

АНАЛИЗ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА (RS1695) ILE 105 VAL ГЕНА FGB У БЕРЕМЕННЫХ

Н. Н. Мавлянова 

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии
Республика Узбекистан, 100124 г. Ташкент, ул. М. Улугбека, 132а

✉ Мавлянова Нигора Наримановна — nigora-m@yandex.ru

Введение. В настоящее время наиболее реализованным подходом к изучению механизмов формирования акушерских осложнений (в частности, синдрома ограничения роста плода и фетоплацентарной недостаточности, ФПН) является идентификация ассоциаций заболеваний с полиморфизмами ДНК кандидатных генов или их белковых продуктов. Особое внимание уделяется исследованию генов эндотелиальной системы, которые играют определенную роль в развитии тромбофилии.

Пациенты и методы. Обследовано 50 беременных в возрасте от 20 до 45 лет, в том числе 40 пациенток с ФПН и 10 беременных без ФПН (контрольная группа). Всем обследованным проводились общеклинические, инструментальные, биохимические и молекулярно-генетические исследования. Объектом и предметом исследования для молекулярно-генетических исследований явились образцы ДНК беременных и полиморфизм гена фибринолиза FGB (rs1695) Ile 105 Val.

Результаты. Анализ частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма Ile 105 Val гена фибринолиза FGB среди 80 образцов ДНК у 40 беременных с ФПН в 87,5% случаев выявил наличие нормального аллеля G и в 12,5% случаев — аллеля A ($\chi^2=0,1$; $p=0,8$; OR=1,2; 95%CI 0,306-4,983). В контрольной группе у 10 беременных без ФПН встречаемость нормального аллеля G гена FGB составила 85%, тогда как мутантного аллеля A Ile 105 Val гена FGB — 15%. Изучение генетической структуры данного маркера, выявило тенденцию повышения ожидаемой мутантности в основной группе беременных с ФПН по отношению к группе без ФПН (10% и 2,25%, соответственно).

Заключение. Полиморфизм гена фибринолиза FGB (rs1695) Ile 105 Val сравнительно широко распространен среди беременных женщин в Узбекистане, и его клиническое значение требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: беременность, фетоплацентарная недостаточность, генетика, полиморфизм, ген FGB.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мавлянова Н.Н. Анализ выявляемости аллелей и генотипов полиморфизма (rs1695) Ile 105 Val гена FGB у беременных // *Juvenis scientia*. 2021. Том 7. № 2. С. 12-17.

Original article

ANALYSIS OF THE FREQUENCY OF DETECTION OF ALLELES AND GENOTYPES OF POLYMORPHISM (RS1695) ILE 105 VAL FGB GENE IN PREGNANT WOMEN**N. N. Mavlyanova** 

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology
M. Ulugbek St., 132a, 100124 Tashkent, Uzbekistan

✉ Mavlyanova Nigora — nigora-m@yandex.ru

Introduction. Currently, the most implemented approach to the study of the mechanisms of the formation of obstetric complications (in particular, fetal growth restriction syndrome and fetoplacental insufficiency, FPI) is the identification of disease associations with DNA polymorphisms of candidate genes or their protein products. Particular attention is paid to the genes of the endothelial system, which play a role in the development of thrombophilia.

Patients and methods. The study involved 50 pregnant women aged 20 to 45 years, including 40 patients with FPI and 10 patients without FPI. All pregnant women underwent general clinical, instrumental, biochemical and molecular genetic studies. The object and subject of research for molecular genetic studies were DNA samples of pregnant women and the FGB gene polymorphism (rs1695) Ile 105 Val.

Results. The results of a comparative analysis of the frequencies of distribution of alleles and genotypes of Ile 105 Val polymorphism of the FGB fibrinolysis gene among 80 DNA samples in 40 pregnant women in 87.5% of cases revealed the presence of the normal allele G and in 12.5% of cases — the presence of the allele A ($\chi^2=0.1$; $p=0.8$; $OR=1.2$; $95\%CI\ 0.306-4.983$). Meanwhile, in the control group in 10 pregnant women without FPI, the frequency of the normal allele G of the FGB gene was 85%, while the frequency of the A mutant allele Ile 105 Val of the FGB gene amounted to 15%. The study of the genetic structure of this marker revealed a tendency to an increase in the expected mutation in the main group of pregnant women with FPI in relation to the group without FPI (10% and 2.25%, respectively).

