

повредить эмаль и дентин. **Содержание фторидов** помогают укрепить эмаль и защищают от кариеса [4].

3. Все пасты различаются физико-химическими свойствами и составами. Одна паста имеет более низкий pH, она может быть более агрессивной к эмали. Обязательно учитывается абразивность. Пасты с низким RDA будут более безопасными для ежедневного использования, особенно у людей с чувствительными зубами. Содержание фторидов: Пасты с высоким содержанием фторидов будут более эффективны в профилактике кариеса. Антибактериальные свойства: Пасты с дополнительными антибактериальными компонентами могут быть предпочтительными для людей с предрасположенностью к заболеваниям десен. Чтобы понять, какая паста лучше, необходимо учитывать индивидуальные потребности пользователя (например, чувствительность зубов, предрасположенность к кариесу и т.д.). Также важно следить за рекомендациями стоматологов и учитывать клинические испытания.

4. С научными авторами я согласна с тем что, научные исследования подтверждают важность pH и абразивности в выборе зубной пасты. Эффективность фторидов в профилактике кариеса поддерживается множеством клинических данных.

5. Для дальнейшего изучения можно использовать дополнительные исследования по долгосрочному влиянию различных активных ингредиентов на здоровье десен и эмали, также исследования по взаимодействию различных ингредиентов в пастах и их комбинированному эффекту на здоровье полости рта. Еще требует изучения более глубокое понимание индивидуальных реакций на различные составы паст у разных групп населения (например, дети, пожилые люди). Эти аспекты могут помочь в дальнейшем улучшении формул зубных паст и их адаптации под индивидуальные потребности пользователей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Зубы человека // Клиника Nail-enko : [сайт]. – URL: <https://vasilenko.clinic/anatomiya-zubov-cheloveka/> (дата обращения: 10.03.2025). – Текст : электронный.
2. Гигиена полости рта // НКС Клиника : [сайт]. – URL: <https://fnkcfmba.ru/stomatologiya/ortodontiya/gigiena-polosti-rta/> (дата обращения: 10.03.2025). – Текст : электронный.
3. Состав зубных паст // LiveJournal : [сайт]. – URL: <https://kak-eto-sdelano.livejournal.com/138989.html> (дата обращения: 10.03.2025). – Текст : электронный.
4. Абразивность зубной пасты (RDA) // Стоматологическая клиника DoctorSten : [сайт]. – URL: <https://doctorslon.ru/company/articles/abrazivnost-zubnoy-pasty-chto-eto-i-kak-vybrat-podkhodyashchuyu/> (дата обращения: 10.03.2025). – Текст : электронный.
5. Биохимия твердых тканей полости рта в норме и при патологии : учебное пособие для студентов медицинских вузов // РНИМУ им. Н.И. Пирогова : [сайт]. – Москва, 2019. – URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/bmb/mp_mikaelyan.pdf (дата обращения: 10.03.2025). – Текст : электронный.

Сведения об авторах

*М.С.Цепелева- ученик

В.А.Щербакова- учитель

Information about the authors

*M.S.Tsepeleva- Student

V.A.Shcherbakova- Teacher

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

tsepelevamm3507@gmail.com

УДК: 577.124.8:575.174.015.3

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ВРТ)

Екатерина Юрьевна Черешнева¹, Анна Андреевна Шабалина², Наталья Борисовна Третьякова³

¹²Специализированный учебно-научный центр федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

³Федеральное государственное бюджетное учреждение "Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества" Министерства Здравоохранения Российской Федерации
Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Вспомогательные репродуктивные технологии все чаще и чаще необходимы в применении, они стали неотъемлемой частью медицины. Одним из часто встречаемым осложнением индуцированной беременности является гестационный сахарный диабет. **Цель исследования.** Выявить возможные ассоциации полиморфизмов генов углеводного обмена с формированием гестационного сахарного диабета у пациенток после ВРТ. **Материалы и методы.** Генотипирование образцов проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в «режиме реального времени» со снятием кривых плавления продуктов амплификации. Анализ результатов ПЦР проводили в автоматическом режиме программного обеспечения детектирующего амплификатора ДТ-96. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ (Statistica 13.0, Biostat 3.03, Statgraphics 2.1). В исследовании участвовали 50 образцов ДНК пациенток с ГСД, 30 образцов без ГСД. **Результаты.** Проведен сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов: PPARG (P12A C>G) и TCF7L2 (IVS3 C>T) у женщин основной группы и группы сравнения по трем моделям таблиц: общая, мультипликативная и доминантная таблицы. **Выводы.** Исследование подтвердило наличие возможных генетических ассоциаций между полиморфизмами генов PPARG и TCF7L2 и риском развития ГСД у женщин после ВРТ. Наличие в генотипе хотя бы одной вариантной аллели G гена PPARG или T гена TCF7L2 ассоциировано с повышенным риском развития ГСД, тогда как аллели C гена PPARG и C гена TCF7L2 оказывают протективное действие (снижение вероятности возникновения патологии). **Ключевые слова:** ВРТ, ГСД, гены, полиморфизмы, аллели.

