

during male gametogenesis / F. Morel, N. Douet-Guilbert, M.-J. Le Bris, A. Herry, V. Amice, J. Amice, M. De Braekeleer // *Int J Androl.* -2004.-№27.-P.200-212.

9. Pujol A. The importance of aneuploidy screening in reciprocal translocation carriers / A. Pujol, J. Benet, C. Staessen, E. Van Assche, M. Campillo, J. Egozcue, J. Navarro // *Reproduction.* -2006.-№131.-P.1025-1035.

10. Rajangam S. Cytogenetic studies in

amenorrhea / S. Rajangam, L. Nanjappa // *Saudi Med J.* -2007.-Vol.28, №2.-P.187-92. Sermon, K. ESHRE PGD Consortium data collection IV: May-December 2001 / K. Sermon, C. Moutou, J. Harper, J. Geraedts, P. Scriven, L. Wilton, M.C. Magli, A. Michiels, S. Viville, C. De Die // *Hum Reprod.* -2005.-Vol.20, №1.-P.19-34.

11. Vulcani-Freitas T.M. Infertility and marker chromosomes: Application of molecular cytogenetic techniques in a case of inv dup(15) / T.M. Vulcani-

Freitas, V.L. Gil-da-Silva-Lopes, M. Varella-Garcia, A.T. Maciel-Guerra // *J Appl Genet.* -2006.-Vol. 1, № 47.-P. 89-91.

12. Wiland E. The analysis of meiotic segregation patterns and aneuploidy in the spermatozoa of father and son with translocation t(4;5)(p15.1;p12) and the prediction of the individual probability rate for unbalanced progeny at birth / E. Wiland, A.T. Midro, B. Panasiuk, M. Kurpisz // *Journal of Andrology.* -2007.-Vol. 28, №2.-P.262-272.

И. Б. Фаткуллина, Л.Ц. Содномова, Е.Р. Еремина, Л.Л. Алексеева, А.В. Тыхеренова

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

УДК 61.8.3-008.6-092:612.6.05

Роль наследственности в развитии заболеваний женской репродуктивной системы и патологии, развивающейся во время беременности, издавна является одним из наиболее важных вопросов, которые интересуют практикующих врачей и исследователей. Еще в 1873 г. G. Elliot впервые опубликовал описание случая эклампсии у матери и ее четырех дочерей со смертельным исходом (за исключением одной из дочерей) [7]. Все чаще в современной литературе можно встретить упоминание о роли наследственных факторов, предрасполагающих к развитию определенного патологического состояния или заболевания (гестоз, первичное и вторичное бесплодие, привычное невынашивание беременности, эндометриоз, плацентарная недостаточность, климатерический синдром) [6, 9, 10, 11, 12].

Преэклампсия, или гестоз, занимает лидирующие позиции в патологии беременности и является одной из наиболее значительных проблем современного акушерства. В настоящее время частота этого состояния колеблется от 7 до 22% [8]. В структуре причин материнской смертности в Российской Федерации преэклампсия, стабильно занимая 3-е место, составляет от 11,8 до 14,8% и остается основной причиной заболеваемости и смертности новорожденных [8]. По данным ВОЗ, у

каждого пятого ребенка, родившегося от матери с преэклампсией, в той или иной степени нарушено физическое и психомоциональное развитие, значительно выше уровень заболеваемости в младенческом и раннем детском возрасте. Причины развития преэклампсии зависят от многих факторов и до конца не изучены. Несмотря на многочисленные исследования, во всем мире до сих пор нет единого мнения о причинах возникновения преэклампсии. Несомненно, что заболевание непосредственно связано с беременностью, так как прекращение последней всегда способствует выздоровлению. Существует несколько взаимодополняющих гипотез развития преэклампсии, к ним относятся неврогенная, почечная, плацентарная, иммунологическая и генетическая теории [1, 8]. Согласно данным исследований последних лет, генетический компонент заболевания может составлять до 50% всех факторов, влияющих на развитие преэклампсии [8].

