



УДК 577.21

ХОМИЛА АНОМАЛИЯЛАРИ БЎЛГАН ХОМИЛАДОР АЁЛЛАРДА TP53 ГЕНИНИ ЎРГАНИЛАЁТГАН ПОЛИМОРФИЗМЛАРИ АЛЛЕЛЛАРИНИНГ ПАЙДО БЎЛИШ ЧАСТОТАСИ

Элтазарова Г.Ш., Худоярова Д.Р.

Самарқанд Давлат тиббиёт университети

✓ Резюме

Ҳомила туғма ривожланиш аномалияларнинг асосий сабаби ҳужайра бўлиниш жараёнини назорат қилишнинг бузилишига олиб келадиган генетик омиллардир. Бугунги кунга келиб, ҳомила туғма ривожланиш аномалияларининг хавфи учун жавобгар бўлган бир нечта генларнинг полиморфизмларининг 1000 дан ортиқ вариантлари бўйича тадқиқотлар нашр этилган. Шу билан бирга, туғма ва /ёки ирсий патологиянинг пренатал диагностикаси, ҳомиланинг ҳаёти ва соғлиги учун энг аниқ башорат қиладиган, ҳар томонлама тўлиқ текширувлар ҳомиладорлик ва туғиш даврида сифатли парваришнинг зарур элементидир

Калит сўзлар. TP53 гени, Pro47Ser(rs1800371) полиморфизм, ген, аллеллар, генотип, ҳомила ривожланиш аномалиялари, ҳомиладор, ҳомила.

ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА TP53 СРЕДИ БЕРЕМЕННЫХ С АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Элтазарова Г.Ш., Худоярова Д.Р.

Самаркандский Государственный медицинский университет

✓ Резюме

Согласно исследованиям, первопричиной развития аномалия плода являются генетические факторы, приводящие к нарушению управлению процессом деления клеток. К настоящему времени опубликованы исследования о более 1000 вариантов полиморфизмов нескольких генов, которые являются ответственными за риск развития пороков плода. При этом пренатальная диагностика врожденной и/или наследственной патологии, комплексное обследование плода с максимально точным прогнозом для жизни и здоровья являются необходимым элементом качественной помощи при беременности и родах.

Ключевые слова. Ген TR53, полиморфизм Pro47Ser (rs1800371), ген, аллели, генотип, аномалии развития плода, беременность, плод.

FREQUENCIES OF ALLELES OF THE STUDIED TP53 GENE POLYMORPHISMS AMONG PREGNANT WOMEN WITH ANOMALIES OF FETUS DEVELOPMENT

Eltazarova G.Sh., Khudoyarova D.R.

Samarkand State Medical University

✓ Resume

According to research, the root cause of the development of fetal anomalies are genetic factors that lead to a violation of the control of the process of cell division. To date, studies have been published on more than 1000 variants of polymorphisms of several genes that are responsible for the risk of developing fetal malformations. At the same time, prenatal diagnosis of congenital and / or hereditary pathology, a comprehensive examination of the fetus with the most accurate prognosis for life and health are a necessary element of quality care during pregnancy and childbirth.

Keywords. TR53 gene, Pro47Ser (rs1800371) polymorphism, gene, alleles, genotype, fetal abnormalities, pregnancy, fetus.

Долзарблги

Бутун дунёда амалий соғлиқни сақлашда туғма нуқсонлар ва ёки ирсий касалликларни ўрганиш муаммоси болалар ва катталарнинг асосий ногиронлиги ва ўлимини ҳисобга олган ҳолда жуда долзарб тиббий ва ижтимоий муаммодир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 25 декабр кундаги “2018-2022 йиллар даврида болаларда туғма ва ирсий касалликларин барвақт аниқлаш давлат дастури тўғрисида”ги ПҚ-3440 қарорини, Ўзбекистон Республикаси Президентининг “Репродуктив ёшдаги аёллар, хомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида” 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сонли қарорини, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 1 августдаги “Ногиронларни давлат томонидан қўллаб-қувватлаш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги 5006-Ф фармойиши ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг Вилоят “Она ва бола скрининг” маркази фаолияти ва 25.04. 2022 йилдаги ПҚ-217 сонли “Спинал мушак атрофияси ташхиси қўйилган бемор болаларга тиббий ижтимоий ёрдам кўрсатиш ва дори воситаларини бепул етказиб бериш тизимини ташкил этиш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарориларига асосан вилоятдаги хомиладор, туғувчи, туққан аёллар ва янги туғилган болаларга перинатал даврда тиббий хизматни такомиллаштириш ишларини олиб бориш устувор йўналиш деб белгиланди [10,11,12,13].

