

---

---

## Вопросы общей патологии

---

---

УДК 618.3-06-009.24-07:575

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

И. Н. Фетисова<sup>1,2\*</sup>, доктор медицинских наук,  
И. А. Панова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
Е. А. Рокотянская<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
С. Ю. Ратникова<sup>1</sup>, кандидат биологических наук,  
Е. В. Смирнова<sup>1</sup>,  
Н. С. Фетисов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

**РЕЗЮМЕ** Проведено исследование полиморфизма генов, контролирующих уровень артериального давления, у 50 женщин с преэклампсией и 49 женщин с физиологическим течением беременности в популяции Ивановской области. Установлена ассоциация между повышенным риском развития преэклампсии и присутствием в генотипе женщины низкофункциональных аллелей в генах рецепторов 1-го и 2-го типов для ангиотензина II (AGTR1 и AGTR2) и эндотелиальной синтазы окиси азота (NOS3).

**Ключевые слова:** преэклампсия, полиморфизм генов, артериальная гипертензия.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): ivgenlab@gmail.com

Преэклампсия – одно из самых тяжелых осложнений в акушерстве, определяющее высокие показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [4]. Существует множество гипотез возникновения данного осложнения беременности, среди которых наиболее актуальной представляется теория, рассматривающая преэклампсию как мультифакториальное заболевание, в развитии которого участвует множество генетических и средовых факторов [1–10]. Возможность выявления наследственных факторов риска до беременности позволит своевременно оценить вероятность развития преэклампсии и назначить профилактическое лечение.

К настоящему времени установлено, что с преэклампсией ассоциировано более 100 полиморф-

ных вариантов генов<sup>1</sup>, в частности генов метаболизма, главного комплекса гистосовместимости, липидного обмена, цитокинов и ростовых факторов, системы гемостаза, регуляции функции эндотелия, сосудистой системы и др. Однако различия в методике определения степени тяжести преэклампсии у больных, этнической принадлежности обследованных, совокупности проанализированных аллельных вариантов в разных выборках определяют неоднозначность результатов, полученных разными авторами [1–10].

Цель настоящего исследования – изучить полиморфизм генов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии, у женщин с преэклампсией.

<sup>1</sup> HuGENet.org.

---

I. N. Fetisova, I. A. Panova, E. A. Rokotyanskaya, S. Yu. Ratnikova, E. V. Smirnova, N. S. Fetisov

#### THE GENETIC FACTORS WHICH EXERT INFLUENCE ON PREECLAMPSIA DEVELOPMENT

**ABSTRACT** The gene polymorphism which control the level of blood pressure was studied in 50 women with preeclampsia and in 49 women with physiological pregnancy in the population of the Ivanovo region. The presence of low-functional alleles in the receptor genes of 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> types for angiotensin II (AGTR1 and AGTR2) and nitrogen oxide endothelial synthase (NOS3) was associated with the increased risk for the preeclampsia development.

**Key words:** preeclampsia, gene polymorphism, arterial hypertension.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В условиях акушерской клиники ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России обследовано 99 беременных женщин на сроке от 20 до 36 недель гестации. Основную группу составили 50 пациенток с преэклампсией различной степени тяжести. Преэклампсия диагностировалась согласно клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» [11]. Контрольную группу составили 49 женщин с неосложненным течением беременности. Группа характеризовалась отсутствием гипертензивных расстройств и протеинурии на всех этапах гестации. Все обследованные являлись жительницами Ивановской области и были русскими по этнической принадлежности. Спектр изученных полиморфизмов представлен в таблице 1.

Выделение тотальной геномной ДНК из 100 мкл цельной венозной крови проводили сорбентным методом с использованием набора «Проба-ГС-Генетика» («ДНК-технология», Россия); однонуклеотидные полиморфизмы обнаруживали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием набора «Кардиогенетика. Гипертония» («ДНК-технология», Россия).

Статистический анализ выполняли с помощью программы StatSoft Statistica 6.0. Для сравнения показателей использовали критерий  $\chi^2$ . Рассчитывали показатель отношения шансов (OR), приводя 95%-ный доверительный интервал (95% CI). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, социальной характеристи-

ке и акушерско-гинекологическому анамнезу ( $p > 0,05$ ). Средний возраст женщин с преэклампсией составил  $28,4 \pm 0,7$  года, в контрольной группе –  $29,8 \pm 0,7$  года. Умеренная преэклампсия диагностирована в 68% случаев, тяжелая – в 32%. Большинство обследованных были служащими, находились в официальном браке, имели среднее образование, состояли на учете в женской консультации с 12 недель беременности. При оценке репродуктивной функции выявлено, что большинство женщин обеих групп были первородящими ( $p > 0,05$ ). Одинаково часто встречались воспалительные процессы органов малого таза ( $p > 0,05$ ). Женщины основной группы по сравнению с контрольной чаще страдали ожирением ( $p = 0,01$ ) и хроническим пиелонефритом ( $p = 0,05$ ). Указания в семейном анамнезе на наличие гипертонической болезни и сердечно-сосудистых заболеваний у родственников I–II степеней родства, а также гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях чаще имелись у женщин с преэклампсией по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,001$  в обоих случаях).

