УДК 575.17

ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-3 В РАЗВИТИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Овчарова В.С.

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: nicka.ov4arova@yandex.ru

Изучение факторов, предрасполагающих к развитию преэклампсии, продолжает оставаться наиболее актуальной задачей современного акушерства. В настоящее время преэклампсию рассматривают как генетически детерминированную недостаточность процессов адаптации материнского организма к новым условиям существования. Статья посвящена новым данным, касающимся распределения аллелей и генотипов локуса –1612 5A/6A MMP-3 у женщин с данной патологией беременности. Достоверной разницы в концентрации генотипов по данному локусу в группе женщин с преэклампсией и контрольной группе выявлено не было. Установлены различия в концентрации генотипов –1612 5A/6A и –1612 6A/6A среди беременных с преэклампсией легкой и средней степени тяжести и контрольной группой. В результате проведенного анализа частот аллелей и генотипов беременных с преэклампсией тяжелой степени тяжести и беременных без преэклампсии по данному локусу статистически достоверных отличий выявлено не было (p > 0,05).

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа, преэклампсия, генотип, аллель

INTERRELATION OF GENE MATRIX METALLOPROTEINASE-3 WITH PREECLAMPSIA

Ovcharova V.S.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Belgorod State National Research University», Belgorod, e-mail: nicka.ov4arova@yandex.ru

Study of factors predisposing to the development of preeclampsia remains the most urgent task of modern obstetrics. Currently, preeclampsia is considered as a genetically determined insufficiency of adaptation processes of the parent organism to new conditions of existence. The article is devoted to new data relating to the distribution of alleles and genotypes locus –1612 5A/6A MMP-3 of woman with this disorder of pregnancy. Significant difference in the concentration of this genotypes locus in the group of patients and control groups were not detected (p > 0,05). Also was find a significant difference in the –1612 5A/6A genotype and –1612 6A/6A genotype among pregnant women with preeclampsia mild to moderate severity and control group. As a result of analysis of allele and genotype frequencies of pregnant women with preeclampsia to severe preeclampsia and control group statistically significant differences were not detected (p > 0,05).

Keywords: matrix metalloproteinase, preeclampsia, genotype, allele

Преэклампсия относится к наиболее сложным проблемам современного акушерства. Отрицательное влияние преэклампсии на состояние здоровья беременной, перинатальную заболеваемость и смертность в настоящее время общепризнанно. Частота этого осложнения составляет, по данным разных авторов, 7–20 % [3, 4].

Изучение факторов, определяющих формирование ПЭ, продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных ученых [1, 2, 5, 8]. В настоящее время ПЭ рассматривают как генетически детерминированную недостаточность процессов адаптации материнского организма к новым условиям существования, которые возникают с развитием беременности. Роль генетических факторов в развитии ПЭ составляет более 50 %, и вклад материнских генов в этот процесс превышает генетическую компоненту плода [7, 9]. На данный момент изучено более 50 генов, предположительно связанных с развитием преэклампсии [6], однако полностью определить спектр генов, ответственных за развитие ПЭ, еще не удалось.

Целью нашего исследования явилось изучение вовлеченности гена матриксной металлопротеиназы-3 (–1612 5A/6A MMP-3) в развитие преэклампсии.

Материалы и методы исследования

Выборка беременных с ПЭ (n = 431) формировалась на базе перинатального центра Белгородской клинической областной больницы Святителя Иосафа, в контрольную группу были включены 602 беременные женщины без преэклампсии. Средний возраст женщин основной группы составил 27,11 ± 6,42 лет (варьировался от 18 до 44 лет), в контрольной – 26,5 ± 6,36 лет (варьировался от 18 до 42 лет) (p > 0,05).

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 301 пациентки с преэклампсией и 265 беременных без ПЭ, выделенные из венозной крови, взятой из локтевой вены пробанда в объеме 5 мл с последующей обработкой методом фенол-хлороформной экстракции. Исследование полиморфизма проводили с помощью методов полимеразной цепной

реакции с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров с последующим анализом полиморфизма гена –1612 5A/6A MMP-3 методом TaqMan зондов с помощью real-time ПЦР.