Илмий адабиёт маълумотларига кўра, бугунги кунга келиб, P53 нотўғри мутацияларнинг 20 000 га яқин турлари ифодаланган. P53 генининг бир нусхасидаги мутациялар, шубҳасиз, генетик барқарорлик назоратининг бироз заифлашишига олиб келади. Бу хромосома делекцияси туфайли иккинчи нусхани йўқотиш эҳтимolini оширади. Натижада, хужайра геном хавфсизлиги устидан назоратни бутунлай йўқотади [1,2,3,4,5,6,7,8,9].

Тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари. ТРА аниқланган хомиладорлар P53 генининг Pro47Ser(rs1800371) апоптоз тизими генлари полиморфизмларининг хомиладорликнинг 22 ҳафтасигача хомиладор аёлларда хомила аномалияларининг ривожланиш хавфига таъсирини ўрганиш вазифаси белгилаб олинди.

Усуллар ва материаллар

Самарқанд вилоят “Она ва бола скрининг” марказида 2020 -2021 йилларда проспектив ўтказилди. Биринчи асосий гуруҳ (1-АГ), хомиладорликнинг биринчи ярмида ТРА аниқланган 100 нафар хомиладорлар. Иккинчи назорат гуруҳ (2-НГ) ТРА аниқланмаган 100 нафар хомиладорлар. Апоптоз тизими генларининг полиморфизмлари билан боғлиқ бўлган ТРА шаклланишидаги хавф омилларини ўрганиш мақсадида генетик таҳлил ўтказилди.

Натижа ва таҳлиллар

Ўрганилган гуруҳлар бир жинсга мансуб (аёллар). Уларнинг ёши 19 ёшдан 42 ёшгача. Этник келиб чиқиши ва ҳудуди бўйича бир ҳил.

TP53 генини Pro47Ser(rs1800371) полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари.

Хомила ривожланиш аномалиялари аниқланган 1-АГ ва ТРА бўлмаган 2-НГ хомиладорлари ўртасида TP53 генининг ўрганилаётган полиморфизмлари аллелларининг учрашини таҳлил қилиш статистик аҳамиятга эга бўлмади. TP53 генининг rs180037 полиморфизми аллелларининг тарқалиш учраши асосий гуруҳдаги хомиладор аёллар намунасида ва популяция намунасида (назорат) ўрганишимиз шуни кўрсатдики, қулай (функционал) Pro аллели 1-АГ га нисбатан 2-НГ да сезиларли устунликсиз бўлди. Яъний диярли бир биридан фарқли бўлмади, (мос равишда 100% ва 98,5%; $\chi^2=3,02$; $p<0,08$; OR=0,14; CI95% =0,01-2,74). Ҳолбуки, «Ser » мутант аллели хомила аномалиялари бўлган хомиладор аёлларнинг асосий гуруҳидаги 3 нафар беморда аниқланган, бу мос равишда 1,5% ни ташкил этди ($\chi^2=3,02$; $p<0,08$; OR=7,1; CI95% =0,36 -138,5).

Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, эҳтимоллик нисбати (OR=7,1) юқори қийматига қарамай, улар TP53 генининг полиморфизмининг (rs1800371) мутант аллели «Ser » ва хомила аномалиялари ўртасида боғлиқлик йўқлигини кўрсатади. (1-жадвал).

**Ҳомиладорликнинг биринчи ярмида ҳомила ривожланишида нуқсонлари аниқланган
ҳомиладорлар ва назорат гуруҳи ҳомиладорлари орасида TP53 генининг аллел
вариантлари ва Pro47Ser(rs1800371) полиморфизмининг тақсимланиш миқдори**

№	Гуруппа	Аллеллар сони				Генотипнинг тақсимланиш миқдори					
		Pro		Ser		Pro/Pro		Pro/Ser		Ser /Ser	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Асосий гуруҳ n=100 (200)	197	98.5	3	1,5	97	97	3	3*	0	0
2.	Назорат гуруҳи n=100 (144)	200	100	0	0	100	100	0	0	0	0

N - текширилган ҳомиладорлар сони; *n - ўрганилган аллеллар сони; * - назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятлилик кўрсаткичи ($P<0,05$).

