

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *NOS3* И *EDN1* С РИСКОМ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

А.В. Миктадова, К.А. Коваленко, К.Н. Сараев, Е.В. Машикина

Южный федеральный университет, 344090, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1
E-mail: trans-kript@mail.ru

Высокий уровень репродуктивных потерь на ранних этапах развития (известно, что около 70 % всех зачатий не реализуется в рождение ребенка) остается актуальной проблемой практической медицины и современной науки. Генетические причины вносят существенный вклад в гибель эмбрионов. В частности, у 50 % спонтанных абортусов I триместра выявляются нарушения кариотипа. Гибель другой половины эмбрионов имеет многофакторную основу, т.е. является результатом аддитивного действия множества генов, как зародыша, так и матери, а также комплекса неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды. Основными изменениями, происходящими в эндометрии в этот период, являются процессы ангиогенеза и ремоделирования тканей. Нарушение одного из этих звеньев влияет на формирование маточно-плацентарного кровотока, тем самым приводя к неадекватному обеспечению растущего плода кислородом и питательными веществами. Все процессы раннего онтогенеза находятся под контролем ряда генов, в том числе гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS 3*) и гена эндотелина 1 (*EDN1*).

Оксид азота (NO) является одним из наиболее важных биологических медиаторов, который вовлечен во множество физиологических и патофизиологических процессов. В частности, NO участвует в реализации таких физиологических функций, как расслабление гладкой мускулатуры сосудов, регуляция роста сосудов, передача нервных импульсов и др. Во время беременности он влияет на имплантацию, децидуализацию, регуляцию кровотока в плаценте. В оптимальной концентрации NO стимулирует процессы внутриутробного развития; в то же время его дефицит приводит к остановке развития эмбриона, а избыток вызывает дегенерацию зародыша. Источником NO в организме является продукт окисления аминокислоты L-аргинина под влиянием ферментов – синтаз оксида азота (NOS). Эндотелиальная синтаза оксида азота (*NOS3*) – одна из изоформ. Ген данного фермента картирован в локусе 7q36. Его экспрессия показана в тканях эмбриона и его оболочках. Нокаут гена оказывает негативное влияние на развитие и жизнеспособность эмбриона.

Ген эндотелина-1 (*EDN1*) находится на хромосоме 6p24-23 и кодирует белок, играющий ключевую роль в гомеостазе эндотелия сосудов. Данный белок обладает сосудосуживающим действием наподобие ангиотензина. Эндотелин также индуцирует накопление коллагена и стимулирует митогенез миофибробластов и фибробластов. Подобная активность играет значительную роль при регенерации и ремоделировании тканей. Ген *EDN1* играет важную роль в эмбриональном развитии, так как нокаутные по данному гену мыши рождались с черепно-лицевыми аномалиями. Существуют работы, свидетельствующие об ассоциации полиморфизма *Lys198Asn* (5393 G>T) с повышенным уровнем эндотелина в плазме у женщин во время беременности, что потенциально может влиять на неправильное развитие тканей, органов или частей тела у эмбриона.

Целью исследования являлась оценка ассоциации полиморфизма -786 T>C гена *NOS3* и *Lys198Asn* гена *EDN1* с риском репродуктивных потерь в I триместре беременности.

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови 125 женщин с невынашиванием беременности в первом триместре. В контрольную группу вошли 134 женщины с физиологически протекающей беременностью, у которых в анамнезе отсутствовали спонтанный аборт (СА) и/или неразвивающаяся беременность (НБ). Амплификацию полиморфных участков генов выполняли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с дальнейшей электрофоретической детекцией.

Среди женщин со спонтанным абортом и контрольной группой различий в частотах генотипов и аллелей по полиморфизму *Lys198Asn* гена *EDN1* не выявлено ($p = 0,69$ и $p = 0,54$, соответственно). Во время как в группе женщин с неразвивающейся беременностью частота гомозигот по полиморфному варианту гена (*Asn198*) в 6 раз выше, чем в контрольной группе. Данные различия статистически значимы

($p = 0,03$), что позволяет рассматривать связь между наличием данного генотипа и высоким риском НБ. В клетках крови женщин с НБ анализ частот генотипов и аллелей по полиморфизму $-786 T > C$ гена *NOS3* показал, что частота гомозигот и гетерозигот не отличается от таковых для контрольной группы женщин ($p = 0,68$ и $p = 0,99$, соответственно). В группе женщин со спонтанным аборт частота полиморфного варианта гена $-786T$ имеет тенденцию к статистически значимому различию по сравнению с контрольной группой ($p = 0,06$).

Таким образом, в проведенном исследовании было выявлено наличие ассоциации между полиморфным вариантом гена *EDN1* и повышенным риском неразвивающейся беременности. Исследования частот аллелей по полиморфизму $-786T > C$ гена *NOS3* показали тенденцию к возможной связи наличия данного аллельного варианта гена с изменением риска возникновения спонтанных абортов, что говорит о необходимости дальнейшего изучения данного гена.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП "Высокие технологии" ЮФУ, в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ № 6.6762.2017/БЧ.

УДК 575.1/2

МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ РАННЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

О.М. Нескубина

Южный федеральный университет, кафедра генетики, 344090, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1

АО «ВрачЪ», 344011, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пр. Буденновский, 65

В настоящее время, сложность в формировании клинического фенотипа такого заболевания как атеросклероз обусловлена огромным количеством генов, участвующих в процессах атерогенеза.

Целью исследования было изучение межгенных взаимодействий в развитие раннего каротидного атеросклероза.

Исследование выполнено на базе центра коллективного пользования «Высокие технологии ЮФУ», клинический материал и инструментальные исследования выполнены на базе Кардиологического центра Областной клинической больницы, НАО «Наука», АО МЦ «ВрачЪ». Ранний атеросклероз регистрировали у пациентов в возрасте от 29 до 49 лет с утолщением комплекса интима-медиа от 0,9 до 1,3 мм и атеросклеротическими бляшками в сонных артериях.

У всех участников исследования взятие крови проводили из локтевой вены в вакуумные пробирки с ЭДТА. Для определения SNP методом аллель-специфичной ПЦР были выбраны мажорные полиморфизмы генов нескольких функциональных групп, аллельные варианты которых могут быть ассоциированы с повышением риска развития атеросклероза. Это гены, регулирующие процессы липидного и углеводного обмена – *LIPC*; *PON1*; *LPL*; ген, кодирующий фактор гомеостаза – *EDN1*; ген цитокинов – *TNFα*;

Анализ межгенных взаимодействий проведен методом сокращения многофакторной размерности (MultifactorDimensionalityReduction, MDR) в среде открытой программы MDR v.2.0 beta8 (<http://www.multifactorDimensionalityReduction.org>).

По результатам проведенного межгенного взаимодействия изученных генов при раннем атеросклерозе нами был отмечен сильно выраженный синергичный эффект в отношении полиморфизмов Lys198Asn гена *EDN1* и Ser447Ter*LPL* (7,85 %), Arg192Gln гена *PON1* и G250A гена *LIPC* (5,50 %) и частично для полиморфизмов генов G250 *ALIPC* и Ser447Ter *LPL* (2,98 %).

Исследование выполнено при поддержке Российского Научного Фонда, грант N: 15-15-10022.