

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va
KLINIK TIBBIYOT
JURNALI**



**JOURNAL
of THEORETICAL
and CLINICAL
MEDICINE**

Рецензируемый научно-практический журнал.
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),
проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ, проф. Ш.Х. ЗИЯДУЛЛАЕВ
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

1

ТАШКЕНТ – 2024

Ашурова У.А., Нажмутдинова Д.К., Абдуллаева Л.М., Азизова З.Ш. Оценка полиморфного варианта гена фибриногена у женщин с послеродовым кровотечением

105 Ashurova U.A., Nazhmutdinova D.K., Abdullaeva L.M., Azizova Z.Sh. Assessment of polymorphic variant of the fibrinogen gene in women with postpartum hemorrhage

ЛОР ЗАБОЛЕВАНИЯ

ENT DISEASES

Таирова С.Ф., Набиева У.П., Агзамова Т.А. Показатели аутоиммунного статуса больных при гнойных гайморитах

109 Tairova S.F., Nabieva U.P., Agzamova T.A. Indicators of the autoimmune status of patients with purulent sinusitis

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

OPHTHALMOLOGY

Маматхужаева Г. Н., Икромов А. Ф., Алейник В. А. Эффективность применения иммуномодуляторов в лечении хронических блефаритов у детей и подростков больных туберкулёзом

113 Mamatkhujaeva G. N., Ikromov A. F., Aleynik V. A. Effectiveness of use of immunomodulators in the treatment of chronic blepharitis in children and adolescents with tuberculosis

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

INFECTIOUS DISEASES

Ахмеджанова З.И., Ахмеджанов Р.И., Жиемуратова Г.К., Жураева З.Р. Коронавирусная инфекция, постковидный синдром у детей, сравнительно со взрослыми (обзор)

118 Akhmedjanova Z.I., Akhmedjanov R.I., Jiemuratova G.K., Juraeva Z.R. Coronavirus infection, postcovid syndrome in children, comparatively with adults (review)

ВИРУСОЛОГИЯ

VIROLOGY

Ахмедова Ш.Х., Рахимов Р.А., Исраилов Х.Т., Локтева Л.М., Бобожонова О.Ш., Маннобжонов П.Б. Выявление вируса папилломы человека в гетеросексуальных семейных парах

122 Akhmedova Sh.Kh., Rakhimov R.A. Israilov H.T., Lokteva L.M., Bobozhonova O.Sh., Mannobjonov P.B. Detection of human papillomavirus in heterosexual couples

ОНКОЛОГИЯ

ONCOLOGY

Кадырова Д.А., Ибрагимов А.А., Аvezов Н.Ш. Значение функциональной активности генов P53 и BCL-2 при терапии рака молочной железы

126 Kadirova D.A., Ibragimov A.A., Avezov N.Sh. The significance of the functional activity of the P53 and BCL-2 genes in the therapy of breast cancer

Камышов С.В., Ниёзова Ш.Х., Израильбекова К.Ш., Кобилов О.Р., Имамове О.А., Рафиев Д.А., Баленков О.Ю. Возможности современной таргетной терапии метастатического колоректального рака (обзор)

130 Kamyshov S.V., Niyozova Sh.Kh., Izrailbekova K.Sh., Kobilov O.R., Imamov O.A., Rafiev D.A., Balenkov O.Yu. Opportunities of modern targeted therapy for metastatic colorectal cancer (review)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

DERMATOVENEROLOGY

Мавлянова Ш.З., Извекова О.В., Хакимов Д.Р. Возрастные особенности клинико-иммунологической характеристики атопического дерматита

137 Mavlyanova Sh.Z., Izvekova O.V., Khakimov D.R. Age-related features of clinical and immunological characteristics of atopic dermatitis

УДК: 616-083.98:618.1-006.6

ОЦЕНКА ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА ГЕНА ФИБРИНОГЕНА У ЖЕНЩИН С ПОСЛЕРОДОВЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

Ашурова У.А.¹, Нажмутдинова Д.К.¹, Абдуллаева Л.М.¹, Азизова З.Ш.²

¹Ташкентская медицинская академия,

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Акушерлик қон кетишлари оналик ўлимига олиб келувчи асосий сабаблардан бири ҳисобланади, ҳар йили дунё бўйлаб ушбу асоратдан 127000 дан ортиқ аёллар, ёки йилига оналик ўлимларининг 24% вафот этади.

