

THE ROLE OF SOME THROMBOPHILIA GENES IN THE DEVELOPMENT OF MISSION AFTER ART

Yarmatova Shakhlo Zokirovna
Perinatal center of the city of Karshi, Republic of Uzbekistan

e-mail: yarmatova1988@mail.ru

Резюме. Долзарблиги. Бугунги кунда ЁРТ ни қўллаш беушитлик ёки ҳомилани кўтара олмаслик ҳолатларида кенг қўлланилувчи усуллардан бири бўлиб келмоқда. Ушбу ҳолатда хавф омиллари сифатида ҳужайра даражасидаги генларни ўрганиш муҳим аҳамиятга эга. Сўнги йилларда тромбофилияларнинг генлари ушбу ҳолатга сабаб бўлиши мумкинлиги ҳақида айрим адабиётларда маълумотлар келтирилган бўлиб, биз ушбу тадқиқотда унинг аҳамиятини ўрганишга қарор қилдик. Мақсад: айрим тромбофилия генларининг ЁРТ қўлланилгандан сўнг ҳомила тушишидаги аҳамиятини аниқлаш. Материал ва услублар. Текириш гуруҳи 117 нафар ҳомила тушиши кузатилганлиги туфайли Бухоро ва Қарши шаҳри перинатал марказиларига мурोजаат этган беморлар ДНК си намуналари танлаб олинди. Хулоса. Шундай қилиб, тромбофилия генлари полиморфизми F3 (G/T), F7(G/A) и MTRR A66G (Ile22Met) нинг одатий бола ташлаш билан бевосита боғлиқ бўлиб ҳисобланади. Ушбу боғлиқлик бизнинг тадқиқотмизда ўз исботини топди.

Калим сўзлар: ҳомила тушиши, тромбофилия генлари, хавф омиллари, ёрдамчи репродуктив технологиялар.

Abstract. Relevance. Today, ART is widely used for infertility or miscarriage. At the same time, the study of genes at the cellular level is of great importance. In recent years, there is some information about the role of thrombophilia genes in the occurrence of this pathology, which served as the basis for us to conduct our own research. Purpose of the study: airim thrombophilia genlarining ЁРТ қўлланилгандан сўнг homila tushishidagi akhamiyatini aniqlash. Materials and research methods. The study group included 117 women with a miscarriage who, therefore, applied to the perinatal centers of the city of Bukhara and Karshi; DNA samples were taken from them for research. Conclusion. Thus, associations of F3 (G/T), F7(G/A) and MTRR A66G (Ile22Met) thrombophilia gene polymorphisms with NB were revealed. Our results confirmed these findings.

Key words: miscarriage, thrombophilia genes, risk factors, assisted reproductive technologies.

Введение. По данным мировых экспертов 1/5 беременность заканчивается ранним выкидышем которая до сих пор остаётся необъяснимой [5,6,7,10]. До сегодняшнего дня было проведено множество работ посвященной данной проблеме, но она остаётся не решенной до конца и по сей день [2,4,11,12]. Около 15% супружеских пар обращается к специалистам по поводу первичного или вторичного бесплодия, но даже после применения вспомогательных репродуктивных технологий 1/3 наступившей беременности заканчивается выкидышем [1,3,8,9]. Имеются данные об генетической связи некоторых генов с невынашиванием на ранних сроках беременности. Исходя

из вышеуказанных мы решили внести свой вклад в данную острую проблему и провели своё собственное исследование. В данной статье даны результаты проведенного нами исследования в которой мы постарались дать оценку эффективности репродуктивных технологий на раннем этапе беременности.

Материалы и методы исследования. Мы обследовали 117 женщин с угрозой прерывание беременности в первом триместре за период 2020-2022 года. Они были разделены на три группы. Из них 1-группа 51 беременных с риском на угрозу прерывание беременности после ЭКО, 2-группа 46 беременных после прерывание в сроки до 14

недели беременности с неудачным ЭКО и 3 контрольная группа 20 беременных женщин с физиологическим течением беременности. У всех исследуемых женщин были определены биохимические анализы гормонов и некоторых генов таких как, полиморфизма гена тромбофилии F3 (G/T), F7(G/A) и MTRR A66G (Ile22Met). Критериями включения в настоящее исследование для женщин с НБ были: а) отсутствие в анамнезе женщин медицинских аборт, родов и внематочных беременностей; б) наличие 2 и более выкидышей; в) отсутствие врожденных аномалий развития матки; г) отсутствие хромосомных аномалий в кариотипе супругов.