TP53 генининг Pro47Ser(rs1800371) полиморфизм ассоциациясининг гетерозиготали генотиби ҳомила аномалиялари бўлган ҳомиладор аёллар гуруҳларида 3 та беморда аниқланган. Бу ҳолатларнинг 3% ни ташкил қилади. Бироқ, статистик таҳлил бу фарқнинг аҳамиятини кўрсатмади ($\chi^2=3,05$; $p<0,22$; OR=7,22; CI95% =0,37-141,53). Назорат гуруҳида гетерозиготали вариант йўқлигини ҳисобга олсак ва асосий гуруҳда олинган маълумотлар куйидагича. TP53 генининг Pro47Ser(rs1800371) полиморфизмининг гетерозигот генотипини ташийди. Ушбу патологиянинг ривожланиши ва унинг хавфини 7 мартага (OR=7,22) оширади. Бу ТРАнинг мойил омиллардан бири эканлигини кўрсатади. (2-жадвал).

**Ҳомиладор аёлларнинг асосий ва назорат гуруҳларида TP53 генини Pro47Ser(rs1800371)
аллеллари полиморфизмининг ва генотипларини учраш миқдоридаги фарқлар**

Аллеллар генотиплар	ва	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони		Статистик фарқлар
		Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи	
Алель Pro		197	200	$\chi^2=3.02$; $P<0.08$; OR=7.11; 95%СИ 0.36- 138.5
Алель Ser		3	0	
Генотип Pro/Pro		97	100	$\chi^2=3.05$; $P<0.22$; OR=0.14; 95%СИ 0.01-2.72
Генотип Pro/Ser		3	0	$\chi^2=3.05$; $P<0.22$; OR=7.22; 95%СИ 0.37-141.5
Генотип Ser /Ser		0	0	$\chi^2=3.05$; $P<0.22$; OR=1,0; 95%СИ 0.02-50.89

Олинган натижаларни ҳомиладорликнинг клиник кечиши билан таққослаш шуни кўрсатдики, TP53 генининг Ser мутант аллел вариантлари аниқланган 3 нафар ҳомиладорларда гестациянинг биринчи ярмида, юрак туғма нуқсони (қоринчалараор тўсик дефекти), гидроцефалия ва маймоқлик шаклида ҳомила аномалиялари ривожланиши қайд этилди.

Шундай қилиб, молекуляр генетик тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, ТРА аниқланган ҳомиладорларда TP53 генини rs1800371 полиморфизми «Ser» нинг номақбул варианты, 53 аминокислоталар кетма-кетлигининг позициясида Pro нинг Ser билан алмаштирилишига олиб келади. Аниқланишича, ҳомиладор аёллар геномида вариантли полиморфизм аллели бўлганида, ҳомила аномалияларининг ривожланиш хавфи 7,22 мартага (OR=7,2) ошган.

Олинган натижа, шунингдек, TP53 генининг rs1800371 полиморфизмининг гетерозиготали Pro/Ser генотиби генетик детерминант эканлигини кўрсатди. Бу ТРА ларининг ривожланиш хавфи мойиллик омили бўлиб, унинг хавфини 7 марта оширади (OR=7,2). Олинган маълумотлар акушер-гинекологларнинг диққатини жалб қилишни талаб қилади.

Адабиёт маълумотларига кўра, турли хил аллел вариантлари ва полиморф генларнинг генотипларининг пайдо бўлиш частотаси ўзгарувчан бўлиши мумкин, чунки унга популяциянинг генетик тузилишини яратишда иштирок этадиган турли динамик омиллар таъсир қилади. Шу билан бирга, Харди-Вайнберг (ХВ) тенглиги бўйича частоталарнинг тақсимланишига мувофиқ аниқланиши мумкин бўлган касалликларнинг ривожланиши ва патогенези билан потенциал боғлиқ бўлган, ўрганилаётган полиморф генларнинг генотипларининг кутилган ва кузатилган частотасини баҳолаш муҳимдир.