Одним из основных направлений исследований преэклампсии, цель которых – подтверждение генетической теории, является изучение так называемых генов-кандидатов [2]. Если продукт экспрессии гена может прямо или косвенно участвовать в развитии изучаемой болезни, то этот ген принято называть геном-кандидатом. Особенностью многих вариантных генов является то, что они могут долгое время никак себя не проявлять. Патологические симптомы могут возникать при дополнительных условиях (особенности питания, беременность, образ жизни и т.д.). В связи со сложной патофизиологией преэклампсии список генов-кандидатов, предрасполагающих к преэклампсии, огромен. Из генетических маркеров артериальной гипертензии и преэклампсии исследуются инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE); полиморфизм гена эндотелиальной синтазы (eNOS); A1166C

полиморфизм гена рецептора I типа ангиотензина II; полиморфизм гена аполипопротеина E (APOE); полиморфизм генов *PLAT*, *PAI-I*; полиморфизм генов плацентарной глутатионтрансферазы (*GSTP1*), цитокина, фактора некроза опухолей (*TNF-α*) и другие [2].

В настоящее время интенсивно изучается фермент гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), снижение которого является одной из важных причин накопления гомоцистеина в организме, что в свою очередь ведет к риску развития сосудистых осложнений и преэклампсии у беременных [3, 14]. Известно около двух десятков мутаций в гене *MTHFR*. Наиболее изученным является вариант, в котором нуклеотид цитозин (C) в позиции 677, относящейся к 4-му экзону, заменен на тимидин (T), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата, приводит к дефициту цитоплазматической *MTHFR* и повышению уровня гомоцистеина в плазме крови из-за подавления его метаболизма. У лиц, гомозиготных по данной мутации, отмечается термоллабильность *MTHFR* и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения [9]. По частоте аллеля *MTHFR* *677T существуют значительные межрасовые и межэтнические различия. Чаще всего ген встречается у европейцев 32-40% [14], реже всего – у чернокожих африканцев от 5% и аборигенов Австралии и Шри-Ланки, до 20% у азиатов [17].

По некоторым данным литературы, имеется выраженная тенденция прямой зависимости частоты встречаемости мутации *MTHFR* C677T от тяжести преэклампсии [2]. Мутация C677T в гене *MTHFR* наиболее часто встречается при тяжелых формах преэклампсии (77,8%) и повторной преэклампсии (86,7%). У женщин с мутацией C677T *MTGFR* достоверно повышен риск развития тяжелой преэклампсии при последующих беременностях

ФАТКУЛЛИНА Ирина Борисовна - зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГОУ ВПО БГУ, зам. гл. врача Республикан. перинатального центра, г. Улан-Удэ, e-mail: fib1971@mail.ru; **СОДНОМОВА Лилия Цыдендамбаевна** – врач генетик Детской республикан. клинич. больницы, г. Улан-Удэ; **ЕРЕМИНА Елена Робертовна** – директор Бурятского филиала Томского НИИ генетики, ст. препод. Бурятского гос. ун-та; **АЛЕКСЕЕВА Лилия Лазаревна** – врач акушер-гинеколог Республикан. перинатального центра, г. Улан-Удэ, ст. препод. Бурятского гос. ун-та; **ТЫХЕРЕНОВА Аурика Вячеславовна** – студентка VI курса мед. факультета Бурятского гос. ун-та, e-mail: aurika-t@mail.ru.

(53,8%). По данным А.Д. Макадаря, у пациенток с преэклампсией, имеющих генотип *MTGFR* *T/*T, достаточно часто развиваются и другие осложнения беременности. Так, ранние выкидыши в анамнезе отмечались у 12,4% беременных, поздние у 33,6%, синдром задержки внутриутробного развития плода у 25,8%, антенатальная гибель плода у 17,5%, преждевременная отслойка плаценты у 13,3% [5].

Другим вариантом полиморфизма гена *MTHFR* является замена нуклеотида аденина (А) на цитозин (С) в позиции 1298. У лиц, гомозиготных по мутации А1298С, отмечается снижение активности *MTHFR* примерно до 60% от нормы. В отличие от полиморфизма С677Т, гетерозиготность и гомозиготность по мутации А1298С не сопровождается повышением концентрации общего гомоцистеина в плазме. Однако комбинация гетерозигот по аллелям С677Т и А1298С сопровождается не только снижением активности фермента, но и повышением концентрации гомоцистеина в плазме, как это бывает при гомозиготности по аллелю С677Т.