Тадқиқотнинг мақсади. Туғруқдан кейинги қон кетишлари бўлган аёлларда фибриноген генининг FGB -455G/A полиморф вариантини ўрганиши бўлган. Материал ва усуллар. Турлича оғирликдаги туғруқдан кейинги атоник қон кетиши диагнози қўйилган 101 аёл кўриқдан ўтказилди. Назорат гуруҳига кучли хроник соматик патологиясиз ва асоратсиз табиий туғруқлар ҳамда акушерлик патологияси тарихи бўлмаган 103 аёл киритилди. Периферик қонда фибриноген генининг FGB 455G/A полиморфизми молекуляр-генетик таҳлили ўтказилди.

Натижалар ва хулосалар. Фибриноген генининг -455G/A полиморфизми аёлларда туғруқдан кейинги қон кетишлари хавфини ошириши мумкинлиги аниқланди. AA генотиби ҳимоявий ҳисобланиб, у GG ёки GA генотипларига нисбатан туғруқдан кейинги ҚҚ ривожланиши хавфини ошириши мумкинлиги аниқланди.

Калит сўзлар: туғруқдан кейинги қон кетишлар, бачадон атонияси, FGB 455G/A полиморфизми, генетик мутациялар, фибриноген.

Акушерские кровотечения являются ведущей причиной материнской смертности, ежегодно в мире от этого осложнения умирают более 127000 женщин, или 24%, материнских смертей ежегодно [11]. Частота массивных акушерских кровотечений (с кровопотерей более 2000 мл) составляет 3–5% [2], жизнеугрожающих кровотечений – 0,1% [3] среди всех родов, необходимость гемотрансфузии возникает в 0,3–1% [12, 4]. Послеродовое кровотечение (ПКТ) – это потеря крови, которая происходит во время естественных родов или после оперативного родоразрешения, такого как кесарево сечение [8].

По данным последних лет, выявлены вероятные молекулярно-генетические маркеры, которые могут быть связаны с развитием ПРК [14,15]. Это гены, связанные с процессами фибринолиза, гены, участвующие в процессах ангиогенеза и репарации тканей, гены, регулирующие иммунный ответ и воспаление [17,18]. Изучение этих молекулярно-генетических маркеров может помочь идентифицировать пациен-

SUMMARY

Obstetric hemorrhage is the leading cause of maternal mortality, with more than 127,000 women, or 24%, of maternal deaths annually worldwide dying from this complication.

The aim of the study was to study the polymorphic variant of the fibrinogen gene FGB -455G/A in women with postpartum hemorrhage.

Material and methods. We examined 101 women who were diagnosed with postpartum atonic bleeding of varying severity. The control group included 103 women without severe chronic somatic pathology and with a history of natural childbirth without complications or obstetric pathology. A molecular genetic analysis of the polymorphism of the fibrinogen gene FGB 455G/A in peripheral blood was carried out.

Results and conclusions. It was found that the fibrinogen gene polymorphism -455G/A may be associated with an increased risk of postpartum hemorrhage in women. The AA genotype was found to be protective and may be associated with an increased risk of developing PPH compared with the GG or GA genotype.

Keywords: postpartum hemorrhage, uterine atony, FGB 455G/A polymorphism, genetic mutations, fibrinogen.

тов с повышенным риском ПРК и разработать персонализированные стратегии профилактики, лечения и ведения пациенток этой группы.

Целью исследования явилось изучение полиморфного варианта гена фибриногена FGB -455G/A у женщин с послеродовыми кровотечениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования был проведён осмотр 101 женщины, у которых диагностировано послеродовое атоническое кровотечение различной степени тяжести, включённых в основную группу. Установление диагноза атонического послеродового кровотечения осуществлялось в соответствии с критериями национального клинического протокола Республики Узбекистан «Профилактика и тактика ведения послеродовых акушерских кровотечений», утверждённым 1 марта 2021 года. В контрольную группу вошли 103 женщины без выраженной хронической соматической патологии и с анамнезом естественных родов без осложнений и акушерской патологии. Все участ-

ницы исследования принадлежали к узбекской национальности.

