

УДК 618.3-06

*Ахмадалиева Н.Ж.*

*Кафедра акушерства и гинекологии №2.*

*Андижанский государственный медицинский институт*

**ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ  
ЦИТОКИНОВЫХ МАРКЕРОВ, СВЯЗАННЫХ С РИСКОМ  
САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ АБОРТОВ**

**Резюме:** Женщины знание индивидуальных генетических особенностей может помочь оптимизировать ведение беременности при самопроизвольных абортах и их лечении. Наконец, тот факт, что генетика влияет на продолжительность репродуктивного цикла женщины, определяет актуальность.

Противоречивость и вариабельность обсуждаемой темы обуславливают ее актуальность и обосновывают необходимость углубленного изучения механизмов патогенеза СА и переноса полиморфизмов ряда генов-кандидатов. Это особенно важно для самопроизвольных аборт, что обусловило выбор темы данного исследования и его актуальность.

**Ключевая слова:** цитокиновый маркер, самопроизвольный аборт, полиморфный вариант.

*Akhmadalieva N.J.*

*Department of Obstetrics and Gynecology No. 2.*

*Andijan State Medical Institute*

**FEATURES OF POLYMORPHIC VARIANTS OF CYTOKINE  
MARKER GENES ASSOCIATED WITH THE RISK OF  
SPONTANEOUS ABORTIONS**

**Resume:** Women's knowledge of individual genetic characteristics can help optimize pregnancy management during spontaneous abortions and their

treatment. Finally, the fact that genetics affects the duration of a woman's reproductive cycle determines the relevance.

The inconsistency and variability of the topic under discussion determine its relevance and justify the need for an in-depth study of the mechanisms of the pathogenesis of CA and the transfer of polymorphisms of a number of candidate genes. This is especially important for spontaneous abortions, which led to the choice of the topic of this study and its relevance.

**Keywords:** cytokine marker, spontaneous abortion, polymorphic variant.

**Актуальность.** Сегодня появляется все больше информации о влиянии генетики на здоровье женщин[5]. Это касается не только онкологического процесса у женщин, но и таких заболеваний, как самопроизвольный аборт, бесплодие, эндометриоз, синдром поликистозных яичников и др. Знание риска и возможного механизма заболевания может быть ключевым фактором при выборе его профилактики или оптимальной терапии[3]. Исследования последних лет выявили ряд генов и их полиморфизмов, связанных с беременностью и бесплодием[4].

Соответственно, появляется все больше свидетельств важности знания генетического статуса женщины при выборе правильной тактики вспомогательных репродуктивных технологий и оценке вероятности развития успешной клинической беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)[2].

**Цель исследования.** Цель исследования: изучить вариабельность различных полиморфных проявлений генов-маркеров цитокинов при риске самопроизвольного прерывания беременности.

**Материалы и методы исследования.** Изучены результаты ПГ у 80 пациентов. Всем пациентам была проведена ультразвуковая

биомикроскопия аппаратом MaxII с использованием датчика с частотой 35 и 50 МГц.

**Результаты исследования.** Анализ частот генотипов в клетках децидуальной ткани по полиморфизму -31С-Т гена IL-1 $\beta$  показал, что в контрольной группе и в образцах децидуальной ткани, полученных при неразвивающейся беременности, преобладают гетерозиготные носители данного полиморфизма (табл. 1). В случае спонтанного аборта в первом триместре более половины женщин не имеют данного полиморфного варианта гена IL-1 $\beta$  в генотипе клеток материнской части плаценты. Частота аллели 31-Т гена IL-1 $\beta$  наибольшая среди женщин с неразвивающейся беременностью. Однако статистически значимых различий в частотах генотипов и аллелей по исследуемому полиморфизму между сравниваемыми группами не выявлено.

В клетках материнской части плаценты женщин с неразвивающейся беременностью выявлена наибольшая частота гомозигот -174СС гена IL-6 (табл. 1). Наименьшая частота данного генотипа зарегистрирована среди женщин со спонтанным абортom в первом триместре. Однако данные различия не являются статистически значимыми.