По данным В. Vennera, до 65% судистых нарушений, составляющих патогенез гестационных осложнений, представлены тромбофилическими факторами. Есть сведения, что у беременных с гестозом чаще выявляются тромбофилические мутации, одним из которых является мутация *G20210A* в гене протромбина. Она была обнаружена при изучении пациентов с семейной историей тромбофилии неясного генеза. У гетерозиготных носителей этого полиморфизма отмечено повышение уровня протромбина на 50 % [5]. Гомозиготный вариант мутации *G20210A* является очень редкой находкой. Гетерозиготными носителями этого полиморфизма являются 2-3% представителей европейской расы. Среди африканцев и представителей монголоидной расы данная мутация встречается очень редко [15]. По данным ряда авторов, мутация *G20210A* гена протромбина встречается в 4-11% случаев у женщин с преэклампсией, тогда как у здоровых беременных – в 1-4% [13, 15].

Исследования Демина Г. С. (2008) о роли полиморфизма генов «сосудистой системы» и «эндотелиальной дисфункции» в развитии преэклампсии в двух этнически различающихся популяциях (Россия и Греция) показывают, что развитие преэклампсии ассоциировано с дисбалансом в этих системах генов, но при этом молекулярные маркеры заболевания в разных странах отличаются.

Контрольные группы и группы больных с преэклампсией из России и Греции различаются по частотам аллелей и генотипов по генам синтаз оксида азота (*NOS1*, *NOS2*, *NOS3*) и *TNF-α* (гены «эндотелиальной дисфункции»). Наличие генотипов *NOS1 10/15* и *NOS3 4a/4b* и сочетанного генотипа *NOS1 15/- + NOS3 4a/-* по генам «эндотелиальной дисфункции» увеличивает риск развития преэклампсии в популяции Северо-Западного региона России, а носительство сочетанного генотипа *NOS3 4b/4b + PAI1 4G/-* – в популяции Северо-Западного региона Греции [2].

О.В. Малышева, Е.В.Мозговая и соавт. [6] исследовали полиморфные области интрона 4 гена *eNOS* и интрона 16 гена *ACE* у 120 женщин, проходивших лечение по поводу гестоза в стационаре Института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН. Контрольную группу составили 73 повторнородящие женщины, не имевшие в анамнезе признаков гестоза. Анализ полиморфизма в интроне 16 гена *ACE* выявил ассоциацию развития гестозов с наличием аллеля I. Генотип II в два раза чаще встречался при гестозе, чем в контрольной группе (20 и 10% соответственно). Величина относительного риска (OR) развития гестоза при генотипе II составила 2,05 (С1—95% 1,03-2,08). Выявлена неслучайная ассоциация *4b/4b* генотипа гена *eNOS* с тяжелым гестозом. Относительный риск развития тяжелой формы заболевания у беременных женщин с этим генотипом составил 1,74 (С1—95%: 1,06-2,87). Различия в распределении генотипов гена *eNOS* между подгруппами больных обусловлены увеличением частоты генотипа *4b/4b* у пациенток с чистым тяжелым гестозом. У пациенток с сочетанными формами гестоза разной степени тяжести эта величина практически не отличается от контроля [6].

В. Е. Радзинский и соавт. выяснили, что при преэклампсии наличие аллеля *PL-AII* гена *GP1IIa* коррелирует с предрасположенностью к развитию фетоплацентарной недостаточности, причем вероятность этой патологии существенно повышается при сочетании гестозе, т. е. на фоне имеющейся экстрагенитальной патологии. Помимо этого, наличие аллеля *PL-AII* коррелирует с предрасположенностью к перинатальной патологии плодов и новорожденных, в первую очередь – к гипоксии [9].

При изучении полиморфизма митохондриального и ядерного геномов коренного населения Республики Бурятия в норме и при патологии бе-

ременности, установлено, что у бурятских женщин с отягощенным акушерским анамнезом установлены более низкие частоты сайтов *HaeIII 16517* и *AspS9I 16516* в области D-петли митохондриальной ДНК, а также повышенная частота делеции локуса *ACE* по сравнению с контролем. Найденные различия указывают на вероятную взаимосвязь конкретных полиморфизмов митохондриального и ядерного геномов с осложнениями течения беременности у буряток, в том числе и при преэклампсии [4]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что не исключается вклад этнической компоненты в реализацию у женщины эклампсии, потому необходимо дальнейшее изучение полиморфизма генов преэклампсии, у беременных в разных этнических группах, проживающих в Республике Бурятия.