Conclusion. FGB fibrinolysis gene polymorphism (rs1695) Ile 105 Val is relatively widespread among pregnant women in Uzbekistan, and its clinical significance requires further studies.

Keywords: pregnancy, placental insufficiency, genetics, polymorphism, FGB gene.

Conflict of interest: The author has declared no conflict of interest.

For citation: Mavlyanova NN. *Analysis of the frequency of detection of alleles and genotypes of polymorphism (rs1695) Ile 105 Val FGB gene in pregnant women.* *Juvenis scientia.* 2021;7(2):12-17.



Поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием фетоплацентарной недостаточности (ФПН), — важнейшая задача для понимания патогенеза, лечения и профилактики данного состояния. Следует отметить, что результаты, полученные разными исследователями при изучении генетической предрасположенности к ФПН, зачастую противоречивы [1, 2, 3, 4, 5, 6].

С развитием генетического подхода к изучению этиологии и патогенеза многих патологических процессов, в том числе ФПН, большое значение стали придавать врожденным или наследственным нарушениям в процессах хранения, передачи и реализации генетической информации [7, 8]. Принимая во внимание приоритетность эндотелиальной дисфункции в генезе ФПН, значение сосудистой системы как основного диагностического признака заболевания и данные предыдущих исследований по генетике данной патологии, а именно существование полиморфизма генов сосудистой системы и эндотелиальной дисфункции, во многом можно объяснить очевидные индивидуальные различия в отношении происхождения и течения заболевания [9, 10, 11, 12].

По данным разных авторов, в большинстве случаев генетические формы тромбофилий впервые проявляются во время беременности в форме тромбозов и в виде основных акушерских осложнений [8, 13, 14, 15]. Такое явление авторы объясняют состоянием гиперкоагуляции, которая возникает с увеличением почти на 200% факторов свертывания на фоне нарушений фибринолитической и естественной антикоагулянтной активности.

Однако полученные результаты исследований по генам соответствующих факторов противоречивы, что требует дальнейшего изучения и уточнения их вклада в предрасположенность к формированию и развитию ФПН.

Целью наших исследований явилась оценка выявляемости полиморфизма гена гемостаза и фибринолиза FGB у беременных и выявление особенностей распределения

полиморфизма данного гена в зависимости от наличия ФПН.

Материал и методы исследования. Объектом и предметом исследования явились беременные, образцы ДНК пациентов и полиморфизм гена FGB (rs1695) Ile 105 Val.

В исследование было включено 50 беременных в возрасте от 20 до 45 лет, наблюдавшихся на базе клиники РСНПМЦ АиГ МЗ РУз. У всех беременных проводились клинические, клинико-лабораторные, инструментальные и функциональные (УЗИ) исследования. Диагноз ФПН устанавливался на основании клинико-лабораторных и функциональных исследований. Молекулярно-генетическое обследование биоматериалов (ДНК) выполняли на базе отдела молекулярной медицины и клеточных технологий НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз.

Образцы ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови в соответствии с модифицированной методикой. Концентрация и чистота выделенной ДНК оценивались при измерении оптической плотности ДНК-содержащих растворов при длине волны 260 и 280 нм против ТЕ на спектрофотометре NanoDrop 2000 (США). Генотипирование полиморфизма осуществляли с помощью ПЦР на программируемых термоциклерах CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) и 2720 «Applied Biosystems» (США), с использованием тест-систем ООО «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя. Температурный режим: 94°C — 4 мин; 94°C — 30 сек, 60°C — 30 сек, 72°C — 30-35 циклов; 72°C — 7 мин.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Частоту вариантов аллелей и генотипов (f) вычисляли по формуле: $f = n/2N$ и $f = n/N$, где n — встречаемость варианта (аллеля и генотипа), N — объем выборки.

Результаты и обсуждение. Результаты клинических, инструментальных и функциональных исследований среди 50 беременных показали, что фетоплацентарная недостаточ-

Таблица 1

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма
Ile 105 Val гена FGB в группах беременных с ФПН и контроля**

№	Группа, n (*n)	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа, беременные с ФПН, n=40 (80)	70	87,5	10	12,5	30	75,0	10	25,0	0	0,0
2	Беременные без ФПН, n=10 (20)	17	85	3	15	8	80,0	1	10,0	1	10,0

Примечание: n — число обследованных пациентов; *n — число исследованных хромосом

ность (ФПН) диагностирована у 40, что составило 80% случаев. Информация о генных последовательностях и структуре праймеров была получена с учетом оригинального литературного источника и в GeneBank.