MOLECULAR GENETIC PREDICTORS OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS FORMATION IN PATIENTS AFTER ART (ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES)

¹EKATERINA Y. CHERYSHNEVA, ²ANNA A. SHABALINA, ³NATALIA B. TRETYAKOVA

¹²Specialized Training and Research Center of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin"

³Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute for Maternal and Infant Health Protection", Ministry of Health of the Russian Federation

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Assisted reproductive technologies are increasingly necessary in application, they have become an integral part of medicine. One of the frequent complications of induced pregnancy is gestational diabetes mellitus. **The aim of the study.** Identify possible associations of polymorphisms of carbohydrate metabolism genes with the formation of gestational diabetes mellitus in patients after ART. **Materials and methods.** Genotyping of samples was performed by allele-specific polymerase chain reaction (PCR) in "real time" with melting curves of amplification products. PCR results were analyzed in the automatic mode of the software of the detecting amplifier DT-96. Statistical processing of the study results was performed using programs (Statistica 13.0, Biostat 3.03, Statgraphics 2.1). The study included 50 DNA samples from patients with GSD and 30 samples from patients without GDM. **Results.** The distribution of alleles and genotypes for polymorphic variants of PPARG (P12A C>G) and TCF7L2 (IVS3 C>T) genes in women of the main group and the comparison group was analyzed using three table models: general, multiplicative and dominant tables. Discussion. Polymorphisms of PPARG and TCF7L2 genes may be associated with susceptibility to gestational diabetes mellitus (GDM), with variant G alleles of the PPARG gene and T alleles of the TCF7L2 gene (IVS3) being associated with increased risk, whereas wild-type C alleles of these genes may have a protective effect. **Conclusions.** The study confirmed the possible genetic associations between PPARG and TCF7L2 gene polymorphisms and the risk of developing GDM in women after ART. The presence of at least one variant allele of the G allele of the PPARG gene or the T allele of the TCF7L2 gene in the genotype is associated with an increased risk of developing GDM, whereas the C alleles of the PPARG gene and the C allele of the TCF7L2 gene have a protective effect (reducing the probability of pathology). **Keywords:** ART, GDM, genes, polymorphisms, alleles.

ВВЕДЕНИЕ

ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии) все чаще и чаще необходимы в применении, они стали неотъемлемой частью медицины и помощником в случаи бесплодия у родителей. Рост акушерских осложнений у женщин растет после применения ВРТ, чаще

экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1]. Одним из часто встречаемым осложнением индуцированной беременности является ГСД (гестационный сахарный диабет). ГСД – полигенное многофакторное заболевание, обусловленное особенностями генотипа и влиянием факторов внешней среды [2]. Существует список генов-кандидатов, полиморфные локусы которых ассоциированы с сахарным диабетом второго типа и ГСД в силу схожести их патогенетических механизмов, однако данные литературы об ассоциации генов углеводного обмена с ГСД весьма неоднозначны, поэтому тема не теряет актуальности [3].

Цель исследования – выявить возможные ассоциации полиморфизмов генов углеводного обмена с формированием гестационного сахарного диабета у пациенток после ВРТ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе лаборатории генетики НИИ ОММ в феврале 2025 года. ДНК выделяли сотрудники лаборатории генетики в стерильных условиях в ламинарном шкафу биологической защиты 2-3 класса, из 0,5 мл венозной крови, взятой в пробирку с ЭДТА в качестве антикоагулянта. ДНК выделяли с помощью реагентов «Проба - РАПИД-Генетика» (ООО «НПО ДНК-Технология»). В исследование брали не менее 1,0 нг геномной ДНК на реакцию. На первом этапе маркировались пробирки объемом 1,5 мл для каждого исследуемого образца и для отрицательного контрольного образца. Затем в каждую промаркированную пробирку вносилось 600 мкл лизирующего раствора и 100 мкл образца крови. В отрицательную контрольную пробирку добавляли 100 мкл стерильного физиологического раствора. Крышки пробирок плотно закрывали и встряхивали на вортексе 3-5 с. Затем проводили центрифугирование пробирок 1 мин при скорости 16000 оборотов. После центрифугирования осторожно, не задевая осадка, удалялась надосадочная жидкость отдельным наконечником для каждой пробирки. Для генотипирования использовали комплект реагентов ООО «ТестГен».

