

# АССОЦИАЦИЯ ДВУХ SNP В ГЕНАХ МИКРО-РНК С ЗАДЕРЖКОЙ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

*Несват П.П., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,  
Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

*Алсет Д., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,  
Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

*Покудина И.О., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,  
Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

*Бутенко И.В., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,  
Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

**Контактный E-mail авторов: [damdoum1995@gmail.com](mailto:damdoum1995@gmail.com)**

Актуальность. На сегодняшний день довольно распространенным осложнением беременности является задержка развития плода (ЗРП). Данная патология определяется как снижение веса плода при рождении ниже 10-го перцентиля, рассчитанного для гестационного возраста и пола [5]. По последним данным, от 10 до 15% беременных страдают от ЗРП во всем мире, в России данный синдром встречается с частотой 2,4-17,6% и чаще у недоношенных детей (от 15 до 22%) [3]. Обычно ЗРП возникает как следствие плацентарной недостаточности, при которой отмечается нарушение экспрессии генов, влияющих на плацентарный ангиогенез и передачу питательных веществ от матери к плоду, тем самым оказывая влияние на рост плода [1].

Роль генетических факторов в патогенезе ЗРП остается в значительной степени малоизученной. Поиск генов-кандидатов, анализ межгенных взаимодействий и адекватная интерпретация полученных данных могут стать важным инструментом в диагностике ранних патологий беременности и эмбрионального развития, а также в выборе эффективной тактики ведения беременности. Сообщалось, что микроРНК участвуют в патогенезе различных репродуктивных заболеваний [4]. Тем не менее, изучение ассоциации экспрессии микроРНК и полиморфных вариантов их генов с развитием беременности остается относительно молодой областью научных исследований.

Целью данной работы явилось изучение ассоциации двух полиморфных вариантов: rs121224 гена MIR-365b и rs12976445 гена MIR-125a с риском задержки развития плода.

Материалы и методы. Для проведения исследования были отобраны образцы крови 63 беременных женщин в возрасте от 20 до 40 лет на сроке беременности от 16 до 38 недель, проживающих в г. Ростове-на-Дону, 28 женщин с установленным диагнозом задержки развития плода и 35 женщин с нормально протекающей беременностью (контрольная группа). Средний возраст обследованных составил 31 год.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех» (Россия). Образцы ДНК хранили в морозильной камере при -20°C. Аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию в реальном времени проводили на приборе «CFX96» («BioRad», США) с использованием комплектов реагентов SNP-detect полимеразы (Евроген, Россия). Аллель специфические и аллель фланкирующие праймеры подбирали при помощи программы BatchPrimer3.

Для определения популяционного равновесия частот аллельных вариантов генов выявлялось соответствие закону Харди-Вайнберга (HWE) путем сравнения наблюдаемых и ожидаемых частот аллелей и генотипов при помощи электронного ресурса <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.

При сравнении частот аллелей и генотипов в контрольной и исследуемой группах использовали критерий  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p=0,05$ ).

Частота встречаемости минорной аллели G гена MIR-365b в группе здоровых женщин (30%) была лишь незначительно ниже частоты встречаемости в группе женщин с ЗРП (32%). В целом, достоверных различий в частотах распределения аллелей и генотипов между исследуемой и контрольной группами обнаружено не было.

Частота встречаемости аллели C по полиморфизму rs12976445 гена MIR-125a среди беременных женщин с установленным диагнозом задержки развития плода составила 18%, в контрольной группе – 27%, что также не является статистически значимым при  $p=0,05$ .

Анализ межгенных взаимодействий изученных полиморфных вариантов в генах MIR-365b и MIR-125a показал, что женщины с дигетерозиготным генотипом по изученным полиморфизмам, а также женщины, гетерозиготные по rs121224 MIR-365b и при этом гомозиготные по T аллелю полиморфизма rs12976445 MIR-125a, имеют повышенный риск развития ЗРП ( $p=0,0138$ ).

Выводы. Таким образом, в ходе изучения ассоциации полиморфизмов MIR-365b rs121224 и MIR-125a rs12976445 с развитием задержки развития плода не было выявлено значимых различий при сравнении распределения генотипов в основной и контрольной группе. Анализ межгенных взаимодействий показал, что сочетание полиморфизмов MIR-365b rs121224 и MIR-125a rs12976445, а именно генотипов CG MIR-365b и CT MIR-125a, может увеличивать риск развития ЗРП ( $p=0,0138$ ).

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № 0852-2020-0028 «Биохимические и молекулярно-генетические исследования механизмов патологических процессов, ассоциированных с социально-значимыми заболеваниями».

#### **Список литературных источников**

1. Bendix I., Miller S.L., Winterhager E. Editorial: Causes and Consequences of Intrauterine Growth Restriction // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – V. 11, № 205.
2. Motsinger A.A., Lee S.L., Mellick G., Ritchie M.D. GPNN: power studies and applications of a neural network method for detecting gene-gene interactions in studies of human disease // *BMC Bioinformatics*. – 2006. – V. 7, № 39.
3. Novikova I.A., Alset D., Shkurat T.P., Pokudina I.O., Butenko E.V., Kuznetsova N.B., Zabanova E.A. Maternal energy metabolism and angiogenesis genes polymorphisms in fetal growth restriction // *Gene Reports*. – 2021. – V. 23.
4. Saha S., Chakraborty S., Bhattacharya A., Biswas A., Ain R. MicroRNA regulation of Transthyretin in trophoblast differentiation and Intra-Uterine Growth Restriction // *Sci Rep*. – 2017. – V. 7, № 1. – 16548.
5. Voicu N.L., Bohîlțea R.E., Berceanu S., Busuioc C.J., Roșu G.C., Paitici Ș., Istrate-Ofițeru A.M., Berceanu C., Dițescu D. Evaluation of placental vascularization in thrombophilia and intrauterine growth restriction (IUGR) // *Romanian journal of morphology and embryology*. – 2020. – V. 61, N 2. – P. 465-476.