*Таблица 1*

***Частота генотипов (%) и аллелей генов цитокинов в децидуальной ткани женщин с различным характером течения беременности***

Ген, полиморфизм	Контроль (МА)	Патология беременности			
		СА, абс. (%)	$\chi^2$ (P)	НБ, абс. (%)	$\chi^2$ (P)
1	2	3	4	5	6
IL-1 $\beta$ -31С-Т					
СС	7 (28,0)	7	3,0	4	0,8

	%	(53,8 %)		(21,1 %)	
CT	17 (68,0 %)	5 (38,5 %)	6 (0,22)	13 (68,4 %)	8 (0,64)
TT	1 (4,0 %)	1 (7,7 %)		2 (10,5 %)	
Частота аллели -31T	0,380	0,26 9		0,44 7	
$\chi^2_2(P)$		0,93 (0,33)		0,41 (0,52)	
II-6 -174 G-C					
GG	3 (12,0 %)	2 (15,4 %)		3 (15,8 %)	
GC	16 (64,0 %)	9 (69,2 %)	0,4 1 (0,81)	9 (47,4 %)	1,2 4 (0,54)
CC	6 (24,0 %)	2 (15,4 %)		7 (36,8)	
Частота аллели -174C	0,56	0,50		0,60 5	
II-10 -592 C-A					
CC	12 (48,0 %)	5 (38,5 %)	1,7 4 (0,42)	14 (73,7 %)	3,6 5 (0,16)
CA	11 (44,0 %)	8 (61,5 %)		5 (26,3 %)	
AA	2 (8,0 %)	0		0	

Частота аллели -592А	0,30	0,30		0,13	
$\chi^2_2(P)$		0 (0,94)		3,49 (0,06)	
TNF $\alpha$ -308G-A					
GG	16 (64,0 %)	8 (61,5 %)	0,0 2 (0,9)	10 (52,6 %)	0,5 8 (0,75)
GA	9 (36,0 %)	5 (38,5 %)		9 (47,4 %)	
AA	0	0		0	
Частота аллели -308А	0,18	0,19		0,23	
$\chi^2_2(P)$		0,02 (0,99)		0,43 (0,51)	

Примечание: МА – медицинский аборт; СА – спонтанный аборт; НБ – неразвивающаяся беременность;  $\chi^2_1$  – сравнение частот генотипов с контролем;  $\chi^2_2$  – сравнение частот аллелей с контролем.

Среди образцов децидуальной ткани женщин контрольной группы преобладают гомозиготные по аллели –592С гена IL-10 (см. табл. 1). Только в этой группе выявлены гомозиготы по полиморфизму – на их долю приходится 8 %. Распределение частот генотипов и аллелей в образцах децидуальной ткани двух групп женщин с патологией беременности отличаются. В отличие от контрольной группы и группы со спонтанными абортами среди женщин с неразвивающейся беременностью более 70 % приходится на гомозигот СС-592; при этом частота аллели – 592А гена IL-10 в 2,2 раза меньше.

Характер распределения частот генотипов и аллелей по полиморфизму –308G-A гена TNF одинаков во всех трех сравниваемых группах (см. табл. 1). Полиморфизм в гомозиготном состоянии не зафиксирован ни в одной из групп.

Таким образом, для децидуальной ткани не выявлено различий в частотах генотипов и аллелей по исследуемым полиморфизмам генов цитокинов.

Для оценки вклада генотипа отца и самого зародыша мы исследовали частоту регистрации исследуемых полиморфизмов в клетках хорионической ткани (табл. 2). Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму -31C-T гена IL-1 $\beta$  в клетках хориона не отличается от такового для клеток децидуальной ткани. Различий между группами женщин также не выявлено.

В клетках хорионической ткани распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму -174G-C гена IL-6 в контрольной группе и среди женщин со спонтанным абортом практически одинаково и не отличается от такового для клеток материнской части плаценты (табл. 1, 2). В то же время среди образцов хорионической ткани, полученных из abortивного материала при неразвивающейся беременности, статистически значимо чаще регистрируются гомозиготы по аллели –174G гена IL-6.

Характер распределения частот генотипов и аллелей в клетках хорионической ткани по полиморфизму –592C-A гена IL-10 и -308G-A гена TNF одинаков во всех трех сравниваемых группах (табл. 2).

