

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ, ОБРАТИВШИХСЯ В ГЕНЕТИЧЕСКУЮ ЛАБОРАТОРИЮ TREEGENE**

**FREQUENCY OF INHERITED THROMBOPHILIA GENE POLYMORPHISM BASED ON TREEGENE GENETIC LABORATORY RESEARCH RESULTS**

**Н. К. Дегемерзанова<sup>1</sup>, З. Б. Ракишева<sup>1</sup>, М. В. Соломадин<sup>1</sup>,  
А. Х. Ерденова<sup>1</sup>, Т. С. Киселева<sup>1</sup>, А. Ю. Абендова<sup>2</sup>**  
**Degemersanova N. K.<sup>1</sup>, Rakisheva Z. B.<sup>1</sup>, Solomadin M. V.<sup>1</sup>,  
Yerdenova A. H.<sup>1</sup>, Kiseleva T. S.<sup>1</sup>, Abenova A. U.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Молекулярно-генетическая лаборатория TreeGene, г. Алматы (Казахстан)

<sup>2</sup> Центр Перинатальной Профилактики, г. Астана (Казахстан)

<sup>1</sup> Molecular-genetic laboratory TreeGene, Almaty (Kazakhstan)

<sup>2</sup> Perinatal Prevention Center, Astana (Kazakhstan)

### Резюме

Многочисленные работы, посвященные изучению проблем наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике показывают актуальность этого патогенетического механизма развития осложнений беременности. В данной статье проведен анализ частоты встречаемости полиморфизмов генов F2, F5, ITGA2, MTR, MTHFR по результатам пациентов, обратившихся в лабораторию TreeGene, Алматы. Метод исследования – аллель-специфическая ПЦР. Было исследовано 108 образцов ДНК. Наиболее частыми явились мутации в генах рецепторов тромбоцитов и в системе фолатного цикла, причем, в основном, это были гетерозиготные замены. Только в одном случае выявлена гомозиготная мутация по гену MTHFR. Наиболее значимые в развитии тромбофилии – Лейденская мутация (F-5) и мутация протромбина (F-2) – встречаются значительно реже.

### Summary

Numerous researches exploring problems of genetic thrombophilia in obstetric practice show the relevance of the pathogenetic mechanism of the development pregnancy complications. This article analyzes the frequency of polymorphisms of F2, F5, ITGA2, MTR, MTHFR based on the results of TreeGene laboratory patients. Method of research is allele-specific PCR. It was analyzed 108 DNA samples. The most frequently mutations occur in the genes of receptors in the platelets and the folate cycle, mostly heterozygous substitution. Only in one case revealed a homozygous mutation in the gene MTHFR. Leiden mutation (F-5) and prothrombin mutation (F-2) are the most significant in the thrombophilia development and occur much less frequently.

**Ключевые слова:** наследственная тромбофилия, мутация, Лейденская мутация, F2, F5, ITGA2, MTR, MTHFR  
**Keywords:** hereditary thrombophilia, mutation, Leiden mutation, F2, F5, ITGA2, MTR, MTHFR

В последнее десятилетие пристальное внимание ученых и клиницистов обращено к проблеме наследственной тромбофилии как компоненту цепи патологических процессов, ведущих к осложненному течению беременности. По данным ряда авторов,

роль тромбофилии в структуре причин патологии беременности составляет от 40 до 80%. С современной точки зрения, тромбофилия рассматривается как этиопатогенетический фактор для широкого спектра заболеваний и синдромов – синдрома потери плода,



Роль тромбофилий в патогенезе акушерско-гинекологической патологии (Макацария А.Д. 2007)