Измерение ХГЧ обычно проводилось утром на 16-й день после забора ооцитов (85% исследуемой популяции), у небольшой части пациенток ХГЧ измеряли на 15-й или 17-й день. Чувствительность анализа составила 2 МЕ/л с коэффициентами вариации постоянно <5% в широком динамическом диапазоне (2–500 МЕ/л). Чувствительность составляла 2 МЕ/л, а коэффициенты вариации составляли 5–8% в динамическом диапазоне анализа (2–1000 МЕ/л). Беременность определяли как концентрацию ХГЧ в сыворотке крови ≥ 10 МЕ/л на 16-й день после овуляции (эквивалентно 30-му дню после последней менструации в общей популяции). После первоначального подтверждения беременности после повышения уровня ХГЧ, неразвивающейся беременности была установлена либо по сообщению о выкидыше до 6 недель беременности, либо по отсутствию зародышевого мешка или пустым зародышевым мешком, обнаруженным с помощью ультразвука около 6–7 недель беременности. Потеря беременности после этого в данном исследовании

не учитывалась. У пациенток всех групп были взяты письменные соглашения. Молекулярно-генетическое обследование биоматериалов (ДНК) выполняли на базе клиники ООО «GENOTEXNOLOGIYA». Статистический анализ был проведен по методу Фишера-Стьюдента, с помощью пакета Статистика.

Результаты исследования. В результате исследования было определено, что, средний возраст в трех группах исследования составил $28,3 \pm 0,5$. В первой группе он составил $29,4 \pm 0,4$, во второй группе $31,08 \pm 0,6$ а в контрольной группе $29,6 \pm 0,3$. Женщины основной группы были несколько старше по сравнению с контрольной группой, могло явиться одним из факторов риска прерывания беременности 2,8 разница в возрасте женщин основной исследуемой группы закономерно связана с неблагоприятными исходами нескольких предшествовавших беременностей. 60 женщин этой группы имели осложненный акушерско-гинекологический анамнез: отслойка плаценты (40,0%), клинические признаки угрозы прерывания беременности (20,0%), хронический эндометрит (18,9%), фетоплацентарную недостаточность (10,0%), хроническое воспаление придатков матки (7,8%), задержка развития плода (2,2%), эрозию шейки матки (1,1%). Все данные указаны в рисунке 1.

Диагностические тесты (ИФА и ПЦР) показали, что 29 (25,9%) женщин были носителями половых вирусных инфекций (цитомегаловирусной и/или герпетической), 12 (10,7%) женщин – носителями инфекции смешанного генеза (бактерии + вирусы), 7 (6,3%) женщин имели бактериальный вагиноз. 57,1% женщин не были носителями инфекций, передаваемых половым путем.