Изложенные выше литературные данные свидетельствуют о наличии генетической предрасположенности к развитию гестоза. Своевременное выявление неблагоприятных сочетаний аллелей генов, ответственных за развитие гестоза в генотипе женщин на ранних сроках беременности, а также до ее возникновения, представляется актуальным для формирования групп риска по развитию преэклампсии и задержке развития, что позволит своевременно проводить профилактику заболевания и является одной из задач современной предиктивной медицины.

Литература

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены «предрасположенности». СПб.: «Интермедика», 2000. – С. 30 – 35.
2. Демина Г.С. Анализ ассоциации полиморфизма генов «сосудистой системы» и «эндотелиальной дисфункции» с развитием преэклампсии: автореф. на соиск. уч. степ. канд. биол. наук. СПб., 2008. – 25 с.
3. Еремина Е.Р. Полиморфизм ДНК у коренного населения республики Бурятия и женщин-буряток с аномальным течением беременности: Автореф. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. Томск. 1999. – 24 с.
4. Зайнуллин И.А., Кулавский В.А., Зайнуллина А.Г., Хуснутдинова Э.К. Молекулярная генетика тромбофилий при поздних гестозах // Медицинская генетика. – 2007. – Т.6, № 7. С. – 12 – 17.
5. Малышева О.В., Мозговая Е.В., Демина Г.С. и др. Ассоциация полиморфных аллелей генов *ACE* и *eNOS* с развитием гестозов // Там же. – 2003. – Т. 2. № 7. – С. – 324-330.
6. Павлов О.Г., Иванов В.П. Генетические аспекты гестозов (история и состояние проблемы) // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 8 – 10.
7. Пикаускайте Д.О. Преэклампсия: этиология, патогенез, клиника, генетика // Медицинская генетика. – 2006. – Т.5. – № 7. – С. – 9 – 20.
8. Радзинский В. Е., Иткес А. В., Галина Т. В. и др. Корреляция различных форм гестоза с генотипом по гену *GP1IIa* - цепи интегрин // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 6. – С. 20 – 25.
9. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю., Мисник

В.В. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. // Там же. – 2005. - №6. С – 24-29.

10. Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырев В.П. О роли полиморфных вариантов гена 5,10 – *MTGFR* в патогенезе сердечно – сосудистых заболеваний // Клиническая медицина. – 2001. - № 2. С. 10 – 16.

11. Сушнева А.А., Стрижакова Н.В., Носиков В. В., Коробейников А. П. Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиокислительной защиты, у женщин с климактерическим синдромом // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. С. 34 – 39.

12. Хамадянов У.Р., Викторова Т. В., Исакова

Г. М. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе нарушений репродуктивной функции у женщин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии — 2005. – Т.5, № 4. – С. 29 – 33.

13. Gerhard A., Goecke T., Beckmann M. et al. The G20210 prothrombin-gene mutation and the plasminogen activator inhibitor (PAI – I) 5G/5G genotype are associated with early onset of severe preeclampsia // J. Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 3, № 4. – P. 686–691.

14. Gudnason V., Stansbie D., Scott J. et al. C677T (thermolabile alanine/valine) polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*): its frequency and impact on plasma homocysteine

concentration in different European population // Atherosclerosis. – 1998. – Vol. 136. – P. 347–354.

15. Kujovich Jody L. Thrombophilia and pregnancy complications // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 191. – P. 412–424/

16. Poort.S., Rosendaal F., Reitsma P. et al. A common genetic variation in the 3' - untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis // Blood. – 1996. – Vol. 88. – P.3698–3703.

17. Schneider J., Rees D., Liu Y. et al. Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62. – P. 702–707.

Е.Е. Гуринова, А.Л. Сухомясова, А.Н. Ноговицына, И.А. Николаева, С.П. Алексеева, Н.Р. Максимова

СРАВНЕНИЕ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ У БОЛЬНЫХ С МОНОГЕННЫМИ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

УДК 61:575

Цель исследования. Сравнить уровень тревожности у больных со спиноцереbellарной атаксией 1 типа, миотонической дистрофией, их родственников и у здорового населения.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели анкетировано 63 пациента и 130 здоровых лиц в качестве контрольной группы, обратившихся в медико-генетическую консультацию и во время выездных командировок. Использован психодиагностический метод – тест «Шкала самооценки», разработанный Ч.Д. Спилбергером и адаптированный Ю.Л. Ханиным.

Результаты. У больных отмечена высокая личностная (46,7 балла) и умеренная реактивная (42,5 балла) тревожность. У здоровых родственников выявлена высокая личностная тревожность, по количественным баллам несколько выше, чем у больных – 48,5 балла.

