



АУТОИММУННЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ОГРАНИЧЕНИЯ РОСТА ПЛОДА

Мавлянова Н.Н.

ГУ, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
акушерство и гинекологии

✓ Резюме

В статье приводятся исследования выявляемости уровней содержания аутоантител к нативной ДНК в сыворотке крови с учетом ассоциации полиморфизма гена сосудистой системы FGB у беременных с синдромом ограничения роста плода. Результаты исследования показали, что у беременных с тяжелой степени синдрома ограничения роста плода отмечается увеличения концентрации ААТ к нативной двух цепочечной ДНК в 54,6 раз, а уровень антител ДНК SS – в 9,5 раз по сравнению с контрольной группой беременных без СОРП. С учетом аллельных вариантов гена эндотелиальной дисфункции FGB у беременных с СОРП с функциональными генотипами G/G гена FGB наиболее часто выявлялся IgG к ДНК-SS – 56,6%, что характеризовала ограниченный вариант аутоиммунного процесса. Тогда как при гетерозиготном варианте G/A гена FGB имело высокий уровень выявляемости ААТ IgG к ДНК DS – 69,2%, что характеризовала прогрессирующее течение распространенного характера аутоиммунного процесса.

Ключевые слова: беременность, синдром ограничения роста плода, аутоантитела к нативной ДНК.

XOMILANINGO'SISHINICHEGARALANISHSINDROMININGAUTOIMMUNVAGENETIK MEXANIZMLARI

Mavlyanova N.N.

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Davlat
muassasi

✓ Резюме

Мақоллада homila o'sishini chegaralanish sindromi bo'lgan homilador ayollarda qon tomir tizimida FGB gen polimorfizmining hisobga olgan holda qon zardobidagi native DNKga autoantitanalar darajasini aniqlashning o'rganilishi keltirilgan. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki homila o'sishini chegaralanish sindromi og'ir darajasi bo'lgan homilador ayollarning nazorat guruhi bilan solishtirganda ikki zanjirli native DNKga AAT kontsentratsiyasi 54,6 baravarga, DNK – SS antitanalari darajasi esa 9,5 baravarga oshganligini ko'satmoqda. Homila o'sish chegaralanish sindromi bo'lmagan homilador ayollarda endotelialdisfunksiyasi FGB genining allel variantlarini hisobga olgan holda va FGB genining funktsional G/G genotiplari homila o'sishini chegaralanish sindromi bo'lgan homilador ayollarda DNK-SS ga IgG ko'pincha aniqlangan va 56,6% tashkil etgan, bu autoimmunung cheklangan variantini tavsiflaydi. G/A genining geterozigotli variantida FGB geninativDNK ga AAT IgG ni aniqlashning yuqori darajasi - DS - 69,2% bo'lgan bo'lsa, bu autoimmun jarayonning keng tarqalgan tabiatining progressiv yo'nalishini tavsiflaydi.

Kalit so'zlar: homiladorlik, homila o'sishini chegaralanishi sindromi, mahalliy DNKga autoantitanachalar.

AUTOIMMUNE AND GENETIC MECHANISMS OF FETAL GROWTH RESTRICTION SYNDROME DEVELOPMENT

Mavlyanova N.N.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology.
Government institution



✓ Resume

The article presents a study of the detection of levels of autoantibodies to native DNA in blood serum, taking into account the association of polymorphism of the FGB vascular system gene in pregnant women with fetal growth restriction syndrome. The research results showed, that in pregnant women with a severe degree of fetal growth restriction syndrome, there is an increase in the concentration of AAT to native two-stranded DNA by 54.6 times, and the level of DNA antibodies - SS - by 9.5 times compared to the control group of pregnant women without FGRS. Taking into account the allelic variants of the FGB endothelial dysfunction gene in pregnant women with FGRS with functional genotypes G / G of the FGB gene, IgG to DNA-SS was most often detected - 56.6%, which characterized a limited variant of the autoimmune process. Whereas in the heterozygous variant of the G / A gene, the FGB had a high level of detectability of AAT IgG to DNA - DS - 69.2%, which characterized the progressive course of the widespread nature of the autoimmune process.

Key words: pregnancy, fetal growth restriction syndrome, autoantibodies to native DNA.