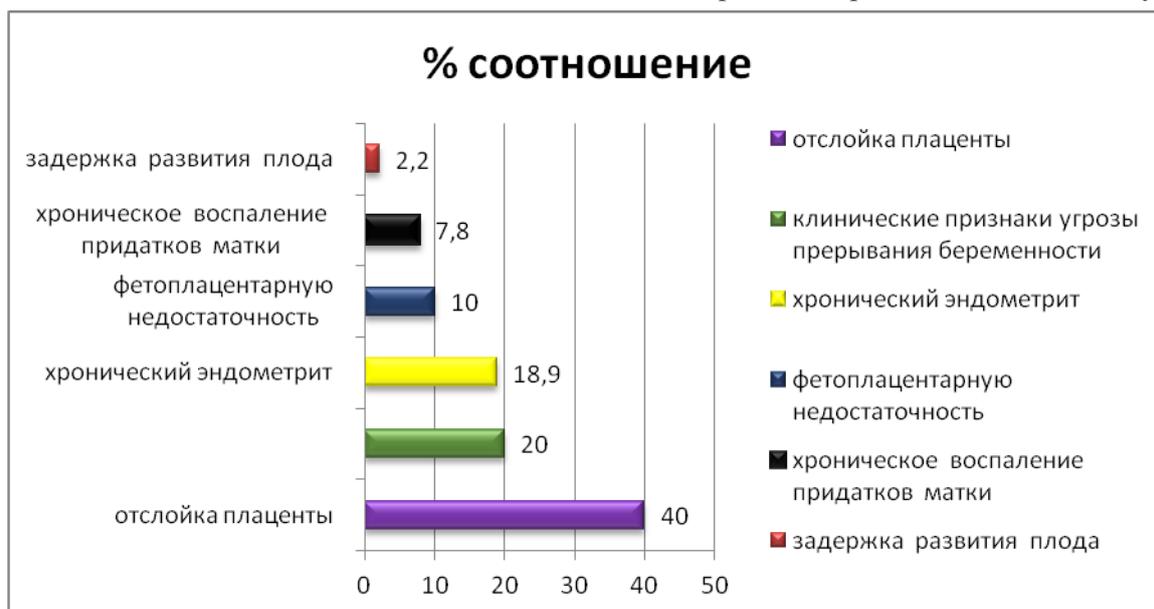


Рис. 1. Акушерско-гинекологический анамнез исследуемых женщин

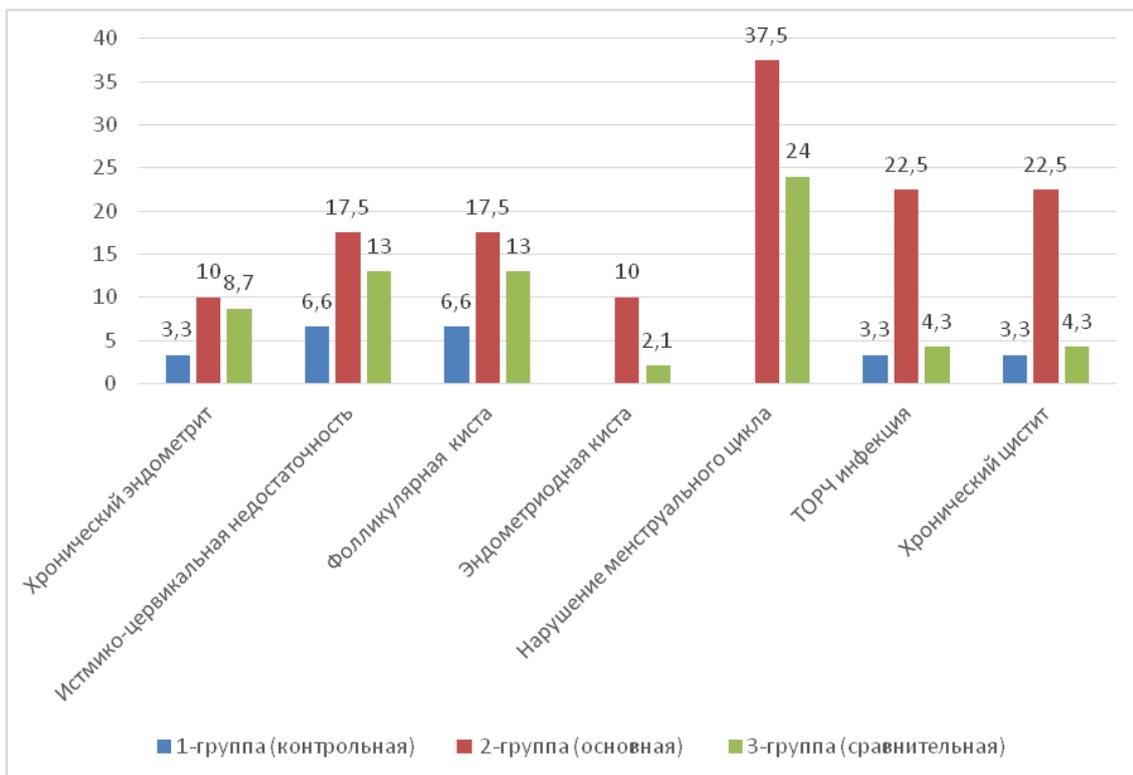


Рис. 2. Перенесенные гинекологические заболевания

Таблица 1. Соматическая патология, обнаруженная у женщин исследуемых групп, n=117

Нозология	Контрольная группа (n=30)		Основная группа (n=40)		Сравнительная группа (n=40)	
	abs	%	abs	%	abs	%
Анемия	24	80	38	95,5	45	97
Диффузный зоб	12	40	21	52,5	18	39
Варикозная болезнь	2	6,6	11	27,5	15	32,6
Сахарный диабет	-	-	-	-	1	2,17
Хроническая артериальная гипертензия	-	-	-	-	2	4,3
Ожирение	2	6,6	6	15	12	26