Имплантация эмбриона в течение физиологической беременности ассоциирована со сдвигом цитокинового баланса в сторону преобладания факторов с иммуносупрессорной активностью. В течение беременности в зоне матки угнетается продукция цитокинов Th1 при одновременном усилении синтеза Th2 цитокинов. Нарушение баланса Th1/Th2 является одной из причин развития патологии беременности [2]. В случае

преобладания цитокинов Th1 наблюдается недостаточное внедрение трофобласта, внутриутробная задержка развития плода.

По данным литературы IL-6, относящийся к провоспалительным цитокинам, способен секретироваться трофобластом. Наряду с другими цитокинами он необходим для успешной имплантации [4].

В то же время IL-6 может затруднять реализацию эффекторных реакций иммунной системы матери по отношению к плоду. У женщин с привычным невынашиванием беременности IL-6, являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, стимулирующим ангиогенез и активирующим коагуляционные реакции, одновременно ингибирует продукцию IL-1, TNF, оказывая тем самым противовоспалительное действие, ограничивая продукцию провоспалительных цитокинов в тканях [1]. По некоторым данным литературы уровень IL-6 в периферической крови женщин с угрозой прерывания беременности повышается [2].

Таблица 2

Частота генотипов (%) и аллелей генов цитокинов в тканях хориона при различном характере течения беременности

Ген, полиморфизм	Контроль (МА)	Патология беременности			
		СА, абс. (%)	$\chi^2$ (P)	НБ, абс. (%)	$\chi^2$ (P)
IL-1 $\beta$ -31С-Т					
СС	6 (26,1 %)	7 (50,0 %)	4,2 3 (0,12)	4 (21,1 %)	0,67 (0,72)
СТ	16 (69,6 %)	5 (35,7 %)		13 (68,4 %)	
ТТ	1 (4,3 %)	2		2	

	%)	(14,3 %)		(10,5 %)	
Частота аллели –31Т	0,391	0,32 1		0,447	
$\chi^2_2(P)$		0,37 (0,54)		0,27 (0,6)	
II-6 -174 G-C					
GG	2 (8,7 %)	4 (28,6 %)	2,6 3 (0,27)	12 (63,2 %)	14,7 (0,0006)
GC	18 (78,3 %)	9 (64,3 %)		7 (36,8 %)	
CC	3 (13,0 %)	1 (7,1 %)		0	
Частота аллели -174C	0,522	0,39 3		0,184	
$\chi^2_2(P)$		1,16 (0,61)		10,18 (0,001)	
II-10 -592 C-A					
CC	8 (34,8 %)	4 (28,6 %)	0,2 5 (0,88)	12 (63,2 %)	3,79 (0,15)
CA	14 (60,9 %)	9 (64,3 %)		7 (36,8 %)	
AA	1 (4,3 %)	1 (7,1 %)		0	
Частота аллели -592A	0,348	0,39 3		0,184	

$\chi^2_2(P)$		0,15 (0,7)		2,08 (0,09)	
TNF $\alpha$ -308G-A					
GG	15 (65,2 %)	8 (57,1 %)	1,0 8 (0,58)	9 (47,4 %)	2,67 (0,26)
GA	7 (30,4 %)	6 (42,9 %)		10 (52,6 %)	
AA	1 (4,3 %)	0		0	
Частота аллели -308A	0,196	0,21 4		0,263	
$\chi^2_2(P)$		0,04 (0,85)		0,54 (0,46)	

Примечание: МА – медицинский аборт; СА – спонтанный аборт; НБ – неразвивающаяся беременность;  $\chi^2_1$  – сравнение частот генотипов с контролем;  $\chi^2_2$  – сравнение частот аллелей с контролем.

Провоспалительные цитокины обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая нормальное его формирование. Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов приводит к активации протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, и, в конечном итоге, выкидыш в I триместре беременности.

Данные литературы о возможной связи между наличием полиморфизма промоторного участка гена IL-6 и риском патологии беременности в I триместре противоречивы. Одни авторы [3, 6] считают, что наличие полиморфизма -174C промоторного участка гена IL-6 не

ассоциировано с повышенным риском невынашивания беременности. Saijo Y. с коллегами [16] в популяции японских женщин выявили ассоциацию патологии беременности с другим полиморфизмом данного гена –634G. А в исследованиях Costeas и его коллег [5] наличие исследуемого нами полиморфизма ассоциировано с риском спонтанного прерывания беременности. Однако данные литературы о роли генотипа хорионической ткани практически отсутствуют.

Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что вклад исследуемых полиморфизмов генов цитокинов в увеличение риска спонтанного прерывания беременности и остановку развития зародыша не одинаков. Статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей по исследуемым полиморфизмам генов цитокинов между контрольной группой и группой женщин со спонтанным абортом в первом триместре беременности не выявлено. Установлено, что риск развития такого патологического состояния, как неразвивающаяся беременность, повышается в случае гомозиготного состояния по аллели –174C гена интерлейкина-6 в клетках хорионической ткани (OR = 18 (3,2–100,9)). Частота аллели –174G в данной группе в 2,8 раз меньше по сравнению с контролем.

Показано, что анализ только материнского генотипа не является достаточно информативным для оценки ассоциации полиморфизмов с риском развития патологии беременности первого триместра. Полученные нами данные указывают на необходимость анализа не только генотипа матери, но и генотипа отца, что позволяет оценить риск проявлений осложнений развития у зародыша.

Критериями включения в настоящее исследование для женщин с НБ были: а) отсутствие в анамнезе женщин медицинских абортов, родов и внематочных беременностей; б) наличие 2 и более выкидышей; в) отсутствие врожденных аномалий развития матки; г) отсутствие

хромосомных аномалий в кариотипе супругов; д) отсутствие репродуктивных проблем у супруга.

90 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%). На момент обследования 56 женщин имели сопутствующую хроническую патологию: гипофункция щитовидной железы — 12,5%; хронические заболевания ЖКТ (гастрит, холецистит, панкреатит) — 23,2%; вегето-сосудистую дистонию — 9,0%; органов верхних дыхательных путей (ринит, гайморит, тонзиллит) — 9,0%; заболеваний почек (пиелонефрит, мочекаменная болезнь) — 9,0%; избыточную массу тела — 7,1%; сочетание 2-3 хронических заболеваний — 30,2%. 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. 64 женщины (57,1%) не были носителями инфекций, передаваемых половым путем. Средний возраст женщин в группе был  $30,0 \pm 4,7$  (SD) лет.

**Вывод.** Та же ситуация наблюдается при попытке статистически учесть распространенность самопроизвольных абортов. Его термин и определение варьируются в зависимости от страны и профессиональной организации. И соответственно, в мировой практике было проведено множество исследований по изучению полиморфных вариантов различных генов, включая факторы, связанные с прерыванием беременности, такие как гены фолатного цикла MTHFR, MTR, MTRRR и фактор роста

эндотелия сосудов (VEGF). Большинство публикаций посвящено генотипу MTHFR 677st, результаты которого не были полностью раскрыты до Khali.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Абашидзе, А.А. Социальные проблемы бесплодия /А.А. Абашидзе // Материалы VI Регионального научного форума «Мать и дитя», 26-28 июня 2012 г. - Москва : МЕДИ Экспо, 2012. - С. 307-308.

2. Васильева, О.В. Молекулярно-генетические аспекты кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний (обзор) / О.В. Васильева // Клинико-лабораторный консилиум. - 2011. - №2-3. - С. 11-15.

3. Генетические факторы риска развития острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста / А.Н. Овсянникова, В.В. Машин, Л.А. Белова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2015. - №2. - С. 56-62.

4. Jin L. The costimulatory signal upregulation is associated with Th1 bias at the maternal-fetal interface in human miscarriage / L. Jin, D. Fan, T. Zhang, P. Guo, D. Li // Am J Reprod Immunol. – 2011. – Vol. 66. – P. 270–278.

5. Marwood M. Interleukin-11 and leukemia inhibitory factor regulate the adhesion of endometrial epithelial cells: implications in fertility regulation / Marwood M., Visser K., Salamonsen L., Dimitriadis E. // Endocrinol. – 2009. – Vol. 150. – P. 2915–2923.

6. Prigoshin N. Cytokine gene polymorphisms in recurrent pregnancy loss of unknown cause / N. Prigoshin, M. Tambutti, J. Larrida // Am J Reprod Immunol. – 2004. – Vol. 52. – P. 36–41.