Актуальность

Несмотря на многочисленные работы по изучению механизма развития СОРП многие аспекты остаются невыясненными, и ряд вопросов, касающихся этиологии, патогенеза и лечения синдрома требует дальнейшего изучения.

В последнее время в акушерской практике важное значение приобретает аутоиммунный механизм развития синдрома потери плода, при котором иммунная система атакует нормальные, здоровые ткани собственного организма, то есть организм утрачивает толерантность к собственным тканевым антигенам. [1,2,3,6,8,11,14,17,19]

Среди иммунологических аспектов примером такого аутоиммунного взаимодействия является состояние, при котором в крови определяются антитела к фосфолипидам (АФЛ) — гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с отрицательно заряженными, реже — нейтральными фосфолипидами и/или фосфолипидсвязывающими сывороточными белками, которое носит название антифосфолипидного синдрома (АФС).

Принимая во внимание приоритетность эндотелиальной дисфункции в генезе СПП, 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 сможет объяснить очевидные индивидуальные различия в отношении происхождения и течения заболевания [4,5,7,9,10,12,13,15,16,18,22-28].

В связи с этим изучение роли антинуклеарных антител к нативной ДНК класса G в сыворотке крови у беременных с синдромом ограничения роста плода будет способствовать раскрытию новых патогенетических сторон развития данной патологии.

Цель исследования явилось оценка уровней содержания аутоантител к нативной ДНК класса G в сыворотке крови у беременных с синдромом ограничения роста плода.

Материал и методы

Нами обследовано 71 беременных в возрасте от 19 лет до 41 года. У всех беременных проводились клинические, клинико-лабораторные, биохимические, ИФА — исследования и молекулярно-генетические, инструментальные и функциональные (УЗИ) исследования. Все беременные консультированы смежными специалистами: терапевтом, эндокринологом и др.

Определения уровня аутоантител (ААТ) класса G (IgG) к нативной одноцепочечной (ДНК – SS) и двухцепочечной (ДНК – DS) ДНК в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА — исследования. (фирма «Вектор-Бест»). Молекулярно-генетические исследования гена фибринолиза(rs1695) гена FGB проводили на ПЦР амплификаторе в реальном времени Rotor Gene 6000 Модель 65H0-100(Австралия), с использованием тест-системы компании «Синтол» Кат. №-NP_555_100_RG (Россия), по инструкции производителя. 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 (аллели и генотипа), N – объем выборки.

Результат и обсуждения

Клинико-лабораторные исследования показали, что среди 71 беременных синдром ограничения роста плода диагностирована у 59, что составило 83,1%. Так, СОРП I - степени диагностировали – 13 беременных, что составило 22,03%, II степени – 26 (44,06%) и III степени – 7, что составило 11,8% случаев соответственно.

Результаты ИФА исследования показали, среди 71 беременных у 66 беременных в сыворотке крови отмечалась повышения уровня ААТ к нативной двух цепочечной ДНК, что составило 92,9% случаев. Тогда как одно-цепочный ДНК было выявлено у 64 беременных, что составило 90,14% случаев.

Тогда как в группе беременных с СОРП ААТ IgG к к DNA-ds выявлена у 52 беременных, что составило 73,2% случаев. ААТ IgG к DNA – ss выявлена в 78,8% случаев (56 пациенток). Тогда как в группе беременных без СОРП ААТ IgG к к ДНК – ds – выявлена у 7 пациенток, что составило 9,8% случаев и ААТ IgG к к ДНК –ss – у 8 пациенток, что составило 11,35% случаев. (таблица1).

Полученные результаты свидетельствует о том, что у беременных с СОРП отмечается повышенная частота выявляемости аутоантител IgG к ДНК -DS в 7,5 раза и IgG к к ДНК – SS- в 6,9 раз по сравнению с показателями беременных без СОРП, что обуславливает риск развития аутоиммунного процесса в организме.

Таблица 1. Частота выявляемости аутоантител IgG к двух (анти dsDNA)– и одно цепочечной ДНК (анти - ss-DNA) в сыворотке крови у беременных (абс, %).