Нами исследованы особенности распределения полиморфизма гена FGB Ile 105 Val у беременных с ФПН и контрольной группы без ФПН (таблица 1).

Как видно из таблицы 1, сравнительный анализ частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма Ile 105 Val гена фибринолиза FGB среди 80 образцов ДНК у 40 беременных в 87,5% случаев выявил наличие нормального аллеля G и в 12,5% случаев — аллеля A ($\chi^2=0,1$; $p=0,8$; OR=1,2; 95%CI 0,306-4,983).

В контрольной группе у 10 беременных без ФПН встречаемость нормального аллеля G гена FGB составила 85%, а мутантного аллеля

Ile 105 Val гена FGB — 15%, соответственно.

Анализ распределения частот генотипов данного полиморфизма также выявил значимые отличия между основной и контрольной группами ($p<0,05$).

Так, генотип G/G был выявлен у 30 беременных с ФПН, что составило 75% случаев, тогда как генотип G/A гена FGB — у 10 из 40 беременных с ФПН, что составило 25%, а в группе беременных без ФПН — у 1 (10,0%) соответственно. Генотип A/A обнаружился у 1 (10,0%) беременных без ФПН. Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития ФПН в основной группе при наличии полиморфизма G/A ($\chi^2=1,0$; $p=0,3$; OR=3,0; 95%CI 0,3-26,71) в 2,5 раза выше по сравнению с контрольной группой беременных без ФПН. Ожидаемые частоты генотипов при равновесии Харди-Вайнберга (РХВ) в основной группе представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов
полиморфизма Ile 105 Val гена FGB по РХВ в группе беременных с ФПН**

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p
	Наблюдаемая	Ожидаемая		
G/G	75,0	76,6	0,013	0,4
G/A	25,0	21,8	0,179	
A/A	0,0	1,56	0,625	
Всего	100,00	100,00	0,816	

Таблица 3

**Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов
полиморфизма Ile 105 Val гена FGB по PХВ в группе беременных без ФПН**

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p
	Наблюдаемая	Ожидаемая		
G/G	80	72,3	0,083	0,056
G/A	10	25,5	0,942	
A/A	10	2,25	2,669	
Всего	100,00	100,00	3,695	

Как следует из таблицы 2, анализ частот распределения генотипов по PХВ полиморфизма Ile 105 Val гена FGB в основной группе беременных с ФПН показал, что наблюдаемая частота генотипов G/G встречалась в 75,0%, гетерозиготные генотипы G/A — в 25,0% и гомозиготные — A/A — в 0% соответственно. В то же время ожидаемая частота генотипов G/G и G/A составила 76,6% и 21,8% соответственно, а A/A — 1,56%. Для Ile 105 Val гена FGB в группе беременных с ФПН эмпирическое (H_{obs}) распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому (H_{exp}) при PХВ ($p > 0,05$).

При этом в группе контроля (беременных без ФПН) наблюдаемая частота генотипов G/G составила 80%, а ожидаемая частота генотипов — 72,3%, тогда как частота гетерозиготных генотипов G/A — 10% и 25,5% случаев,

соответственно, а гомозиготных мутантных генотипов A/A — 10% и 2,25%, соответственно (таблица 3).

Для данного локуса в группе контроля эмпирическое (H_{obs}) распределение генотипов практически соответствует теоретически ожидаемому (H_{exp}) при PХВ ($p > 0,05$), однако имеется тенденция к отклонению.

Анализ полученных результатов показывает, что распределение всех генотипов полиморфизма G/A гена FGB в группе беременных с ФПН и контроля здоровых лиц соответствует PХВ. Изучение генетической структуры данного маркера выявило тенденцию к повышению ожидаемой мутантности в основной группе беременных с ФПН по отношению к группе без ФПН (10% и 2,25%, соответственно). Полученные результаты требуют дальнейшего изучения данного гена у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аульченко Ю.С., Аксенович Т.П. *Методологические подходы и стратегии картирования генов, контролирующих комплексные признаки человека* // Вестник ВОГиС. **2006**. № 10(1). С. 189-202. [Aulchenko YuS, Aksenovich TP. *Methodological approaches and strategies for mapping genes that control complex human traits*. Vavilov Journal of Genetics and Breeding. **2006**;10(1):189-202 (In Russ)].
2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. *Геном человека и гены «предрасположенности»*. Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика. **2000**. [Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TE, Aseev MV. *The human genome and genes of "predisposition"*. Introduction to predictive medicine. Saint Petersburg: Intermedica. **2000**. (In Russ)].
3. Баранов В.С., Айламазян Э.К. *Экологические и генетические причины нарушения репродуктивного здоровья и их профилактика* // Журнал акушерства и женских болезней. **2007**. Т. 56. № 1. С. 3-10. [Baranov VS, Ailamazyan EK. *Environmental and genetic causes of reproductive health disorders and their*