Ключевые слова: реактивная тревожность, личностная тревожность, больные, родственники.

The purpose of research. To compare a level of uneasiness in patients with spinocerebellar ataxia I type, myotonic dystrophy, their relatives and in the healthy population.

Materials and methods. For the decision of the purpose of research 63 patients and 130 healthy persons as the control group, addressed to medical-genetic consultation and during exit business trips have been questioned. Psychodiagnostic method - the test «a self-estimation scale», developed by Ch.D. Spilberger and adapted by J.L. Hanin, is used.

Results. High personal (46,7 points) and moderate reactive (42,5 points) uneasiness is noted in patients. In healthy relatives high personal uneasiness, on quantitative points a little bit higher, than in sick people - 48,5 points is revealed.

The conclusion. High personal uneasiness, mainly in women, and moderately increased reactive uneasiness in patients with spinocerebellar ataxia I type, myotonic dystrophy and their not affected relatives living jointly, in comparison with control group, is revealed.

Keywords: reactive uneasiness, personal uneasiness, patients, relatives.

Актуальность исследования

С развитием молекулярных методов диагностики стало возможным применение методов ДНК-диагностики наследственных заболеваний в практической медицине как для установления и уточнения диагноза наследственного заболевания, так и в доклинической стадии заболевания и в дородовой диагностике плода. Генетическое тестирование наследственного заболевания поднимает ряд вопросов, опасений и сомнений как у больного, так у здоровых членов семьи и важнейшей из существующих проблем является возможность психологического дистресса при получении информации

ГУРИНОВА Елизавета Егоровна – врач-генетик МГК Перинатального центра РБ№1-НЦМ, н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, e-mail: elgur2005@yandex.ru; СУХОМЯСОВА Айталиа Лукична – к.м.н., зав.МГК, зав.лаб. ЯНЦ, e-mail:AytalinaS@yandex.ru; НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна – к.м.н., врач-генетик МГК, зав. лаб. ЯНЦ, e-mail: Nogovan@yandex.ru; НИКОЛАЕВА Ирина Аверьевна – н.с. ЯНЦ, e-mail: pia0505@yandex.ru; АЛЕКСЕЕВА Светлана Петровна – врач-генетик МГК ПЦ РБ№1-НЦМ; МАКСИМОВА Надежда Романовна – к.м.н., гл.н.с. ЯНЦ, e-mail: Nogan@yandex.ru.

о носительстве гена тяжелого, неизлечимого наследственного заболевания тестируемым клинически здоровым лицом из группы риска. Наиболее изученным заболеванием в мире и в России в отношении психологических особенностей больных является хорей Гентингтона [2].

В связи с накоплением некоторых форм моногенных наследственных болезней, в особенности спиноцереbellарной атаксии 1 типа (СЦА 1), миотонической дистрофии (МД) среди коренного населения Республики Саха(Якутия), исследования их психологических особенностей, в частности показателя тревожности, являются востребованными и необходимыми для дальнейшего улучшения медико-генетического консультирования и организации психологической помощи больным и их семьям с наследственными заболеваниями [4; 5; 6; 7].

СЦА 1 типа – аутосомно-доминантное заболевание, обычно начинающееся в 30-40 лет (в промежутке от 4 до 74 лет) с неловкости при ходьбе, беге, гиперрефлексии, нистагма, дизартрии. По мере неуклонного прогрессирова-

ния наблюдается грубая атаксия, развиваются дисметрия, адиадохикинез, интенционный тремор, офтальмоплегия, слабость мимической мускулатуры, нарушения глотания, фонации и дыхания. Пациенты погибают вследствие утери способности откашливаться, аспирации пищи, респираторных проблем, продолжительность болезни не более 10-20 лет.

МД – мультисистемное заболевание с вариативностью клинических проявлений, среди которых миотония, прогрессирующая мышечная слабость, поражения сердца, эндокринно-вегетативные расстройства, катаракта, снижение интеллекта. МД передается по аутосомно-доминантному типу и наиболее часто встречается в 20-30 лет.

Цель исследования: изучение уровня тревожности у больных со спиноцереbellарной атаксией 1 и миотонической дистрофией, а также у их здоровых родственников и в популяционной выборке якутов.

Материал для исследования

Сбор материала для медико-генетического и психологического исслед-