№	Группы	Частота выявляемости антител			
		анти dsDNA (МЕ/мл)		анти - ss-DNA(МЕ/мл)	
		*n	%	*n	%
	Беременные N=71	64	90.14	66	92.9
	Беременные с СОРП N=59	52	73.2*	56	78.8*
	Беременные без СОРП N=12	7	9,8	8	11.3

Примечание: n – число обследованных пациентов; *n - число выявленных повышенного уровня ААТ

• - показатель достоверности по отношению к показателям беременных без СОРП (P<0,05)

Нами проанализированы характер концентрации аутоантител в сыворотке крови с учетом степени тяжести СОРП. (рис.1.)

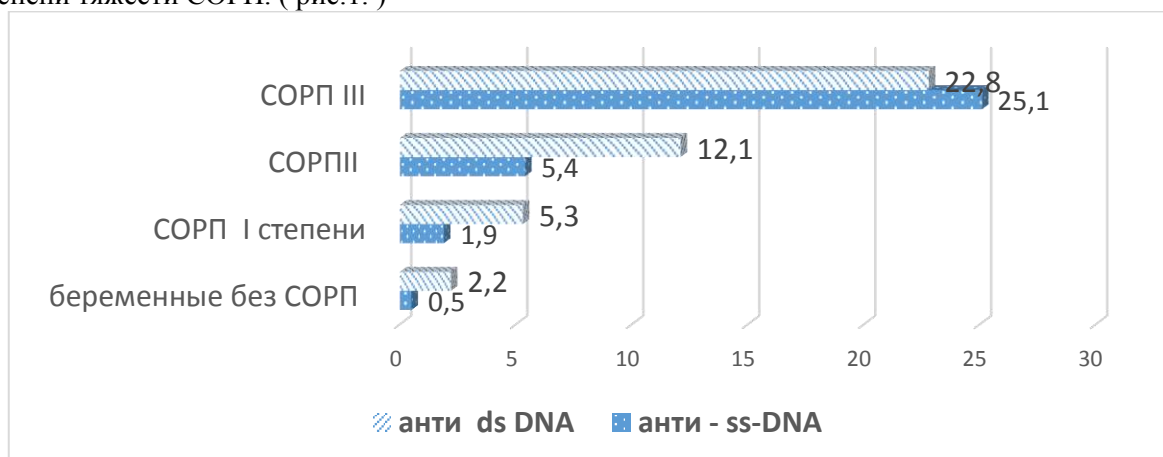


Рис. 1. Показатели концентрации ААТ класса G к ДНК –DS и ДНК-SS у беременных СОРП с учетом степени тяжести (МЕ/мл).

Как видно из рисунка, с учетом степени тяжести СОРП показатели концентрации ААТ статистически достоверно повышались с увеличением тяжести течения. Так, в группе беременных с СОРП I - степени концентрации IgG к ДНК- DS - в среднем составило - 5,3±0,6 МЕ/мл, что в 2,4 раза превышал показателей беременных без СОРП (P<0,05), тогда как уровень

IgG к ДНК – SS – составило в среднем $1,9 \pm 0,3$ МЕ/мл, что в 3,8 раз превышал показатели беременных без СОП и имел статистически достоверный характер. ($P < 0,05$),

В группе беременных с СОП – II степени тяжести уровень анти ДНК-DS в 2,3 раза превышал показатели группы беременных с СОП – I степени, что в среднем составило $12,1 \pm 1,03$ МЕ/мл ($P < 0,05$), тогда как концентрация анти SS -ДНК в среднем составило $5,5 \pm 0,8$ МЕ/мл, что в 2,8 раз превышал показатели беременных с СОП I- степени и имел статистически достоверный характер ($P < 0,05$).

Высокие показатели ААТ имели беременные с СОП - III степени тяжести. Так, уровень IgG к ДНК – DS – в среднем составило $22,8 \pm 1,7$ МЕ/мл, в 1,8 раз превышал показатели концентрации группы беременных с СОП II – степени тяжести, а уровень IgG к ДНК – SS в 4,6 раз превышал показатели беременных с СОП II – степени тяжести и в среднем составил – $25,1 \pm 2,7$ МЕ/мл. ($P < 0,05$).

Анализ результатов исследования показывает, концентрация двух цепочечного ААТ класса G к ДНК –DS с увеличением степени тяжести при III- степени СОП резко повышается, что обуславливает прогрессирования аутоиммунного процесса в организме у беременных. Тогда как концентрация одно-цепочечной ААТ класса G к ДНК - SS также имело высокий характер по сравнению с I и II – степени тяжести СОП. Полученные данные имели статистически достоверный характер. ($P < 0,05$).