Каждой женщине были проведены клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включающие стандартные методы сбора анамнеза и физикального обследования.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе отдела молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии. Исследуемым материалом для изучения полиморфизма служила цельная венозная кровь. В молекулярно-генетическом анализе полиморфизма гена фибриногена FGB 455G/A использовались препараты геномной ДНК. Экстракция ДНК из периферической венозной крови осуществлялась с использованием набора «ДНК-Экстран-1» (производство компании «Синтол», Россия). Детекция полиморфизма выполнялась на приборах RT PCR Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия) с применением набора ООО «Литех» (Москва), согласно инструкциям производителей. Генотипирование полиморфизма FGB -455G/A проводили с использованием ПЦР-амплификации с прямым праймером 5'-GAACATTTTACCTTATGTGAATTAAGG-3' (forward primer) и обратным праймером 5'-GAAGCTCCAAGAAACCATCC-3' (reverse primer).

Статистический анализ данных проводился с использованием программного пакета «STATISTICA 10.0». Статистическая значимость различий между качественными характеристиками оценивалась с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверялось с помощью программы «GenePop» (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>) и оценивалось по критерию χ^2 .

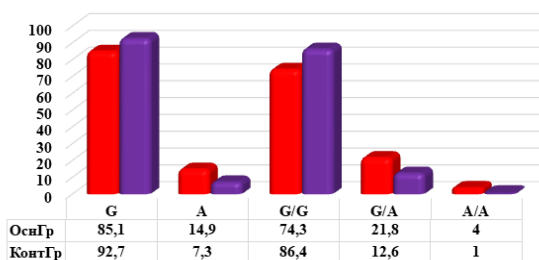
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе возрастного состава пациенток не было выявлено статистически значимых различий. В процессе изучения акушерских характеристик в ос-

новной группе, где у женщин последующим образом развилась послеродовая атония матки, наблюдалось преобладание повторнородящих (61,4%) по сравнению с первородящими (38,6%). Данное преобладание может быть обусловлено изменениями в рецепторном аппарате миометрия и сократительной функции мышечной ткани, происходящими с увеличением числа родов. У 27,7% женщин основной группы отмечалось осложненное течение беременности, что, согласно результатам, не оказывает существенного влияния на развитие послеродового кровотечения. Что касается временных рамок родоразрешения, то преждевременные роды в периоде с 29 по 36 неделю беременности были зафиксированы у 32,7% рожениц.

Фибриноген – гликопротеин с молекулярной массой около 340 кДа, состоит из неидентичных трех пар полипептидных цепей (α , β и γ) и кодируется своим геном, расположенным на длинном плече 4-й хромосомы (4q28). Замена – 455G/A 25 β -цепи фибриногена находится в 5'-промоторной области гена в-цепи фибриногена (FGB), связана с повышением экспрессии гена и увеличением уровня фибриногена в плазме крови, по разным источникам до 30 % [17].

Результаты генотипирования аллельных вариантов гена FGB у женщин основной группы, ассоциированным с ПРК, показали, что 85,1% женщин являлись носителями аллеля G, а 14,9% - аллеля A ($\chi^2=6,0$; $p=0,03$). Анализируя распределение генотипов данного полиморфизма было выявлено, что достоверно наибольший процент женщин данной группы были носителями гомозиготного генотипа GG – 74,3% (75) ($\chi^2=4,8$; $p=0,05$) и гетерозиготного GA – 21,8% (22), а женщин-носителей гомозиготного варианта AA было в количестве 4% (4). Следует отметить, что, несмотря на выявленный вклад генотипа AA в развитии ПРК имеет высокий относительный риск, данный показатель не достигал необходимой значимости ($\chi^2=1,9$; $p=0,20$; OR=4,2) (рис.1).



P	0,03	0,05	0,10	0,20
χ^2	6,0	4,8	3,0	1,9
OR	0,5	2,2	0,5	1,9
				4,2

Рис. 1. Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма -455G/A гена FGB в группах обследованных пациенток.

Протективный эффект в отношении заболевания проявлял генотип GG (OR=0,5) полиморфизма

-455G/A гена FGB. Однако носительство аллеля A (OR=2,2) и гомозиготного генотипа AA (OR=4,2) с

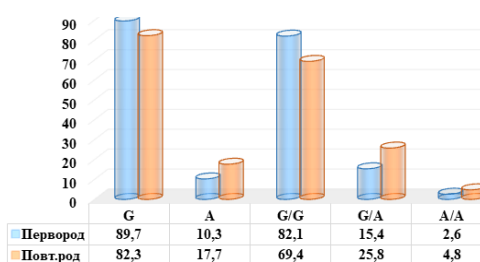
высоким уровнем относительного риска и гетерозиготного генотипа GA (OR=1.9) с относительно высоким уровнем риска говорит о явном предрасполагающем вкладе данного маркера в развитии ПРК.