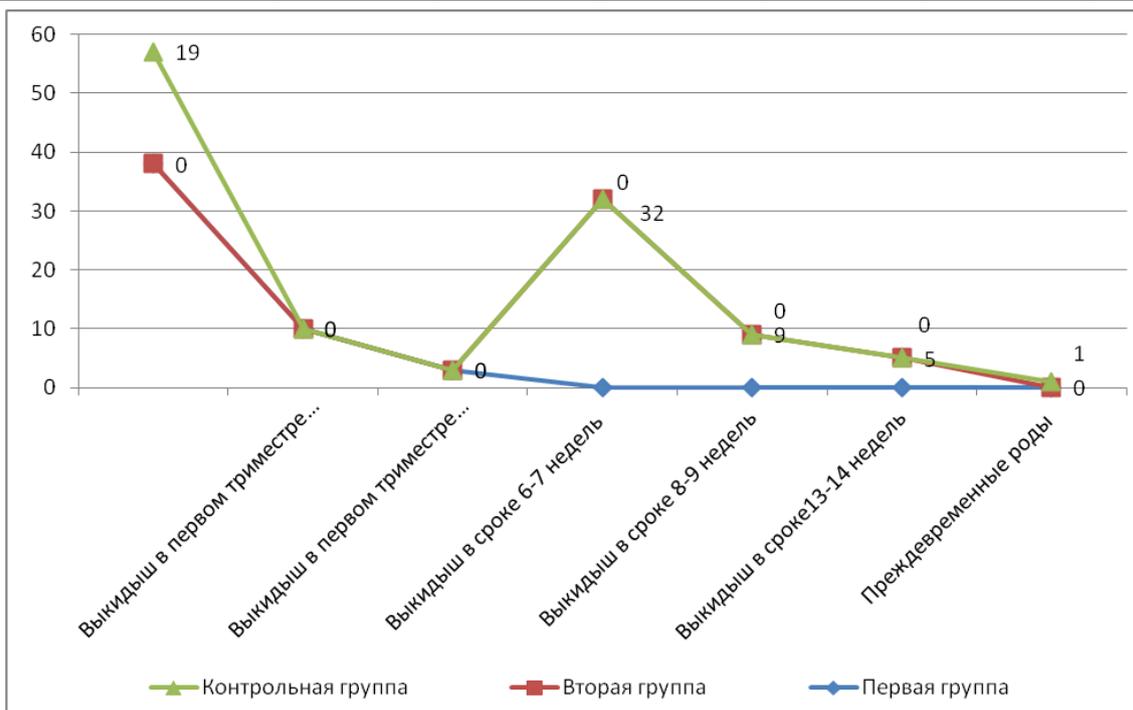


Рис. 3. Сравнительная характеристика паритета в исследуемых группах

Что касается перенесенных гинекологических заболеваний, то их перечень отражен в рисунке 2. Как видно из таблицы хронический эндометрит встречался в обеих группах почти с одинаковой частотой. Истмико-цервикальная недостаточность в основной группе встречалось на 1,7% больше чем в сравнительной, а фолликулярная киста на 4,5 %, эндометриодная киста на 7,9%, нарушение менструального цикла на 15,4 % , ТОРЧ инфекция на 13,5% и хронический цистит на 18,2%. Что касается перенесенной соматической патологии, то их перечень отражен в таблице 1. Как видно из таблицы 1 в исследуемых группах по встречаемости анемии явных различий отменно не было. Заболевания щитовидной железы в первой группе составил 23 (52,5%), во второй группе 19 (39%), а в контрольной 14 (40%). Хроническая артериальная гипертензия встречалась только во второй группе и составил 5,3%. Ожирение встречалось в данной группе на 3,9 раз, а в первой на 2,3 раз по сравнению с группой контроля. В ходе исследования паритета после проведенного ЭКО было обнаружено следующее (рис. 3). В результате исследования после проведенного ЭКО в первой группе из 51 беременной женщины доносили до нормального гестационного срока только 38 пациенток. В первом триместре беременности выкидыш случился у 10, а во втором триместре у 3 женщин. Во второй группе из 46 пациенток у которых в сроке до 14 недель было констатирован выкидыш, у 32 из них он случился в сроке до 6-7 недель. 9 случаев в сроке 8-9 недель, а остальные 5 в сроке 13-14 недель. В контрольной группе 19 женщин доносили до нормального гестационного срока 37 недель, только 1 пациентка родила преждевременно в сроке 35 недель. Уровень ХГЧ в группе контроля был в пределах нормы и соответствовал сроку гестации. В первой группе в сроке 6-7 недель уровень ХГЧ составил в среднем 2000 мМЕ/мл тогда как в норме оно должно быть более 2280 мМЕ/мл. А во второй основной группе данный показатель составил 1780 в среднем мМЕ/мл. В сроке 8-9 недель данный показатель в первой и второй группах составил 21100 и 19840 мМЕ/мл. Данный показатель несколько ниже чем референтное значение. Тогда как в группе контроля он показал 28100 мМЕ/мл. У женщин с