На наш взгляд повышения концентрации ААТ возможно связано с наличием фонового заболеванием беременных. Так в группе беременных с повышенной концентрацией ААТ IgG к ДНК-DS и SS наиболее часто выявлялись заболевание системы крови – 54,9% (тромбоцитопеническая пурпура, анемия тяжелой степени), ЗССС – 25,8%, ИМТ – 12,9% и в 6,5% случаев выявлено – заболевание печени. Полученные данные имеют важное значение в плане тактики ведения беременных.

Полученные данные проанализированы с учетом выявляемости генов эндотелиальной системы FGB у беременных с СОП (рис.3.)

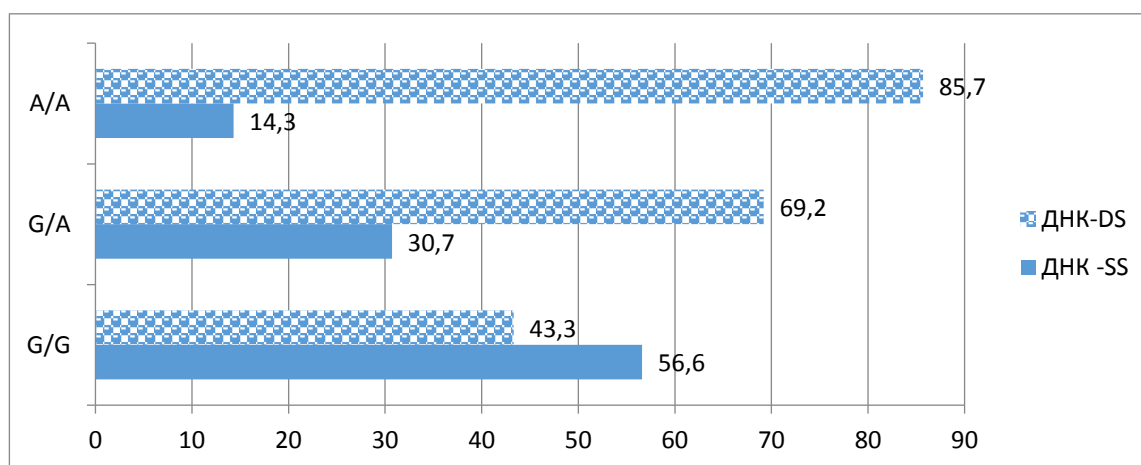


Рис. 2. Показатель выявляемости ААТ IgG к ДНК-DS и SS у беременных с СОП с учетом генотипов гена FGB (%).

Как следует из диаграммы, у беременных с СОП с функциональными генотипами G/G гена FGB встречаемость ААТ двухцепочечного IgG к ДНК-DS составило – 43,3% (у 26 из 60), а IgG к ДНК-SS – 56,6% (34 из 60), при гетерозиготном варианте G/A гена FGB наиболее часто определялся двухцепочечный ААТ - IgG к ДНК-DS – 69,2% (18 из 26), а одноцепочечный ААТ IgG к ДНК-SS – 8 пациенток, что составило 30,7% случаев. При гомозиготном варианте неблагоприятных генотипов A/A ассоциации полиморфизма гена FGB – в 85,7% (6 из 7) выявлялся IgG к ДНК-DS, что характеризовало о диффузном характере аутоиммунного процесса, имеющий прогрессирующее течение. Причем у 4 пациенток с гомозиготными вариантами A/A гена FGB с выявленной ААТ IgG к ДНК –DS отмечали эклампсию и у 2 –преэклампсию.

Тогда как в группе беременных с без СОП с благоприятными генотипами G/G гена FGB у 9 выявлялся ААТ IgG к ДНК –SS, что составило 69,2%. Тогда как IgG к ДНК-DS - обнаруживался у 4

пациенток, что составило 30,7% соответственно. С неблагоприятными аллельными вариантами А гена FGB - в основном выявлялся IgG к ДНК –SS, что составило 7,6% соответственно.