Изучение генотипов и аллелей полиморфизма -455G/A гена FGB среди лиц контрольной группы установило, что частота встречаемости аллеля А составила 17,7%, тогда как частота данной аллели у женщин с первыми родами составила 11,3%, в то время как аллели G у женщин повторнородящих составила – 82,3%, а у первородящих женщин – 89,7% ($\chi^2=2,1$; $p=0,2$). Анализ распределения генотипов данного полиморфизма выявил, что наибольший процент первородящих женщин являлись носителями гомозиготного мутантного генотипа GG – 82,1% (32), тогда как в группе повторнородящих он встре-

чался у 69,4% (43) ($\chi^2=2,0$; $p=0,2$).

Также было установлено, что частота гетерозиготного генотипа GA преобладала в группе женщин повторнородящих -25,8% (16), у первородящих – 15,4% (6) ($\chi^2=1,5$; $p=0,3$), (рис.2).

Следует отметить, что наибольший процент женщин с гомозиготным генотипом AA, был зафиксирован в группе повторнородящих женщин– 4,8% (3), а у первородящих женщин – 2,6% (1) случаев соответственно ($\chi^2=0,3$; $p=0,60$). Следует отметить, что несмотря на выявленные различия в распределении аллельных вариантов и генотипов полиморфизма -455G/A гена FGB у женщин с повторными и первыми родами показатель достоверности изученного маркера, достигающего необходимой значимости не установлен.



P	0,20	0,20	0,30	0,60
χ^2	2,1	2,0	1,5	0,3
OR	1,9	0,5	2,0	0,5

Рис. 2. Сравнительные различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма -455G/A гена FGB у женщин с ПРК.

Носительство аллеля А и генотипа AA полиморфного участка -455G/A гена FGB предрасполагало к ПРК и имел показатель относительного риска 5,2, что говорит о его предрасполагающем вкладе при данной патологии, но согласно показателю критерия

достоверности по Пирсону он не был достаточно значимым. в то время как генотип GG (OR=0,4; $p=0,01$) проявлял протективные свойства в отношении развития заболевания.

Таблица 1

Сравнительные различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма -455G/A гена FGB у женщин со сроком гестации 29-36 недель и контрольной группы

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95%CI
	Группа срок гестации 29-36 недель		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
G	55	83,3	191	92,7	5,1	p = 0,03	0,4	0,17 - 0,88
A	11	16,7	15	7,3	5,1	p = 0,03	2,5	1,13 - 5,74
G/G	23	69,7	89	86,4	4,8	p = 0,05	0,4	0,15 - 0,9
G/A	9	27,3	13	12,6	4,0	p = 0,05	2,6	1,01 - 6,65
A/A	1	3,0	1	1,0	0,7	p = 0,40	3,2	0,22 - 45,41

Примечание: χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – критерий отражающий относительный риск развития ПРК

Проведено исследование по определению взаимосвязи между ПРК у женщин с различными сроками гестации и полиморфизма -455G/A гена FGB в данной выборке. Установлена высокая частота встречаемости аллеля G в группе со сроком гестации 37-42 недели -86,0%, против показателей женщин со сроком гестации 29-36 недель – 83,3% (OR= 0,8; $\chi^2=0,3$; $p=0,70$) с наименьшим показателем относительного

риска и для генотипа GG (OR= 0,7; $\chi^2=0,5$; $p=0,50$). В то же время, аллель А, с высоким уровнем относительного риска, но не высоким уровнем достоверности (OR=1,2; $\chi^2=0,3$; $p=0,70$) говорит о наличии явного предрасполагающего значения данного маркера. При анализе генотипов с участием маркерного аллеля А, в гетерозиготном состоянии GA (OR= 1,6; $\chi^2=0,9$; $p=0,40$), показатели были не достоверны, не-

смотря на высокие показатели относительного риска соответственно.

Таким образом, в результате проведения молекулярно-генетических исследований установлено, что полиморфизм гена фибриногена -455G/A может быть ассоциирован с увеличенным риском послеродовых кровотечений у женщин. Выявлено, что генотип AA является протективным и может быть связан с повышенным риском развития ПРК по сравнению с генотипом GG или GA. Для точного определения риска ПРК у женщин необходимо проведение дополнительных исследований, а также учет других факторов риска, таких как паритет родов, течение беременности и сроки гестации, а также наличие хронических заболеваний.