Выявлено, что у женщин с преэклампсией частота низкофункциональных вариантов в генах, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии (гены рецепторов 1-го и 2-го типов для ангиотензина II и синтазы окиси азота), статистически значимо превышала таковую у женщин с физиологическим течением беременности (табл. 2).

Известно, что гормон ангиотензин II вызывает сужение сосудов и является основным регулятором синтеза альдостерона. Конечным результатом такого действия является увеличение объема циркулирующей крови и повышение системного артериального давления. Ангиотензин II взаимодействует с двумя клеточными рецепторами ангиотензина 1-го и 2-го типов, кодируемых, соответственно, генами AGTR1 и AGTR2. Замена аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1166 в регуляторной области гена AGTR1 приводит

Таблица 1. Полиморфизмы изученных генов, предположительно ассоциированных с преэклампсией

Ген	Локализация гена	Полиморфизм
<i>ADD1</i> ( $\alpha$ -аддуктин)	4p16.3	G1378T
<i>AGT</i> (ангиотензиноген)	1q42-q43	T704C
<i>AGT</i> (ангиотензиноген)	1q42-q43	C521T
<i>AGTR1</i> (рецептор ангиотензина II тип 1)	3q21-q25	A1166C
<i>AGTR2</i> (рецептор ангиотензина II тип 2)	Xq23	G1675A
<i>CYP11B2</i> (альдостеронсинтаза)	8q21	-344T/C
<i>GNB3</i> (бета-3 субъединица G-белка) – гуанин-связывающий белок	–	C825T
<i>NOS3</i> (эндотелиальная синтаза оксида азота)	7q36 NOS3	-786T/C

**Таблица 2.** Генные и генотипические частоты полиморфизмов AGTR1 A1166>C, AGTR2 G1675A, NOS3 -786T/C у женщин с преэклампсией и женщин с физиологическим течением беременности

Аллель / Генотип	Контроль			Женщины с преэклампсией			P	OR CI-95% (OR min – max)
	n	N	%	n	N	%		
<i>AGTR1 A1166 C</i>								
A	50	56	89,29	35	54	64,81	0,003	0,234 (0,093–0,593)
C	6	56	10,71	19	54	35,19	0,003	4,268 (1,686–10,805)
AA	22	28	78,57	10	27	37,04	0,003	0,173 (0,058–0,521)
AC	6	28	21,43	15	27	55,56	0,009	4,292 (1,434–12,849)
CC	0	28	0,00	2	27	7,41	–	5,588 (0,561–55,67)
<i>AGTR2 G1675A</i>								
G	35	52	67,31	15	58	25,86	0,001	0,176 (0,08–0,384)
A	17	52	32,69	43	58	74,14	0,001	5,693 (2,604–12,446)
GG	14	26	53,85	2	29	6,90	0,001	0,078 (0,021–0,289)
GA	7	26	26,92	11	29	37,93	–	1,616 (0,547–4,775)
AA	5	26	19,23	16	29	55,17	0,006	4,778 (1,56–14,63)
<i>NOS3 -786T/C</i>								
T	70	98	71,43	59	100	59,00	–	0,58 (0,324–1,038)
C	28	98	28,57	41	100	41,00	–	1,725 (0,964–3,089)
TT	27	49	55,10	16	50	32,00	0,02	0,391 (0,177–0,865)
TC	16	49	32,65	27	50	54,00	0,032	2,376 (1,076–5,244)
CC	6	49	12,24	7	50	14,00	–	1,154 (0,39–3,415)

Примечание. n – число аллелей, N – общее число аллелей.

к усилению его экспрессии. Механизм усиления обусловлен следующим. В ходе синтеза белка рецептора с некодирующими участками мРНК, транслированной с аллели AGTR1 1166A, по принципу комплементарности взаимодействуют микроРНК miR155, что тормозит процесс трансляции и способствует снижению синтеза белка. С полиморфной аллелью AGTR1 1166C микроРНК связываться не могут, в результате чего увеличивается синтез белкового продукта и изменяется функциональная активность рецепторов [10].

Сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II, опосредованные AT2-рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным AT1-рецепторами, то есть взаимодействие ангиотензина II с рецепторами 2-го типа обуславливает снижение артериального давления. Увеличение количества рецепторов ангиотензина II 2-го типа на поверхности клетки определяется аллелью AGTR2 1675G, поскольку она ассоциирована с активацией транскрипции гена. При нуклеотидной замене G1675A в регуляторной области гена негативно меняется характер регуляции экспрессии гена. В результате у носителей данного низкофункционального полиморфизма наблюдается

снижение количества рецепторов 2-го типа и частичная потеря ими функции (участие в продукции NO, дилатация сосудов), что и способствует увеличению риска развития артериальной гипертензии. В настоящем исследовании обращает на себя внимание более высокая частота гомозиготного носительства данного низкофункционального полиморфизма у женщин с преэклампсией по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности. Учитывая тот факт, что ген AGTR2 локализован в X-хромосоме, фенотипическое проявление гетерозиготного носительства аллели 1675A может быть сглажено вследствие явления аллельного исключения при инактивации в клетке одной из половых хромосом. У гомозигот фенотипический эффект не нивелируется данным явлением, что, вероятно, и определяет большую частоту генотипа AGTR2 1675A/A в группе женщин с осложненным течением беременности.

В патогенезе преэклампсии большое значение имеет эндотелиальная дисфункция [9], которая проявляется увеличением «чувствительности» сосудистой стенки к прессорным влияниям медиаторов с одновременным уменьшением продук-

ции вазодилататоров, таких как оксид азота (NO). Оксид азота является основным эндотелиальным фактором релаксации, участвующим в поддержании тонуса сосудистой стенки, тромбогенезе. В синтезе NO в эндотелии и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления участвует конституциональная эндотелиальная NO-синтаза 3-го типа (NOS3, синоним eNOS) [8].

В настоящее время наиболее активно изучаются 3 аллельных варианта гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3): 4a/4b в 5 интроне, структурная замена 894G>T в 7 экзоне и полиморфизм промоторной области гена – 786T>C. Указанные полиморфизмы являются низкофункциональными, то есть при наличии их в генотипе снижается экспрессия гена NOS3. Уменьшенная продукция эндотелиальной NO-синтазы в свою очередь обуславливает снижение концентрации окиси азота в кровяном русле, вследствие чего понижается вазодилатация, что может быть важным механизмом развития артериальной гипертензии. В литературе имеются данные об ассоциации низкофункциональных вариантов гена эндотелиальной NO-синтазы с различной акушерской патологией, в основе которой лежат изменения

сосудистого тонуса (гестоз, плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода) [3, 6]. Согласно результатам настоящего исследования, у женщин с преэклампсией отмечается повышенная частота встречаемости аллели -786C в гене NOS3 (см. табл. 2). Наши данные согласуются с результатами ряда авторов, полученными для разных популяций и разных этнических групп, где установлена ассоциация низкофункциональных аллелей гена NOS3 с формированием дисфункции эндотелия у пациенток с артериальной гипертензией [1, 5, 7].

## ВЫВОДЫ

Наличие полиморфизмов генов-регуляторов сосудистого тонуса (ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной синтазы оксида азота), предрасполагающих к гипертензионным осложнениям, существенно повышает риск развития преэклампсии. Выявленные в настоящем исследовании ассоциации могут быть использованы в качестве генетических маркеров предрасположенности к формированию преэклампсии, что позволит своевременно сформировать группу риска и скорректировать лечебно-профилактические мероприятия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ворожищева, А. Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.02.07 / Ворожищева Анна Юрьевна. – Томск, 2014. – 24 с.
2. Лоскутова, Т. А. Определение генных полиморфизмов для оценки риска и профилактики развития преэклампсии у беременных [Электронный ресурс] / Т. А. Лоскутова // Вопросы современной медицины : матер. междунар. заоч. науч.-практ. конф. (11 февраля 2013). – Режим доступа: <http://sibac.info/index.php/2009-07-01-10-21-16/6516-2013-02-18-09-22-51> (дата обращения: 28.10.2015).
3. Мозговая, Е. В. Исследование генетической предрасположенности к гестозу: полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия / Е. В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. LII, № 2. – С. 25–34.
4. Преэклампсия : руководство / под ред. Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. – М. : ГЕОТАР-медиа, 2010. – 576 с.
5. Радьков, О. В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза, клиники, профилактики и лечения артериальной гипертензии у беременных : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 : 14.03.03 / Радьков Олег Валентинович. – М., 2012. – 48 с.
6. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложнённым протеканием беременности /
7. М. Г. Спиридонова [и др.] // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6, № 7. – С. 38–42.
7. Халфорд-Князева И.П. Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 : 03.01.04 / Халфорд-Князева Инесса Павловна. – М., 2013. – 16 с.
8. Arngrimsson, R. Evidence for a familial pregnancy-induced hypertension locus in the eNOS-gene region / R. Arngrimsson, C. Hayward, S. Nadaud // Am. J. Hum. Genet. – 1997. – Vol. 61. – P. 354–362.
9. Abnormal endothelium-dependent microvascular reactivity in recently preeclamptic women / J. Blaauw [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 105 (3). – P. 626–632.
10. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3-prime untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes / P. Sethupathy [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 81. – P. 405–413.
11. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия [Электронный ресурс] : клинические рекомендации / Г. Т. Сухих [и др.] ; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова [и др.]. – М., 2013. – Доступ из Электронного фонда правовой и нормативно-технической документации.