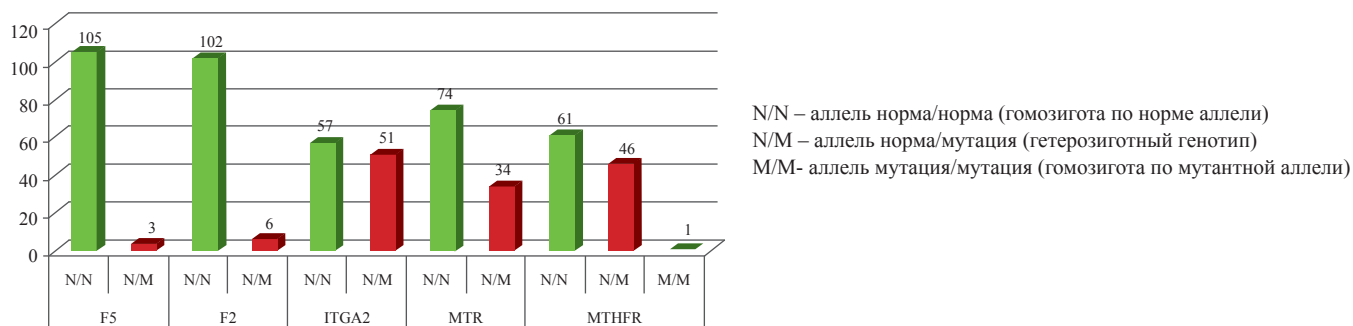


Рис. 1. Частота встречаемости полиморфизмов генов F5, F2, ITGA2, MTR, MTHFR, абс

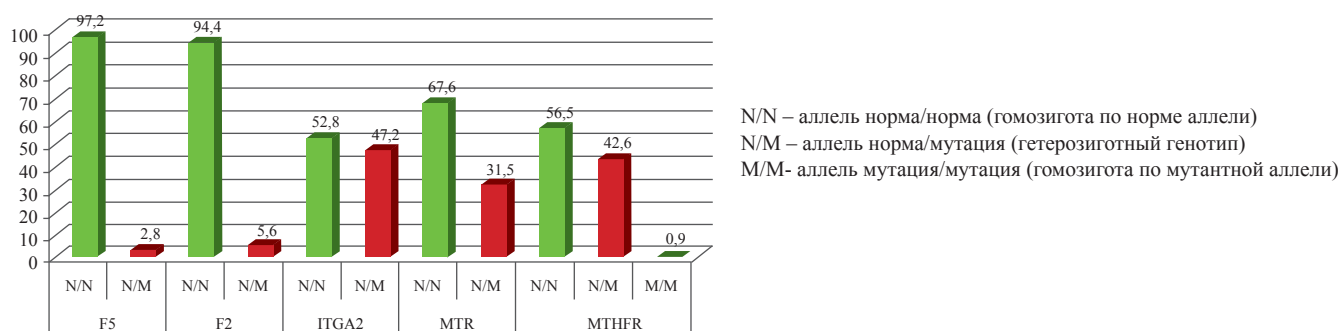


Рис. 2. Частота встречаемости полиморфизмов генов F5, F2, ITGA2, MTR, MTHFR, %

преэклампсии, тромбоэмболических осложнений гормональной контрацепции и гормональной заместительной терапии, повторных неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и др. (схема 1).

Внедрение в современную генетику новых высокотехнологичных методов молекулярной диагностики существенно расширило понятие заболеваний, связанных с репродуктивной системой. Выявлены наиболее значимые мутации, наличие которых повышает риск развития тромбозов и осложнений беременности.

В лаборатории TreeGene за период с мая 2013 г. по сентябрь 2014 г. было обследовано 108 пациентов с целью исследования полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофилией. Все пациенты были с осложнениями репродуктивного здоровья или отягощенным семейным тромботическим анамнезом, преимущественно Астаны и Алматы. В исследуемый профиль входили гены факторов свертывания крови: полиморфизм гена F5 Лейден (Arg506Gln), полиморфизм гена протромби-

на F2 (20210G/A); гена рецепторов тромбоцитов ITGA2 (GPIA) и гены системы фолатного цикла: полиморфизмы генов-регуляторов накопления гомоцистеина - MTR (sp919Gly) и MTHFR (677C/T).