Асосий гуруҳда ҳомила аномалиялари бўлган ҳомиладорларда TP53 генининг Pro47Ser(rs1800371) полиморфизми ХВБТ бўйича генотипларни тақсимлашнинг кутилаётган ва кузатилган частотаси:

Генотиплар	Генотиплар частотаси		χ^2	P
	Кузатилган	Кутилаётган		
Pro/Pro	97,0	97,07	0,09	0,7
Pro/Ser	3,0	2,91	0,0	
Ser/Ser	0,00	0,02	0,023	
Жами	100,00	100,00	0,113	

3-жадвалдан кўриниб турибдики, ҳомиладор аёлларнинг асосий гуруҳидаги TP53 генининг Pro47Ser(rs1800371) полиморфизми ХВБТ бўйича генотипларининг частота тақсимоти Pro/Pro генотипларининг кузатилган частотаси 97,0%, гетерозигот Pro/Ser генотиплари 3,0% ва гомозигот - Ser/Ser - 0% мос равишда эканлигини кўрсатди. Генотиплари кутилган частотаси Pro/Pro ва гетерозигот Pro/Ser гуруҳи 97,07 ва 2,9% мос равишда ҳамда гомозигот Ser/Ser 0,02% ҳолларда учради.

Назорат гуруҳида функционал Pro/Pro генотипларининг кузатилган ва кутилган частотаси мос равишда 100,0% ва 100,0% ҳолларда юзага келган ва гетерозигот генотип вариантлари кузатилмаган. (4-жадвал).

Ушбу полиморфизм генотипларининг кутилган ва кузатилган частоталарини қиёсий таҳлил қилиш барча ўрганилган гуруҳларда кўрсаткичларнинг статистик жиҳатдан аҳамиятли четга чиқишлари ($P>0,05$) йўқлигини аниқлади. Бу ўрганилган намуналарда генотипларнинг кузатилган нисбати Харди-Вайнберг тенгилига мос келишини кўрсатди (3 ва 4-жадваллар).

Назорат гуруҳидаги ҳомиладор аёлларнинг TP53 генининг Pro47Ser(rs1800371) полиморфизми ХВБТ бўйича генотипларни тақсимлашнинг кутилаётган ва кузатилган частотаси:

Генотиплар	Генотиплар частотаси		χ^2	P
	Кузатилган	Кутилаётган		
Pro/Pro	100	100	0,000	0
Pro/Ser	0	0	0	
Ser/Ser	0	0	0	
Жами	100,00	100,00	0	

Ушбу маркёрнинг генетик тузилишини ўрганиш назорат гуруҳига нисбатан беморларнинг асосий гуруҳида кутилган гетерозиготликнинг нисбатан юқори даражасини аниқлади (мос равишда 2,9% ва 0%). Олинган натижалар ҳақиқатда ҳисобланган гетерозиготлар эмас, балки кутилган гетерозиготаларнинг юқори частоталари эҳтимолини кўрсатади.

Ўрганилган намуналарда TP53 генининг (Pro47Ser)rs1800371 полиморфизми генотипларининг кузатилган нисбатининг Харди-Вайнберг мувозанатига мос келишини ҳисобга олган ҳолда, бизнинг тадқиқотимиз функционал жиҳатдан номақбул "Ser" аллели ўртасидаги мумкин бўлган боғлиқликни кўрсатади. Pro ни аминокислоталар кетма-кетлигининг 47 позициясида Ser билан алмаштириш, ҳомиладорликнинг биринчи ярмида ҳомила аномалияларини ривожланиш хавфини юзага келтиради. Шу билан бирга, геномда Ser полиморфизмининг вариант аллели мавжуд бўлганда ҳомила аномалияларнинг ривожланиш хавфи 7 баробарга ортади ($OR=7,22$). Шунингдек, TP53 генининг rs1800371 полиморфизмининг гетерозиготали Pro/Ser генотипи генетик детерминант эканлигини кўрсатди. Бу ТРА ривожланишига хавфли мойиллик омили бўлиб, унинг хавфини 7 баробарга оширади ($OR=7,2$). Олинган маълумотлар акушер-гинекологларнинг диққатини жалб этишни талаб қилади.

Хулоса

1. Молекуляр генетик тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, TP53 генининг rs1800371 полиморфизми аллелларининг тарқалиш частотасини асосий гуруҳ ҳомиладор аёллар намунасида ва популяция намунасида (назорат) ўрганиш мақбул (функционал) эканлигини кўрсатди. Про аллел ҳомиладор аёлларнинг асосий гуруҳига нисбатан назорат гуруҳининг сезиларли устунлигисиз топилди, (мос равишда 100% ва 98,5%; $\chi^2=3,02$; $p<0,08$; $OR=0,14$; $CI_{95\%}=0,01-2,74$). Ҳолбуки, "Ser" мутант аллели ҳомила аномалиялари бўлган ҳомиладор аёлларнинг асосий гуруҳидаги 3 нафар ҳомиладорда аниқланди, бу мос равишда 1,5% ни ташкил этди, ($\chi^2=3,02$; $p<0,08$; $OR=7,1$; $CI_{95\%}=0,36-138,5$).

