

РОЛЬ ГЕНОВ РЕГУЛЯТОРОВ МИТОХОНДРАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Кодирова М.М., Джамилова Х.А., Курбанов Б.Б., Бакиева Ш.У.
Ташкентский государственный медицинский университет

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Homiladorlik davridagi gipertenziv holatlarning rivojlanishida SOD2 genining polimorfizmini (Ala16Val) aniqlash edi.

Materiallar va usullar. Biz homiladorlikning ikkinchi va uchinchi trimestrilarida 96 nafar homilador ayollarni tekshirdik. Barcha tekshirilgan ayollar ikki guruhga bo'lingan. Birinchi guruh surunkali arterial gipertenziya tashhisi qo'yilgan 55 nafar homilador ayollardan iborat; ikkinchi guruh o'rtacha homiladorlik gipertoniya bilan 41 homilador ayollar iborat. Nazorat guruhi 85 shartli sog'lom homilador ayollardan iborat edi. Barcha homilador ayollar ijtimoiy xususiyatlar bilan taqqoslangan.

Natijalar. Biz dunyo populyatsiyalari orasida SOD2 genining Ala16Val (A/G rs4880) polimorfizmi chastotasining o'zgaruvchanligini solishtirdik. SOD2 genining Ala16Val (A/G rs4880) polimorfizmi chastotasini aniqlash uchun O'zbekistonda yashovchi klinik jihatdan sog'lom ayollar o'rtasida genotip tahlili o'tkazildi. Ala aminokislotasini kodlaydigan yovvoyi A allelning chastotasi 64%, alternativ G allelning chastotasi (Val aminokislotasini kodlovchi) 36% edi.

Xulosa. Bizning ma'lumotlarimiz o'rganilgan gen homiladorlik davrida gipertenziv sindromlarning rivojlanishida patogenetik rol o'ynaydi degan xulosaga kelishimizg aimkon beradi.

Kalit so'zlar: mitoxondriya, mutatsiya, homiladorlik gipertenziyasi.

Гипертензивные состояния во время беременности на сегодняшний день занимают ведущие места среди акушерских осложнений.

Патогенез гипертензии включает сочетание генетических, экологических факторов и образа жизни. Среди генетических факторов полиморфизм генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, был вовлечен в развитие и прогрессирование артериальной гипертензии. В связи с этим можно с определенной степенью уверенности говорить о мультифакториальном происхождении заболевания. [1,6,8,10].

Достижения генетики, клеточной геномики, нанобиотехнологий, позволяют сегодня с принципиально новых позиций оценивать причины осложнений беременности.

Ген SOD2 кодирует митохондриальный фермент супероксиддисмутазу 2 (MnSOD), который играет решающую роль в защите от окислительного стресса,

SUMMARY

Objective. The aim of the study was to determine the role of the SOD2 gene polymorphism (Ala16Val) in the development of hypertensive disorders during pregnancy.

Materials and methods. We examined 96 pregnant women in the early second and third trimesters of gestation. All participants were divided into two groups: the first group included 55 pregnant women diagnosed with chronic arterial hypertension, and the second group included 41 pregnant women with moderate gestational hypertension. The control group consisted of 85 conditionally healthy pregnant women. All study participants were comparable in terms of social characteristics.

Results. We compared the variability in the frequency of the Ala16Val (A/G rs4880) polymorphism of the SOD2 gene among different world populations. To determine the frequency of the Ala16Val (A/G rs4880) polymorphism of the SOD2 gene, genotyping was performed among clinically healthy women residing in Uzbekistan. The frequency of the wild-type allele A, encoding the amino acid alanine (Ala), was 64%, while the frequency of the alternative allele G, encoding valine (Val), was 36%.

Conclusions. Our data suggest a pathogenetic role of the studied gene in the development of hypertensive disorders during pregnancy.

Keywords: mitochondria, mutation, gestational hypertension.

катализируя дисмутацию супероксидных радикалов в кислород и перекись водорода. Окислительный стресс является известным фактором патофизиологии гипертензии, что делает ген SOD2 кандидатом для исследования гипертензии. [3,5]

В связи с этим интересным является характер полиморфизма данного аллельного гена в узбекской популяции беременных женщин, страдающих гипертензивными состояниями.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: заключалась в определении полиморфизма (Ala16Val) гена SOD2 в развитии гипертензивных состояний во время беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы провели обследование у 96 беременных женщин в раннем втором и третьем триместре гестации. Всех обследованных женщин мы разделили на две группы: Первую группу составили - 55 беременных

женщин с диагнозом хроническая артериальная гипертензия; вторую группу – составили 41 беременные женщины с умеренной гестационной гипертензией. Контрольную группу составили – 85 условно здоровых беременных женщин. Все беременные женщины были сопоставимы по социальному признаку. Возрастной градиент обследованных беременных находился в пределах от 19 до 41 года.