Генотипирование образцов по аллельным вариантам «PPARG P12A C>G, TCF7L2 IVS3 C>T» проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в «режиме реального времени» со снятием кривых плавления продуктов амплификации [4]. Для этого, к осадку в каждую пробирку добавлялось 300 мкл реактива «ПРОБА РАПИД» и пробирки снова встряхивались на вортексе 3-5 с. Затем пробирки ставились в термостат при температуре 98 градусов на 10 минут. После термостатирования пробирки вновь центрифугировали при 16000 об в течении 3 минут. Надосадочная жидкость содержит выделенную ДНК и готова для внесения в реакционную смесь для ПЦР-амплификации

На следующем этапе готовили смесь для ПЦР – амплификации в отдельном стерильном ПЦР-боксе. Для приготовления реакционной смеси использовали наборы реагентов для генотипирования полиморфных маркеров методом ПЦР-РВ «PPARG P12A C>G, TCF7L2 IVS3 C>T» (Тест-Ген). В каждую маркированную пробирку вносили 6 мкл деионизированной воды, 8 мкл смеси для ПЦР «PPARG P12A C>G, или TCF7L2 IVS3 C>T», 4 мкл Tag-полимеразы и 3 мкл исследуемого образца ДНК. Каждый ингредиент добавлялся отдельным стерильным наконечником. Каждый образец встряхивался и осаждался на микроцентрифуге-вортексе.

В детектирующем приборе (ДТ-96) создавалась программа амплификации, созданная для комплекта, и ставилась ПЦР в режиме реального времени. Через 1,5 часа проводился анализ кривых плавления и оценивались генотипы по исследуемым полиморфным маркерам. Анализ результатов ПЦР проводили в автоматическом режиме программного обеспечения детектирующего амплификатора ДТ-96 (НПО «ДНК-Технология», Россия). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.0, Biostat 3.03, Statgraphics 2.1

Различия между непараметрическими переменными проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона (Person). Относительный риск оценивали по показателю отношения шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом (95% CL). Нулевая гипотеза отвергалась

при $p > 0,05$. Тест на соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга в обеих выборках проводили с помощью критерия χ^2 с использованием программы Hardy-Weinberg equilibrium [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью выявления генетической предрасположенности к развитию Гестационного сахарного диабета, проведен сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов: PPARG (P12A C>G) и TCF7L2 (IVS3 C>T) у женщин основной группы и группы сравнения. Для выявления ассоциации вариантных аллелей и генотипов по исследуемым локусам генов инсулинорезистентности использовались общая, мультипликативная и доминантная модели.

Таблица 1.

Распределение частот генотипов полиморфных вариантов генов PPARG и TCF7L2 в основной группе и группе сравнения (общая модель).

Генотипы	Основная группа	Группа сравнения	χ^2	P	OR	
	n = 50	n = 30			знач.	95% CI
PPARG CC	0.240	0.667	14.22	0.0008*	0.25	0.42 – 0.06
PPARG CG	0.300	0.133			2.79	1.62 – 4.78
PPARG GG	0.460	0.200			3.41	1.78 – 6.51
TCF7L2 (IVS3) CC	0.200	0.500	8,22	0.0164	0.25	0.65 – 0.10
TCF7L2 (IVS3) CT	0.400	0.300			1.56	1.14 – 2.11
TCF7L2 (IVS3) TT	0.400	0.200			2.67	1.35 – 5.27

Примечание: * различия достоверны, $p < 0,05$

Анализ распределения частот генотипов по полиморфным локусам генов PPARG и TCF7L2 в основной группе и группе сравнения показал, что в группе женщин с ГСД чаще регистрируется генотипы, содержащие вариантный аллель G гена PPARG в гомо или гетерозиготном состоянии. В группе сравнения, наоборот, чаще встречались генотипы CC гена PPARG (Таблица 1). Распределение генотипов по полиморфному локусу гена TCF7L2 не показало достоверных различий между группами (Таблица 1).

Таблица 2.

Распределение частот аллелей полиморфных вариантов генов PPARG и TCF7L2 в основной группе и группе сравнения (Мультипликативная модель).