2. TP53 генининг Pro47Ser(rs1800371) полиморфизм ассоциациясининг гетерозигот генотиби хомила аномалиялари бўлган хомиладор аёллар гуруҳларида 3 нафар хомиладорларда аникланди, бу ҳолатларнинг 3% ни ташкил қилади. Бироқ, статистик таҳлил бу фарқнинг аҳамиятини кўрсатмади ($\chi^2=3,05$; $p<0,22$; $OR=7,22$; $CI_{95\%}=0,37-141,53$). Назорат гуруҳида гетерозиготали вариант йўқлигини ҳисобга олсак, асосий гуруҳда олинган маълумотлар TP53 генини Pro47Ser(rs1800371) полиморфизмининг гетерозигот генотипининг ташилиши ушбу хомила аномалияларнинг ривожланиши хавфли мойиллик омили бўлиши мумкинлигини кўрсатди. Унинг хавфи 7 марта юқори ($OR=7,22$) чиқди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Абдуллаева Г.М. Проблемы катamnестического наблюдения недоношенных детей (обзор литературы) / Г.М. Абдуллаева, Ш.К. Батырханов // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 1. – С. 153-157.
2. Баранов В.С. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб., 2009. 528 с.
3. Белло, М. Дж. И Рей, Дж. А. Гены пути контроля клеточного цикла p53 / Mdm2 / p14ARF могут быть инактивированы генетическими и эпигенетическими механизмами в глиомах. *Рак Генет. Cytogenet.* 164. С. 172–173 (2006).
4. Бикметова Екатерина Сергеевна. Задержка роста плода: молекулярно-генетические особенности, факторы риска, прогнозирование: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Бикметова Екатерина Сергеевна; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Кемеровская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации.- Кемерово, 2014.- 139 с.
5. Бурдон J.C. et al. Изоформы p53 могут регулировать транскрипционную активность p53. *Genes Dev.* 19, 2122–2137 (2005). В этой статье показано ранее неизвестное существование нескольких изоформ p53 и высказано предположение об их значении для подавления опухоли p53.
6. Вартанян Э.А. Анализ социально-гигиенических и социальноэкономических характеристик условий жизни женщин с диагнозом привычное невынашивание / Э.А. Вартанян, О.В. Гриднев, Е.В. Песенникова, С.С. Куниц // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. – № 2. – Т. 60. – С. 10.
7. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Погуляй Ю.С., Холодова Н.С. Важность микронутриентов при беременности. //Здоровье женщины. 2014. № 8 (94). С. 57.
8. Винокурова А.В. Социальное благополучие населения в контексте регионального развития (на примере Приморского края) / А.В. Винокурова, Е.Ю. Костина // Вестник Бурятского государственного университета. – 2015. – № 6. – С. 49-53.
9. Витковская И.П. Медицинская помощь детям и подросткам в медицинских организациях Департамента здравоохранения города Москвы / И.П. Витковская, Е.Е. Петрайкина, И.Е. Колтунов // Фарматека. – 2017. – № 4 (337). – С. 40-43.
10. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 25 декабр кундаги “2018-2022 йиллар даврида болаларда туғма ва ирсий касалликларин барвақт аниқлаш давлат дастури тўғрисида”ги ПҚ-3440 қарори.
11. Ўзбекистон Республикаси Призидентининг “Репродуктив ёшдаги аёллар, хомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида” 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сонли қарори.
12. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 1 августдаги “Ногиронларни давлат томонидан қўллаб-қувватлаш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги 5006-Ф фармойиши.
13. Ўзбекистон Республикаси Президентининг Вилоят “Она ва бола скрининг” маркази фаолияти ва 25.04. 2022 йилдаги ПҚ-217 сонли “Спинал мушак атрофияси ташхиси қўйилган бемор болаларга тиббий ижтимоий ёрдам кўрсатиш ва дори воситаларини бепул етказиб бериш тизимини ташкил этиш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарорилари.

Қабул қилинган сана 09.04.2022