Наше исследование проводилось на базе кафедры акушерства и гинекологии Ташкентского педиатрического медицинского института, в межрайонном перинатальном центре № 6 города Ташкента. В данном родильном комплексе велась беседа, анкетирование женщин, забор стандартных клинических анализов. Молекулярно – генетические исследования проводились на базе отделения молекулярной генетики Республиканского центра гематологии МЗ РУз.

Мы исследовали полиморфизм генов регуляторов «Митохондриальной дисфункции» (Ala16Val) гена SOD2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проанализировано распределение аллелей полиморфного варианта Ala16Val гена SOD2 в выборке женщин, больных артериальной гипертензией и условно здоровых лиц. В нашем исследовании были использованы образцы ДНК крови основной

группы (n=96), которая включала пациенток с хронической артериальной гипертензией ХАГ (n=55) и с гестационной артериальной гипертензией ГАГ (n=41). Контрольная группа составляла 85 условно здоровых беременных женщин.

Мы сравнили вариабельность в частоте полиморфизма Ala16Val (A/G rs4880) гена SOD2 среди популяций мира. Для выявления частоты полиморфизма Ala16Val (A/G rs4880) гена SOD2 был проведен анализ генотипов среди клинически здоровых женщин, проживающих в Узбекистане. Частота дикого аллеля А, кодирующего аминокислоту Ala, составила 64%, частота альтернативного аллеля G (кодирующего аминокислоту Val) 36%. Согласно полученным нами результатам, частоты аллелей Ala и Val полиморфизма гена SOD2 в основной группе больных составляют 55,0 и 45,0%, в группе ХАГ 54,8 и 45,2%, в группе ГАГ 54,9 и 45,1% против 64,0 и 36,0% в контрольной группе, соответственно. В контрольной группе частота аллеля Val составила 36%, в основной группе больных (45%), в группе с ХАГ (45,2%), в группе с ГАГ (45,1%) – данный аллель встречался в 1,25 раз чаще. На рисунке 1 наблюдается тенденция роста частоты мутантного аллеля в группах больных. Наличие гипертензии, но не беременности влияет на частоту встречаемости аллеля Val.

Таблица 1

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Ala16Val гена SOD2 между основной и контрольной группой

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
Ala	105	54,7	109	64,1	3,3	0,10	0,9	0,59 - 1,24	0,7	0,44 - 1,03
Val	87	45,3	61	35,9	3,3	0,10	1,2	0,74 - 1,85	1,5	0,97 - 2,26
Ala/Ala	33	34,4	38	44,7	2,0	0,20	0,8	0,43 - 1,38	0,6	0,36 - 1,18
Ala/Val	39	40,6	33	38,8	0,1	0,90	1,0	0,61 - 1,8	1,1	0,59 - 1,96
Val/Val	24	25,0	14	16,5	2,0	0,20	1,5	0,86 - 2,69	1,7	0,81 - 3,51

Примечание: χ^2 – статистическое значение хи-квадрат, p – достоверность различий, RR – относительный риск, OR – относительный шанс, 95%CI – доверительный интервал.

В группе ГАГ у 34,1% больных выявлен генотип Ala/Ala, в 41,5% случаев генотип Ala/Val, и генотип Val/Val выявлен в 24,4% случаев.

Таблица 2

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Ala16Val в гене SOD2 между группами ХАГ и ГАГ

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	ХАГ		ГАГ							
	n	%	n	%						
Ala	60	54,5	45	54,9	0,0	0,98	1,0	0,61 - 1,61	1,0	0,56 - 1,75
Val	50	45,5	37	45,1	0,0	0,98	1,0	0,53 - 1,92	1,0	0,57 - 1,8
Ala/Ala	19	34,5	14	34,1	0,0	0,98	1,0	0,5 - 2,06	1,0	0,43 - 2,39
Ala/Val	22	40,0	17	41,5	0,0	0,90	1,0	0,48 - 1,93	0,9	0,41 - 2,14
Val/Val	14	25,5	10	24,4	0,0	0,95	1,0	0,48 - 2,26	1,1	0,42 - 2,7

Примечание: χ^2 – статистическое значение хи-квадрат, p – достоверность различий, RR – относительный риск, OR – относительный шанс, 95%CI – доверительный интервал.

При исследовании различий частоты встречаемости генотипов между группами получены следующие тенденции. Частота встречаемости генотипа Ala/Ala в группе сравнения составляет 44,7%, в основной группе больных (34%), в группе с ХАГ (34,5%), в группе с ГАГ (34,1%) частота данного генотипа уменьшена в 1,3 раз. Т.е. в группах с гипертензией с наличием или отсутствием беременности не наблюдается изменений.