- prevention*. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. **2007**;56(1):3-10 (In Russ)].
4. Беспалова О.Н. *Генетика невынашивания беременности* // Журнал акушерства и женских болезней. **2007**. Т. 56. № 1. С. 81-95. [Bespalova ON. *Genetics of miscarriage*. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. **2007**;56(1):81-95 (In Russ)].
 5. Демин Г.С. *Генетические аспекты предрасположенности к гестозу* // Журнал акушерства и женских болезней. **2007**. Т. 56. № 4. С. 74-86. [Demin GS. *Genetic aspects of predisposition to preeclampsia*. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. **2007**;56(4):74-86 (In Russ)].
 6. Каримов Х.Я., Саидов А.Б., Бобоев К.Т., Ассесорова Ю.Ю. *Фундаментальные и прикладные аспекты молекулярной генетики в медицине*. Ташкент: ИПТД «Узбекистан». **2016**. [Karimov KhYa, Saidov AB, Boboev KT, Assessorova YuYu. *Fundamental and applied aspects of molecular genetics in medicine*. Tashkent: Uzbekistan; **2016**. (In Russ)].
 7. Любич Н.И. *Патогенетические аспекты преждевременных родов при тромбофилии (принципы диагностики и профилактики)*. Автореф. докт. дисс. Ташкент. **2016**. [Lyubchich NI. *Pathogenetic aspects of preterm labor in thrombophilia (principles of diagnosis and prevention)*. Abstract of the thesis. doct. diss. Tashkent. **2016**. (In Russ)].
 8. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. *Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии* // Русский медицинский журнал. **2006**. С. 2-6. [Makatsaria AD, Bitsadze VO. *Antiphospholipid syndrome, genetic thrombophilia in the pathogenesis of the main forms of obstetric pathology*. Russian medical journal. **2006**;2-6. (In Russ)].
 9. Спиридонова М.Г., Трифонова Е.А., Фалюшина С.В. *Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложненным протеканием беременности* // Медицинская генетика. **2007**. № 7(61). С. 38-42. [Spiridonova MG, Trifonova EA, Falyushina SV. *Molecular genetic analysis of polymorphic markers of genes responsible for the functioning of factors of the endothelial system in connection with a complicated course of pregnancy*. Medical genetics. **2007**;7(61):38-42 (In Russ)].
 10. Bots ML, Elwood PC, Salonen JT, et al. *Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe*. J Epidemiol Community Health. **2002**;56 Suppl 1(Suppl 1):i14-i18. DOI: 10.1136/jech.56.suppl_1.i14
 11. Faisel F, Romppanen EL, Hiltunen M, et al. *Susceptibility to pre-eclampsia in Finnish women is associated with R485K polymorphism in the factor V gene, not with Leiden mutation*. Eur J Hum Genet. **2004**;12(3):187-191. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201124.
 12. Lee SH, Kim MK, Park MS, et al. *beta-Fibrinogen Gene -455 G/A Polymorphism in Korean Ischemic Stroke Patients*. J Clin Neurol. **2008**;4(1):17-22. DOI: 10.3988/jcn.2008.4.1.17.
 13. Martiskainen M, Pohjasvaara T, Mikkelsen J, et al. *Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke*. Stroke. **2003**;34(4):886-891. DOI: 10.1161/01.STR.000060029.23872.55.
 14. Oszajca K, Wroński K, Janiszewska G, et al. *Association analysis of genetic polymorphisms of factor V, factor VII and fibrinogen β chain genes with human abdominal aortic aneurysm*. Exp Ther Med. **2012**;4(3):514-518. DOI: 10.3892/etm.2012.608.
 15. Ticconi C, Mancinelli F, Gravina P, et al. *Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage*. Gynecol Obstet Invest. **2011**;71(3):198-201. DOI: 10.1159/000317522.

Поступила в редакцию: 29.03.2021

После доработки: 27.04.2021