При проведении ПЦР в амплификаторе с флюоресцентной детекцией (на амплификаторе IQ5) генотипирование осуществлялось методом Tag Man зондов по данным величин RFU (уровень относительной флуоресценции) каждого зонда, представленном на рисунке. Зонд с флуоресцентным красителем ROX соответствует аллелю 6A/6A, зонд с красителем FAM – аллелю 5A/5A.

Расчет фенотипических и генных частот проводили стандартными методами. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ2 с поправкой Йетса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2x2.

Результаты исследования и их обсуждение

Ген, кодирующий MMP-3, картирован на длинном плече хромосомы 11, в промоторной части которого в положении –1612 находится SNP полиморфизм. При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера –1612 5A/6A MMP-3 среди беременных с ПЭ и в контрольной группе выявлено преобладание аллеля -1612 6A MMP-3 – 51,51% (54,49% контроль) и генотипа –1612 5A/6A – 45,01% (43,19% контроль). Достоверной разницы в концентрации генотипов по данному локусу в группе больных и контрольной группе выявлено не было (p > 0,05) (таблица).

Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации гена матриксной металлопротеиназы-3 (–1612 5A/6A MMP-3) среди женщин с преэклампсией и у женщин с нормально протекающей беременностью

Локусы, показатели			Женщины с нормально протекающей беременностью	Женщины с преэклампсией
-1612 5A/6A MMP-3	ΣN		602	431
	N_o	–1612 5A/5A	144	112
		–1612 5A/6A	260	194
		–1612 6A/6A	198	125
	N_e	–1612 5A/5A	124,71	101,35
		–1612 5A/6A	298,58	215,30
		–1612 6A/6A	178,71	114,35
	$\chi^2_{(HWE)}$		10,05	4,22
	p		< 0,01	< 0,05
	H_o		0,43	0,45
	H_e		0,50	0,50
	D		–0,13	–0,10
	t		3,15	2,06

Примечание: **ΣN** – объем выборки; $\mathbf{N_0}$ – наблюдаемое распределение фенотипов; $\mathbf{N_E}$ – ожидаемое распределение фенотипов; $\boldsymbol{\chi^2_{(HWE)}}$ – показатель соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди–Вайнберга; **p** – достигнутый уровень значимости для $\chi^2_{(HWE)}$; $\mathbf{H_0}$ – наблюдаемая гетерозиготность; $\mathbf{H_E}$ – ожидаемая гетерозиготность; **D** – индекс фиксации Райта; **t** – критерий Стьюдента, характеризующий индекс фиксации.

Частота гомозигот –1612 5A/5A беременных с преэклампсией легкой степени тяжести составила 26,60%, гетерозигот –1612 5A/6A – 46,81%, гомозигот –1612 6A/6A – 26,59%, частоты аллелей –1612 5A и –1612 6A равны 50,00 и 50,00%. У женщин со средней степенью тяжести преэклампсии частота гомозигот –1612 5A составила 27,55%, гетерозигот –1612 5A/6A – 54,08%, гомозигот –1612 6A/6A – 18,37%, частоты аллелей – –1612 5A и –1612 6A равны 54,59% и 45,41% соответственно. У беременных с тяжелой степенью тяжести преэклампсии частота гомозигот –1612 5A/5A составила 23,26%, гетерозигот –1612 5A/6A – 34,88%, гомозигот –1612 6A/6A – 41,86%, частоты аллелей –1612 5A и –1612 6A равны 40,70 и 59,30% соответственно. При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов беременных с преэклампсией и беременных без преэклампсии были выявлены статистически достоверные отличия. Установлена достоверная разница в концентрации аллелей локуса –1612 5A/6A MMP-3 (x^2 = 16,76; p = 0,0006) и в концентрации генотипов –1612 5A/6A (x^2 = 12,39; p = 0,001) и –1612 6A/6A (x^2 = 19,79; p = 0,0005) среди беременных с преэклампсией легкой степени тяжести и контрольной группы. Среди беременных с ПЭ средней степени тяжести

и контрольной группой выявлена достоверная разница в концентрации генотипов –1612 5A/6A (x^2 = 23,23; p = 0,0005) и –1612 6A/6A (x^2 = 35,30; p = 0,0005). В результате проведенного анализа частот аллелей и генотипов беременных с преэклампсией тяжелой степени тяжести и беременных без преэклампсии статистически достоверных отличий выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, основываясь на предварительных данных, можно отметить, что генетический полиморфизм –1612 5A/6A MMP-3 ассоциирован с развитием преэклампсии легкой и средней степени тяжести.