Частота встречаемости генотипа Ala/Val в группе сравнения составляет 38,8%, в основной группе больных (41,0%), в группе с ХАГ (40,0%), в группе с ГАГ (41,5%) частота данного генотипа увеличена в 1,1 раз.

В исследовании полиморфного варианта Ala16Val гена SOD2 в общей выборке участвовало 96 пациентов. У 34,0% больных выявлен генотип Ala/Ala, в 41,0% случаев генотип Ala/Val, и генотип Val/Val выявлен в 25,0% случаев. В группе ХАГ у 34,5% больных выявлен генотип Ala/Ala, в 40,0% случаев генотип Ala/Val, и генотип Val/Val выявлен в 25,5% случаев.

Частота генотипа Val/Val в контрольной группе составила 16,5%, тогда как в основной группе больных наблюдалось её повышение до 25,0%. При стратификации по формам АГ было установлено, что в подгруппе с ХАГ частота данного генотипа составила 25,5%, а в подгруппе с ГАГ – 24,4%. Таким образом, носительство гомозиготного генотипа Val/Val в клинических группах оказалось увеличено примерно в 1,5 раза по сравнению с группой сравнения, что может свидетельствовать о возможной ассоциации между данным генотипом и предрасположенностью к артериальной гипертензии. В таблице 2 показан линейный рост встречаемости мутантного гомозиготного генотипа Val/Val в подгруппах больных. Таким образом, наличие гипертензии изменяет частоту встречаемости генотипов Ala16Val в одинаковых пропорциях во всех группах, а наличие беременности эффекта не имеет.

ВЫВОДЫ

Анализ распределения генотипов показал, что в группах больных наблюдаемая частота гетерозигот Ala/Val (0,40-0,41) ниже ожидаемой (0,50). В контрольной группе также наблюдается статистически незначимое снижение частоты гетерозигот по сравнению с ожидаемой (0,39 против 0,46), что указывает на дефицит гетерозиготности. Коэффициент относительного отклонения наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой D^* принимает отрицательные значения во всех группах, что говорит о недостатке гетерозигот, соответствующих ожидаемым значениям. Схожие значения D^* в обеих группах (-0,18 у больных и -0,16 в контроле) предполагают, что дефицит гетерозигот может быть обусловлен популяционными факторами, такими как структура популяции, а не напрямую связан с заболеванием.

Таким образом можно констатировать о положительной роли полиморфизма Ala16Val гена SOD2 в развитии гипертонических состояний во время беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманова Д. Н., Мадаминаева М. Ш., Садуллаева А. Ф. Преэклампсия-актуальная проблема в современном акушерстве // *International scientific review*. – 2016. – №. 5 (15). – С. 111-113.
2. Ахмедов Ф. К., Негматуллова М. Н., Аваков В. Е. Особенности почечного кровотока и динамика концентрации мочевой кислоты у женщин при беременности, осложненной преэклампсией // *Клиническая нефрология*. – 2018. – №. 1. – С. 38-40.
3. Аюпова Ф. М., Хамраев Х. Х., Махмудова С. Э. Молекулярно-генетические факторы преэклампсии и их взаимосвязь с течением и исходами беременности // *Журнал Репродуктивного Здоровья и Уро-Нефрологических Исследований*. – 2020. – Т. 1. – №. 2.
4. Айламазян Э. К., Репина М. А. Комментарии к клиническому протоколу «Гипертензия во время беременности, преэклампсия, эклампсия» // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2012. – Т. 61. – №. 5. – С. 3-9.
5. Сидорова И. С., Никитина Н. А. Преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс? Продолжаем общественное обсуждение проблемы // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. – 2013. – №. 2. – С. 17-24.
6. Стрижаков А. Н. и др. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2016. – Т. 15. – №. 3. – С. 24-31.
7. Фетисова И. Н. и др. Генетические факторы развития преэклампсии // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2015. – Т. 20. – №. 3. – С. 13-16.
8. Цахилова С. Г. и др. Генетические предикторы преэклампсии (обзор литературы) // *Problemy Reproduktsii*. – 2017. – Т. 23. – №. 1.
9. Ramos J. G. L., Sass N., Costa S. H. M. Preeclampsia // *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. – 2017. – Т. 39. – С. 496-512.
10. Young B. C., Levine R. J., Karumanchi S. A. Pathogenesis of preeclampsia // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. – 2010. – Т. 5. – С. 173-192.
11. Rana S. et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives // *Circulation research*. – 2019. – Т. 124. – №. 7. – С. 1094-1112.
12. Fisher S. J. Why is placental abnormal in preeclampsia? // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2015. – Т. 213. – №. 4. – С. S115-S122.
13. English F. A., Kenny L. C., McCarthy F. P. Risk factors and effective management of preeclampsia