ВЫВОДЫ

Согласно результатам нашего исследования, выявлено значимое повышение относительного риска носительства аллеля A (OR=2,2) и генотипа AA (OR=4,2) в основной группе женщин с послеродовыми кровотечениями. Установлено, что согласно показателю критерия достоверности по Пирсону, прогностическими маркерами у женщин с послеродовыми кровотечениями являются генотипы GA и AA, тогда как генотип GG проявляет протективный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство. Под ред. ГМ Савельевой, ГТ Сухих, ВН Серова, ВЕ Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – С.1088.
2. Бочко АД, Данько АВ. Случай разрыва матки при беременности на фоне множественной гистопатии стенки матки. 73-я итоговая научная конференция студентов Ростовского государственного медицинского университета. – 2019. – С. 39-41.
3. Булатова ТА, Кулик МВ, Бочко ДИ, Уджмалжуридзе МС. Гемостаз при лечении гипотонических послеродовых кровотечений. Евразийское научное объединение. – 2019. – 12-2(58). – С.129-132.
4. Васильев АГ, Морозова КВ, Брус ТВ, Забежинский ММ, Кравцова АА, Балашов ЛД, Васильева АВ, Пюрвеев СС, Косова АН, Пахомова МА. Патологические особенности массивных кровотечений в гинекологической и акушерской практике. Российские биомедицинские исследования. – 2021. – 6(4). – С. 23-36.
5. Власова КС, Фомина ИВ. Особенности анамнеза течения беременности и родоразрешения у женщин с истинным приращением плаценты. Молодежный инновационный вестник. – 2018. – 7(1). – С.104.
6. Клинические рекомендации (протокол лечения)

Министерства здравоохранения Российской Федерации №01-02/366 от 24.05.2021 г. «Послеродовое кровотечение». Ссылка активна на 02.07.2022.

7. Мингалимов МА, Григорьева МА, Григорьева МА, Григорьева КН, Третьякова МВ, Элалами И, Султангаджиева ХГ, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Макацария АД. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания в перинатальной медицине. Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – 14(1). – С. 56-68.
8. Современные представления о патогенетических механизмах развития послеродового кровотечения Мочалова М. Н., Сидоркина А. Г., Ахметова Е. С., Мудров В. А. 2018;38(4): 215. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.556 Акушерство. 10-е издание. Под ред. ЭК Айламазяна. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2019. – С. 768.
9. A polymorphism (-455G>A) in the β -fibrinogen gene is associated with an increased risk of cerebral infarction in the Chinese population: A meta-analysis. / S. Y. Cheng, Y. D. Zhao, J. W. Zeng [et al.]. – DOI 10.1177/1470320314549222 // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2015. – Vol. 16, № 2. – P. 399-408.
10. Alalaf SK, Mansour TMM, Sileem SA, Shabila NP. Intrapartum ultrasound measurement of the lower uterine segment thickness in parturients with previous scar in labor: a cross-sectional study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2022;22(1):409. DOI:10.1186/s12884-022-04747-3.
11. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population / R. Bigdeli, M. R. Younesi, E. Panahnejad [et al.]. – DOI 10.1080/19396368.2018.1456576 // Syst Biol Reprod Med. – 2018. – Vol. 64, № 4. – P. 274-282.
12. Beta-Fibrinogen Gene -455 G/A Polymorphism in Korean Ischemic Stroke Patients / S. H. Lee, M. K. Kim, M. S. Park [et al.]. – DOI 10.3988/jcn.2008.4.1.17 // J Clin Neurol. – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 17-22.
13. Beta-fibrinogen gene promoter A-455 allele associated with poor long-term survival among 55–71 years old Caucasian women in Finnish stroke cohort / M. Martiskainen, N. Oksala, T. Pohjasvaara et al // BMC Neurology. – 2014. – 14:137
14. Edwards HM. Aetiology and treatment of severe postpartum haemorrhage. Danish Medical Journal. – 2018.– 65(3). – P.5444.
15. Fajar J. K. The β fibrinogen gene G-455A polymorphism in Asian subjects with coronary heart disease: A meta-analysis/ J.K. Fajar. – DOI 10.1016/j.ejmhg.2016.06.002 // Egyptian Journal of Medical Human Genetics. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 19-28.