Таблица 2. Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма G/A гена F3 в основной группе

Генотипы	частота генотипов		χ^2	P
	Наблюдаемая	ожидаемая		
G/G	62,07	57,5	0,103	0,18
G/A	27,6	36,6	0,65	
A/A	10,34	5,8	1,016	
Всего	100,00	100,00	1,76	

отягащенным анамнезом было определено что, уровень ХГЧ ниже по сравнению к референтным значениям даже после наступления беременности по сравнению с группой контроля. При генетическим анализе мы выявили взаимосвязь полиморфизма гена тромбофилии F3 (G/T), F7(G/A) и MTRR A66G (Ile22Met) генов у беременных с риском на угрозу выкидыша после ВРТ. У женщин контрольной группы данный генный локус отсутствовал, что ещё один раз подтверждает, что, риск при физиологической беременности по сравнению с носителями данного гена низкий. Результаты молекулярно-генетических исследований аллельных вариантов гена F3(G/T), в основной группе у показало, что благоприятный аллель F7(G/A) выявлено у 83,3% (50/60), тогда как неблагоприятный аллель А – в 16,6% случаев (10/60) соответственно. Тогда как у беременных с физиологическим течением частота выявляемости благоприятного аллеля G гена F3(G/T), составило - 82.3% (51/62) , тогда как неблагоприятного аллеля F7(G/A) - 17.7% (11/62) соответственно. Результаты выявляемости ассоциации полиморфизма генотипов гена F3 показал, что функциональные G/G генотипы гена F3(G/T), во второй группе беременных составило - 73,3% (22/60) случаев, а в контрольной группе беременных с физиологическим течением ассоциация полиморфизма благоприятных генотипов F7(G/A) составило - 74,2% (23/31) соответственно. Частота выявляемости гетерозиготного генотипа G/T гена F3 в у беременных контрольной группы составило - 16,1% (5/31), а у основной группы составило – 20% (6/60) , а у , что в1,2 раза превышал показатели контрольной группы ($\chi^2=0.3$; P=0.86; OR=1.30; 95% CI 0.35 - 4.82). Тогда как частота выявляемости гомозиготных генотипов G/A гена F7 у беременных в сравнительной группе составил - 6,6% (2/30) случаев, а в группе контроля - 9,7% (3/31) соответственно ($\chi^2=0.3$; P=0.86; OR=0.67; 95% CI 0.10- 4.3). В контрольной группе беременных наблюдаемая частота генотипов G/G встречалось в 74,2%, гетерозиготные генотипы G/A гена F7– 16,1% и гомозиготные – A/A – 9,7% соответственно, тогда как ожидаемая частота функциональных генотипов группы G/G составило – 67,6% и гетерозиготных генотипов G/A - встречались - 29,2, тогда как нефункциональных гомозиготных генотипов – 3,15% соответственно.

Результаты молекулярно-генетического анализа аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов ген F2 в основной группе показал, что ассоциация полиморфизма благоприятных G/G генотипов составил - 62,1% (18/29), а гетерозиготных генотипов G/A - 27,6% (8/29) и нефункциональных генотипов A/A - 10,3% (3/29) соответственно. Следует отметить, что в этой группе беременных частота выявляемости гетерозиготных генотипов G/A гена F3 в 1,7 раз превышал показатели контрольной группы ($\chi^2=1.24$ P=0.54; OR=1.98; 95%CI 0.56- 6.96). Тогда как частота выявляемости гомозиготных неблагоприятных генотипов A/A в 1,1 раз превышал показатели контрольной группы. ($\chi^2=1.24$ P=0.54; OR=1,08;95%CI 0,20-5,82). Тогда как, в контрольной группе беременных с физиологическим течением ассоциация полиморфизма благоприятных генотипов G/G гена F3 составило - 74,2% (23/31), а гетерозиготные генотипы G/A - 16,1% (5/31) , тогда как нефункциональные гомозиготные генотипы A/A - 9,7% (3/31) соответственно (табл 2). Как видно из таблицы 2, в основной группе наблюдаемая частота генотипов G/G встречалось в 62,07%, гетерозиготные генотипы G/A – 27,6% и гомозиготные – A/A – 10,3% соответственно, тогда как ожидаемая частота функциональных генотипов группы G/G составило – 57,5% и гетерозиготных генотипов G/A - 36,6, тогда как нефункциональных гомозиготных генотипов – 5,8% соответственно.