- // Integrated blood pressure control. – 2015. – Т. 8. – С. 7.
14. Yong H. E. J. et al. Genetic approaches in preeclampsia // Preeclampsia. – 2018. – С. 53-72.
15. Gammill H. S. et al. Cardiomyopathy and preeclampsia: shared genetics? // Circulation. – 2018. – Т. 138. – №. 21. – С. 2359-2366.
16. Gray K. J., Saxena R., Karumanchi S. A. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis // American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – Т. 218. – №. 2. – С. 211-218.
17. Valenzuela F. J. et al. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component // Journal of pregnancy. – 2012. – Т. 2012.

УДК: 618.177-089.888.11-036.1-06:

ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН

Кочовская М.Д., Курбанов Б.Б., Рашидова З.Р.
Ташкентский государственный медицинский университет

XULOSA

Tashqi genital endometrioz endometriyal bezlar va stromaning qorin bo'shlig'iga ektopik kirib borishi natijasida yuzaga keladi.

Tadqiqotning maqsadi biokimyoviy substrat Zn-alfa2-glikoproteinining kasallik tashhisidagi rolini aniqlash edi.

Materiallar va usullar. Biz tashqi genital endometrioz I-II daraja (asosiy guruh) tashhisi qo'yilgan 40 nafar ayolni o'rgandik. Nazorat guruhi 45 shartli sog'lom ayollardan iborat edi. Tekshiruvdan o'tgan ayollarning yoshi 22 yoshdan 36 yoshgacha bo'lgan.

Natijalar. Asosiy guruhdagi barcha tekshirilgan ayollar tos a'zolaridagi og'riqlar (100%) va hayz ko'rishning buzilishi (polimenoreya ko'rinishida) haqida shikoyat qildilar. Tos a'zolarining og'rig'ini baholashda ayollar, asosan, hayz paytida va jinsiy aloqa paytida og'riqni qayd etdilar. Kamdan-kam hollarda og'riq stress paytida, shuningdek jismoniy mashqlar paytida qayd etilgan. Tos a'zolaridagi og'riqlar tasnifiga (SRI 2022) ko'ra, asosiy guruhdagi barcha ayollar 3 yoki 4 bosqichdagi og'riqni qayd etdilar (maksimal 5-6).

Xulosa. Shunday qilib, ayollarda tashqi genital endometriozni erta tashhislashda Zn-alfa2-glikoprotein markerini aniqlashning ahamiyati haqida aytish mumkin.

Kalit so'zlar: endometrioz, tuxumdon, Zn-alfa2-glikoprotein.

SUMMARY

External genital endometriosis occurs as a result of ectopic penetration of endometrial glands and stroma into the peritoneal cavity.

The aim of the study was to determine the role of the specific marker Zn-alpha2-glycoprotein in the diagnosis of the disease.

Materials and methods. The main group consisted of 40 women of reproductive age with a clinical diagnosis of external genital endometriosis of stages I–II. The control group included 45 conditionally healthy women. The study employed clinical, anamnestic, biochemical, and statistical research methods.

Results. All women in the main group reported complaints of pelvic pain (100%) and menstrual dysfunction (in the form of polymenorrhea). When evaluating pelvic pain, the women noted that it primarily occurred during menstruation and sexual intercourse. Less frequently, pain was observed during stress as well as physical activity. According to the pelvic pain classification (SRI 2022), all women in the main group exhibited stage 3 or 4 pain (with a maximum of 5–6).

Conclusions. Based on preliminary results from a small sample of patients, it can be concluded that determining the biochemical protein marker Zn-alpha2-glycoprotein is necessary for the early diagnosis of external genital endometriosis in women.

Keywords: endometriosis, ovary, Zn-alpha2-glycoprotein.

Эндометриоз – хроническое, воспалительное, эстроген-зависимое гинекологическое заболевание, характеризующееся ростом эндометриальных клеток за пределами полости матки [1]. Эндометриальные клетки мигрируют из своего первоначального места, матки, в другие органы и формируют эндометриоподобные ткани в различных анатомических местах за пределами полости матки, особенно в яичниках и

брюшине [1,2]. Хотя симптомы эндометриоза не уникальны и многие из них схожи с симптомами других гинекологических заболеваний, он может вызывать дискомфорт в области таза и бесплодие [3]. По данным литературы, заболевание диагностируется со значительной задержкой – от 3 до 11 лет, что приводит к нарушению репродуктивного цикла у женщин репродуктивного возраста. Истинную распростра-