По данным проведенных анализов получены следующие результаты: наиболее частыми в исследованной группе явились мутации в генах рецепторов тромбоцитов и в системе фолатного цикла, причем в основном это были гетерозиготные замены. Только в одном случае выявлена гомозиготная мутация по гену MTHFR (ген-регулятор накопления гомоцистеина). Наиболее значимые в развитии тромбофилии – Лейденская мутация (F-5) и мутация протромбина (F-2) – встречаются значительно реже – в 2,8% и 5,6% случаев соответственно (рис. 1,2).

Одним из важных направлений в изучении наследственной тромбофилии является исследование ее комбинированных форм. Их наличие существенно повышает риск развития тромбозов и осложнений бере-

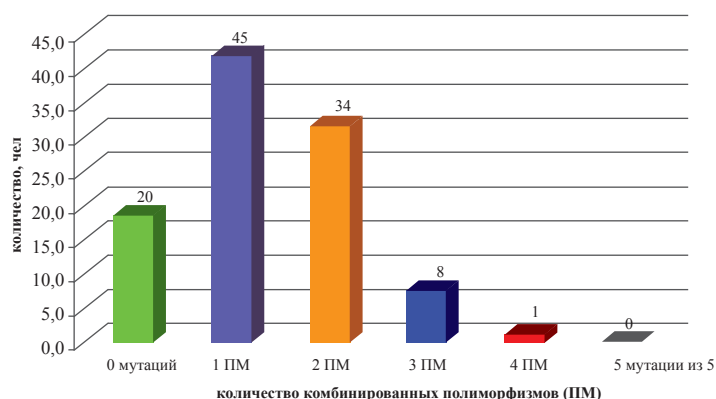


Рис. 3. Распределение пациентов по количеству полиморфизмов, абс

менности. Присутствие сразу двух наиболее значимых в развитии тромбофилии мутаций (фактор 5 Лейден и протромбин F-2) увеличивает риск тромбозов в несколько раз по сравнению с носителями изолированных мутаций. Сочетание гипергомоцистеинемии и других форм тромбофилии также значительно повышает риск развития тромбозов. Отмечено, что комбинированные формы тромбофилии увеличивают риск потери плода, задержку развития плода, вероятность преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, развития гестоза, бесплодия.

В наших исследованиях комбинированные формы тромбофилии были выявлены у 43 пациентов (39,8% обследованных) (рис. 3).

Результаты проведенных исследований пациентов, обратившихся в лабораторию TreeGene по направлению лечащих врачей различных профилей, в основном врачей, занимающихся репродуктивным здоровьем женщин, гематологов и кардиологов, показывают важность исследований генетических изменений системы гемостаза, помогающих практическим врачам выявить основные звенья патогенеза различных тромбофилических состо-

яний наряду с другими клинико-диагностическими исследованиями. По данным литературы о высокой частоте мультигенных форм тромбофилии при расширенном обследовании, а также по поступившим в лабораторию запросам клинических специалистов, было решено внедрить еще несколько исследований полиморфизмов генов для расширения выявлений возможных изменений.

С 2014 года в молекулярно-генетической лаборатории TreeGene исследование проводится по 11 генам, контролирующим систему гемостаза и фолатного обмена. Помимо 5-ти генов, указанных выше, внедрено исследование по гену интегрин тромбоцитов ITGB3, гена конвертина F7 и фибринстабилизирующего фактора F13, гена фибриногена FGB, гена метионин-синтазы-редуктазы MTRR и гена ингибитора активатора плазминогена PAI1, который является одним из компонентов фибринолитической системы гемостаза.

Результаты комплексного молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов наследственной тромбофилии существенно расширяют возможности прогнозирования и профилактики заболеваний репродуктивной и сосудистой системы.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. *Профилактика повторных осложнений беременностей в условиях тромбофилии: руководство для врачей / Под редакцией А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Москва, 2008*
2. *Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под редакцией В.С. Баранова, Санкт-Петербург, 2009*
3. *Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В.О. Бицадзе и соав., Москва, 2012.*