Аллели	Основная группа	Группа сравнения	χ^2	P	OR	
	n = 50	n = 30			знач.	95% CI
PPARG C	0.390	0.733	17.71	0.0000*	0.23	0.46 – 0.12
PPARG G	0.610	0.267			4.30	2.17 – 8.53
TCF7L2 (IVS3) C	0.400	0.650	9.38	0.0022*	0.36	0.70 – 0.19
TCF7L2 (IVS3) T	0.600	0.350			2.79	1.44 – 5.39

Примечание: * различия достоверны, $p < 0,05$

Анализ распределения аллелей полиморфных локусов генов PPARG и TCF7L2 в основной группе и группе сравнения (Таблица 2) показал, что в группе женщин с гестационным диабетом чаще в генотипах встречаются вариантные аллели PPARG G и TCF7L2 (IVS3) T, а в группе сравнения распространены «дикие» типы аллелей: PPARG C и TCF7L2 (IVS3) C.

Таблица 3.

Распределение частот аллелей полиморфных вариантов генов PPARG и TCF7L2 в основной группе и группе сравнения (Доминантная модель).

Аллели	Основная группа	Группа сравнения	χ^2	P	OR	
	n = 50	n = 30			знач.	95% CI
PPARG CC	0.240	0.667	14.22	0.0002*	0.16	0.42 – 0.06
PPARG CG+GG	0.760	0.333			6.33	2.39 – 16.78
TCF7L2 (IVS3) CC	0.200	0.500	7.85	0.0051*	0.25	0.67 – 0.09
TCF7L2 (IVS3) CT+TT	0.800	0.500			4.00	1.49 – 10.71

Примечание: * различия достоверны, $p < 0,05$

Для оценки роли генотипа на формирование признака в расчетах была использована доминантная модель (Таблица 3), согласно которой присутствие в генотипе хотя бы одной вариантной аллели G гена PPARG и T гена TCF7L2 (IVS3) увеличивает шанс развития гестационного сахарного диабета, аллели C гена PPARG и C гена TCF7L2 (IVS3), наоборот, оказывают протективный эффект и снижают шанс развития данной патологии.

Установив ассоциации аллелей и генотипов полиморфных локусов генов PPARG P12A C>G и TCF7L2 IVS3 C>T, мы разработали правило прогноза риска развития гестационного сахарного диабета у женщин после ВРТ:

$$X = (A \times 0,04) + (B \times 0,045) + C + D - 1,79$$

Где: A – возраст пациентки, лет; B – индекс массы тела, кг/м²; C – наличие мутации в гене PPARG P12A C>G, 0-генотип GG, 1-генотип CC/CG; D – наличие мутации в гене TCF7L2 IVS3 C>T, 0-генотип CC, 1-генотип CT/TT.

Если $X > 1$ – риск есть.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полиморфизм гена PPARG может быть ассоциирован с повышенным риском развития гестационного сахарного диабета (ГСД), так как вариантный аллель G чаще встречается у женщин с данным заболеванием [5]. Полученные результаты похожи на исследование, которое представлено в журнале Scientific Reports, которое показало, что аллель Ala связан с увеличенным риском развития ГСД [6]. Но данное исследование проводилось на выборке азиатской выборке, что может объяснить различия между результатами, а наши результаты получены без учета этнического фактора. Полиморфизм гена TCF7L2, по данным таблицы 1, не оказывает значимого влияния на риск развития ГСД, потому что его распределение не показало достоверных различий между основной группой и группой сравнения. Наши результаты не совпадают с исследованием в Китае, которые показали, что генотип CC снижает риск заболевания ГСД [7]. По таблице 2, мы видим, что носительство вариантных аллелей G гена PPARG и T гена TCF7L2 (IVS3) может быть связано с повышенным риском ГСД. Дикие аллели PPARG C и TCF7L2 (IVS3) C, чаще встречающиеся в группе сравнения, возможно, что не связаны с развитием заболевания или даже обладают протективным. Таким образом, по данным таблицы 3, полиморфные варианты генов PPARG и TCF7L2 могут играть значимую роль в предрасположенности к ГСД. В результате чего, данные исследования подтверждают потенциальную роль полиморфизмов генов PPARG и TCF7L2 в предрасположенностях к ГСД, которые совпадают с рядом других исследований, но требующие дальнейшей детализации и верификации на крупных выборках с учетом этнической специфики и других факторов риска. Ограничения исследования включают: малый объем выборки, ограниченное количество изученных генетических маркеров, отсутствие учета других (возраст, ИМТ, семейный анамнез и др.). Преимуществами исследования являются комплексный анализ сочетания полиморфизмов и попытка выявления их комбинированного вклада в риск ГСД. Результаты данного исследования могут служить основой для дальнейших научных работ, а также быть

полезными при разработке персонализированных подходов к мониторингу и профилактике метаболических нарушений у беременных женщин.