Заключение. Таким образом, выявлены связи полиморфизма гена тромбофилии F3 (G/T)), F7(G/A) и MTRR A66G (Pе22Met) генов с НБ. Изучение генетической структуры данного маркера, выявило сравнительно высокий уровень ожидаемой мутантности в основной группе по отношению контрольной группе с физиологическим течением беременности, которые подтверждаются результатами данного исследования.

Литература:

- 1.Александрова Н.В., Донников А.Е. Использование современных ДНК-технологий в прогнозировании акушерских осложнений при беременности высокого риска // Мать и дитя в Кузбассе, 2012. Т. 48, № 1. С. 42-47.
- 2.Гордеева Л.А. и др. Ассоциации материнских полиморфизмов генов цитокинов (IL-1B, IL-1RN, TNF, IL-4, IL-6) с врожденными пороками развития у плода и новорожденного // Иммунология, 2013. Т. 34, № 6. С. 298-304.
- 3.Сидельникова В.М. Современные взгляды а проблему невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. – 2007. -№5. - С. 24-27.
- 4.Филатова Е.М. Прогнозирование невынашивания беременности. Оптимизация и введение женщин с невынашиванием. – М.: 2004. – 147 с.

5. Ярматова Ш.З., Муминова Н.Х. Современные пути профилактики угрозы выкидыша после вспомогательных репродуктивных технологий. Вестник ТМА № 4, 2022. С.127-129. 14.00.13.
6. Aflatoonian A et al Outcome of assisted reproductive technology in women aged 40 years and older. Iran J Reprod Med. 2011 Fall;9(4):281-4. PMID: 26396576; PMCID: PMC4576428.
7. Balmaceda, J.P., et al (2014) Oocyte donation in humans: a model to study the effect of age on embryo implantation rate. Hum. Reprod., 9, 2160–2163.
- 8.Guyer B. et.al. Probing the Neural Correlates of Anticipated Peer Evaluation in Adolescence // Chil.Dev. - 2000. - №80(4). – P. 1000-1015
- 9.Hack M. et.al. Outcomes in yong adulthood for very-low-birth weight infants // N.Eng.Med. – 2000. - №346(3). – P. 149-157.
- 10.Ikhtiyarova G.A., et al Adverse outcomes of assisted reproductive technologies in women with miscarriage in the presence of antiphospholipid antibodies (overview) “Frontiers in Bioscience-Landmark” Vol. 27. Issue 1. 2022.P.129-134.
11. Rogowski J. Indirect vs direct hospital quality indicators for very-low-weight infants // Jama. – 2004. - №291(2). – P. 202-209.
12. Yarmatova Sh.Z., Ikhtiyarova G.A. Early pregnancy loss after treatment with assisted Reproductive technologies. “Asian journal of Pharmaceutical and biological research” Vol. 11. Issue 1 2022

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ НЕВЫНАШИВАНИЯ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВРТ

Ярматова Ш.З.

Резюме. Актуальность. На сегодняшний день широко применяются ВРТ при бесплодии или невынашивании беременности. При этом изучение генов на клеточном уровне имеет огромное значение. В последние годы встречаются некоторые сведения о роли генов тромбофилии в возникновении данной патологии, это послужило для нас основанием для проведения собственного исследования. Цель исследования: определение роли некоторых генов тромбофилии при невынашивании после использования ВРТ. Материалы и методы исследования. В группу исследования вошли 117 женщин с выкидышем которые обращались по этому поводу в перинатальные центры города Бухара и Карши у них были взяты образцы ДНК для исследования. Заключение. Таким образом, выявлены связи полиморфизма гена тромбофилии F3 (G/T)), F7(G/A) и MTRR A66G (Pе22Met) генов с НБ. Наши результаты подтвердили эти сведения.

Ключевые слова: выкидыш, гены тромбофилии, факторы риска, вспомогательные репродуктивные технологии.