На наш взгляд в механизме развития аутоиммунного процесса важную роль играет фоновое заболевание при беременности, среди них одним из ведущих факторов заболевание системы крови- 54,9% (тромбоцитопеническая пурпура, анемия тяжелой степени), ЗССС- 25,8% и ИМТ – 12,9% соответственно.

Следует отметить, что повышение концентрации ААТ кIgGSS- ДНК возможно обуславливает развитие ограниченного характера аутоиммунного процесса, обусловленное воспалительным процессом одного из органов систем организма (ЖКТ, почек или печени), что совпадает с литературными данными. Тогда как, высокий титр ААТ к IgGDS ДНК - характеризует распространенный характер аутоиммунного процесса в организме беременных с СОП, что требует пристального внимания акушер–гинеколога.

Также аутоантитела к IgGDS- ДНК могут служить критерием диагностики аутоиммунного процесса у беременных, их титры, а также их динамика на фоне терапии могут быть включены в оценку прогноза возникновения аутоиммунного процесса при беременности, риск развития антифосфолипидного синдрома, снижение акушерских осложнений, что будет обуславливать экономический эффект в лечебных мероприятиях введения беременных с СОП.

На наш взгляд, полученные данные имеют диагностическое и прогностическое значение в клиническом течении синдрома ограничения роста плода и определение титра ААТ класса G будет способствовать к дальнейшему выбору адекватного лечения.

Выводы

1. Результаты ИФА исследования аутоиммунного процесса показали, при синдроме ограничения роста плода отмечается высокая выявляемость ААТ класса G к нативной двух цепочечной ДНК, что составило 73,2% случаев, а к ААТ к DNA – ss - 78,8% случаев, что в 7,5 и 6,9 раз превышал показателей беременных без СОП, обуславливающие развития аутоиммунного процесса в организме.

2. Среди фоновых заболеваний у беременных с ААТ IgG к ДНК- DS наиболее часто диагностировали заболевание ССС – 27,3%, анемию – 25,8% и тромбоцитопеническую пурпуру – 12,9% случаев соответственно.

3. С учетом аллельных вариантов гена эндотелиальной дисфункции FGB у беременных с СОП с функциональными генотипами G/G гена FGB наиболее часто выявлялся IgG к ДНКSS – 56,6%, что характеризовала ограниченный вариант аутоиммунного процесса. Тогда как при гетерозиготном варианте G/A гена FGB имело высокий уровень выявляемости ААТ IgG к ДНКDS–69,2%, что характеризовала прогрессирующее течение распространенного характера аутоиммунного процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдрахманова Л. Р. и др. Определение антинуклеарных антител при иммуноконфликтной беременности //Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5. — №. 1–2. — С. 57–66
2. Алиева С.А., Хашаева Т.Х. Взаимосвязь циркуляции антифосфолипидных антител и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у пациенток с невынашиванием беременности //Акушерство, гинекология и репродукция. — 2014. — Т. 8. — №. 4. С. 57.
3. Анализ группы риска по задержке роста плода при проведении комбинированного скрининга I триместра беременности: Тезисы VII Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Сибири (20-22 апреля 2016 года, г. Барнаул) / Т. А. Ярыгина [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - М., 2016. - N2. - С. 118-119
4. Ахмед-заде В.А. Беременность и роды при антифосфолипидном синдроме: течение, перинатальные исходы // Медицинские новости. – 2011. – №5. – С. 81-85.
5. Аульченко Ю.С., Аксенович Т.П. Методологические подходы и стратегии картирования генов, контролирующих комплексные признаки человека. // Вестник ВОГиС. -2006 – 10 (1) – с. 189-202.
6. Влияние аутоиммунной патологии на течение беременности и исход родов / А. Ю. Щербаков, А. Я. Бердигов, В. Ю. Щербаков, Е. А. Новикова // Международный медицинский журнал. — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 95–98/
7. Баранов В.С., Айламазян Э.К. Экологические и генетические причины нарушения репродуктивного здоровья и их профилактика. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – LVI(1): 3-10.

8. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007 – LVI (1) – с.81-95.
9. Гузов И.И. Полиморфизм гена ингибитора активаторов плазминогена – 1 (PAI-1) т риск развития акушерской патологии. // www.cironline.ru/board/index.
10. Демин Г.С. Генетические аспекты предрасположенности к гестозу / Г.С. Демин // Журнал акушерства и женских болезней, 2007. — № 4. — С. 74-86.
11. Замалева Р.С., Лазарева В.К., Черепанова Н.А., Железова М.Е. с соавт. Роль регуляторных аутоантител в прогнозировании риска задержки роста плода. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2016. – том 15. -№1., с.30-34.
12. Каримов Х.Я., Саидов А.Б., Бобоев К.Т., Ассесорова Ю.Ю. и др. Фундаментальные и прикладные аспекты молекулярной генетики в медицине. / Научное издание. – Ташкент: ИПТД «Узбекистан», 2016 – 352 с.
13. Любич Н.И. Патогенетические аспекты преждевременных родов при тромбофилии (принципы диагностики и профилактики). / Автореф. Докт. Дисс. – Ташкент. -2016 – 76с.
14. Лысенко А. А. Анализ роли дистальных доменов десмоглеина 3 человека в нарушении адгезии между кератиноцитами при пузырчатке. – 2009. <http://www.dissercat.com/>
15. Мамаджанова С. О., Мирзаева Ш. Р., Негматшаева Х. Н. Особенности клинического течения беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом [Текст] // Медицина и здравоохранение: материалы V Междунар. науч. конф. (г. Казань, май 2017 г.). — Казань: Бук, 2017. — С. 55-58.
16. Мозговая Е.В. Исследование генетической предрасположенности к гестозу: полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия / Е.В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней, 2003. — Т. LII, № 2. — С. 25-34.
17. Alard J.E. et al. Modulation of endothelial cell damages by anti-Hsp60 autoantibodies in systemic autoimmune diseases // Autoimmunity reviews, 2007, Т. 6, № 7, С. 438–443.
18. Bots M.L., Elwood P.C., Salonen J.T., Freire de Concalves A., Sivenius J., Di Carlo A., Nikitin Y., Benetou V., Tuomilehto J., Koudstaal P.J., Grobbee D.E. 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 Feb;56 Suppl1:i14-8.
19. Bongu A., Chang E., Ramsey-Goldman R. Can morbidity and mortality of SLE be improved? // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. - 2002. - V. 16, No 2. - P. 313-332.
20. Christen U., von Herrath M.G. Initiation of autoimmunity // Curr. Opin. Immunol. -2004. - V. 16. - P. 759-767.
21. Cöl-Madendag I., Madendag Y., Altinkaya S.Ö., Bayramoglu H., Danisman N. The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss //Gynecol. Endocrinol. — 2014. Vol. 30. № 2. P. 153–156.
22. Gill J.M., Quisel A.M., Rocca P.V., Walters D.T. Diagnosis of systemic lupus erythematosus // Am. Fam. Physician. - 2003. - V. 68. - P. 2179-2186.
23. Djodejevic V., Rakicevic L.J., Micovic D. et al. Factor V Leiden, FII G20210A, MTHFR C677T mutations as risk factors for venous thrombosis during pregnancy and puerperium // Vognosanit Pregl. – 2005. – Vol.62. – P.201-205.
24. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. // J Clin Pathol. 2000 Jun;53(6):424-32. Review.
25. Fauci et al. Harrison's Principles of Internal Medicine/A. Fauci, D. Kasper, D. Longo, E. Braunwald, S. Hauser, J. L. Jameson, J. Loscalzo; 17 ed. – The McGraw-Hill Companies, 2008.
26. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J., Mäntylä R., Kunnas T., Laippala P., Ilveskoski E., Kaste M., Karhunen P.J., Erkinjuntti T. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke. Stroke. 2003 Apr; 34(4):886-91. Epub 2003 Mar 13.
27. Nossent H.C., Rekvig O.P. Is closer linkage between systemic lupus erythematosus and anti-double-stranded DNA antibodies a desirable and attainable goal? Arthritis Res Ther. 2005;7(2):85-7. Epub 2005 Feb 10. Review.
28. Osajca K., Wronski K., Janiszewska G., Bienkiewicz M., Panek M., Bartkowiak J., Szemraj J. Association analysis of genetic polymorphisms of factor V, factor VII and fibrinogen ? chain genes with human abdominal aortic aneurysm. Exp Ther Med. 2012 Sep;4(3):514-518. Epub 2012 Jun 12.

Поступила 09.07.2022