ВЫВОДЫ

1. Исследование выявило возможные ассоциации полиморфизмов генов углеводного обмена PPARG и TCF7L2 с риском развития гестационного сахарного диабета (ГСД) у женщин после ВРТ.

2. Носительство вариантных аллелей G гена PPARG и T гена TCF7L2 (IVS3) связано с повышенной вероятностью развития ГСД, тогда как дикие аллели C этих генов могут обладать протективным эффектом.

3. Разработано правило прогноза риска формирования ГСД, что подтверждает значимость генетических факторов в предрасположенности к данному заболеванию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Беременность после экстракорпорального оплодотворения: акушерские и перинатальные риски / М.Б. Игитова, А.Б. Казанина, Т.М. Черкасова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 7. – С. 58-64.
2. Молекулярно-генетические предикторы перинатальных осложнений гестационного сахарного диабета у беременных женщин после вспомогательных репродуктивных технологий / О.А. Мелкоерова, А.В. Мурзин, Т.Б. Третьякова, Е.Г. Дерябина // РМЖ «Мать и дитя». – 2024. – Т. 7, № 1. – С. 4-11.
3. Генетические предикторы перинатальных осложнений гестационного сахарного диабета у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий / О.А. Мелкозерова, А.В. Мурзин, Т.Б. Третьякова, Е.Г. Дерябина // РМЖ «Мать и дитя». – 2024. – № 1. – С. 4-11.
4. Анализ межгенных взаимодействий в формировании наследственной предрасположенности к синдрому задержки роста плода / Т.Б. Третьякова, Н.С. Демченко, Н.В. Путилова, С.А. Ажибеков // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 122-128.
5. Полиморфизмы генов PPARG и SIRT1, но не полиморфизмы ACE и PPARGC1A, являются факторами риска развития гестационного диабета в российской популяции / О.П. Дмитренко, Н.С. Карпова, М.К. Нурбеков // J Genet Genomic Sci. – 2022. – Т. 7. – С. 035.
6. PPARG Pro12Ala polymorphism and susceptibility to gestational diabetes mellitus: a meta-analysis / Q. Huang, X. Ma, D. Zhang [et al.] // Scientific Reports: [сайт]. – 2016. – Vol. 6, № 30539. – URL: <https://www.nature.com/articles/srep30539>? (дата обращения: 02.04.2025). – Текст : электронный.
7. Гестационный сахарный диабет — генетические аспекты / Н.В. Башмакова, Т.Б. Третьякова, О.Б. Фролухина, Е.Г. Дерябина // Проблемы репродукции : [сайт]. – 2019. – Т. 25, № 6. – С. 22-28. – URL: <https://doi.org/10.17116/repro20192506122> (дата обращения: 25.03.2025). – Текст : электронный.

Сведения об авторах

Е. Ю. Черешнева* – учащийся

А. А. Шабалина – учитель химии и биологии

Т. Б. Третьякова – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией генетики

Information about the authors

E. Y. Chereshneva* – student

A.A. Shabalina – chemistry and biology teacher

N. B. Tretyakova – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Genetics Laboratory

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

19002120799@mail.ru

УДК: 616.37-002

ИНФОРМАЦИОННАЯ КАРТА КТ-ВИЗУАЛИЗИРУЕМЫХ ПАТОЛОГИЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Черкасов Максим Сергеевич, Жилияков Андрей Викторович

ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Панкреонекроз — серьёзная патология поджелудочной железы, требующая точной диагностики, для которой наиболее часто используется компьютерная томография (КТ). Обычно заключения КТ применяются лишь как источник статистической и демографической информации или основа для создания порядковых шкал. Однако мы решили использовать эти заключения в качестве источника дополнительной информации для контент-анализа, путем структурирования данных и выявления скрытых закономерностей сочетания патологических изменений. **Цель исследования.** Оценить возможность применения MAXQDA 20 для контент-анализа описаний КТ брюшной полости при панкреонекрозе для систематизации и визуализации данных по анатомическим структурам и органам. **Материалы и методы.** Тексты сегментировались и кодировались по