Список литературы

1. Макаров О.В., Волкова Е.В., Пониманская М.А. Антигипертензивная терапия во время беременности: за и против // Акуш. и гинек. – 2009. – № 1. – С. 11–15.

2. Радзинский В.Е., Морозов С.Г., Чугунова Л.А. Иммунохимическая оценка перинатального риска. // Вест. Российского университета дружбы народов. – Сер. «Медицина». – М., 2010. – № 5. – С. 7–13.

3. Шалина, Р.И. Состояние здоровья женщин после перенесенного гестоза Текст. / Р.И. Шалина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – № 5. – С. 59–63.

4. Шеманаева Т.В. Прогностическая значимость молекул адгезии клеток сосудов в оценке степени тяжести гестоза // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 16–19.

5. Bai Y. Detection of polymorphism in severe preeclampsia / Y. Bai, Y. Jiang, Y. Yang// International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2009, Oct. – P. 394.

6. Chappell S. Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia / S. Chappell , L. Morgan // Clin Sci (Lond). – 2006, Apr. – P. 443–458.

7. Goddard K.A. Candidate-Gene association study of mothers with pre-eclampsia, and their infants, analyzing 775 SNPs in 190 genes / K.A. Goddard, G. Tromp, R. Romero// Human Hered. – 2007. – P. 1–16.

8. Lima T.H. Cytokine gene polymorphisms in preeclampsia and eclampsia / T.H. Lima, N. Sass, R. Mattar// Hypertens. Res. – 2009, Jul. – P. 565–569.

9. Roten L.T. Association between the candidate susceptibility gene ACVR2A on chromosome 2q22 and pre-eclampsia in a large Norwegian population-based study (the HUNT study) / L.T. Roten, M.P. Johnson, S. Forsmo// Eur. J. Hum. Genet. – 2009, February. – P. 250–257.

References

1. Makarov O.V., Volkova E.V., Ponimanskaya M.A. Antigipertenzivnaya terapiya vo vremya beremennosti: za i protiv // Akush. i ginecol. 2009. no. 1. pp. 11–15.

2. Radzinsky V.E., Morozov S.G., Chugunova L.A. Immunokhimicheskaya otsenka perinatal'nogo riska // Vest. Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Ser. «Medicina». M., 2010. no. 5. pp. 7–13.

3. Shalina, R.I. Sostoyaniye zdorov'ya zhenshchin posle perenesennogo gestoza Tekst / R.I. Shalina // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2004. no. 5. pp. 59–63.

4. Shemanaeva T.V. Prognosticheskaya znachimost' molekul adgezii kletok sosudov v otsenke stepeni tyazhesti gestoza // Akusherstvo i ginekologiya. 2008. no. 2. pp. 16–19.

5. Bai Y. Detection of polymorphism in severe preeclampsia / Y. Bai, Y. Jiang, Y. Yang// International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2009, Oct. pp. 394.

6. Chappell S. Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia / S. Chappell , L. Morgan // Clin Sci (Lond). 2006, Apr. pp. 443–458.

7. Goddard K.A. Candidate-Gene association study of mothers with pre-eclampsia, and their infants, analyzing 775 SNPs in 190 genes / K.A. Goddard, G. Tromp, R. Romero // Human Hered. 2007. pp. 1–16.

8. Lima T.H. Cytokine gene polymorphisms in preeclampsia and eclampsia / T.H. Lima, N. Sass, R. Mattar // Hypertens. Res. 2009, Jul. pp. 565–569.

9. Roten L.T. Association between the candidate susceptibility gene ACVR2A on chromosome 2q22 and pre-eclampsia in a large Norwegian population-based study (the HUNT study) / L.T. Roten, M.P. Johnson, S. Forsmo // Eur. J. Hum. Genet. 2009, February. pp. 250–257.

Рецензенты:

Шапошников А.А., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии и фармакологии, ФГАОУ ВПО «Белгородский национальный исследовательский университет», Медицинский институт, факультет лечебного дела и педиатрии, г. Белгород;

Сорокина И.Н., д.б.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин, ФГАОУ ВПО «Белгородский национальный исследовательский университет», Медицинский институт, факультет лечебного дела и педиатрии, г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 15.01.2014.