



РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ-РЕГУЛЯТОРОВ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

А.В. Ганеева ✉, Р.И. Габидуллина, П.Л. Капелюшник, Д.Д. Дмитриева

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

Резюме	<p>Цель обзора: проанализировать представленные в научных публикациях сведения о роли полиморфных вариантов генов, ответственных за регуляцию артериального давления (АД), в патогенезе преэклампсии (ПЭ).</p> <p>Основные положения. Полногеномный поиск ассоциаций, проведенный в отношении ПЭ, подтверждает многофакторную природу ее патогенеза и демонстрирует ряд генов-регуляторов АД, полиморфные варианты которых ассоциированы с ее развитием. Проведенный обзор литературы показал, что ПЭ и заболевания сердечно-сосудистой системы имеют схожие механизмы наследования.</p> <p>Заключение. Использование молекулярно-генетических маркеров ПЭ открывает новые возможности для персонифицированного прогнозирования данного осложнения гестации и увеличения эффективности профилактических мер.</p> <p><i>Ключевые слова:</i> преэклампсия, гены регуляции артериального давления, генетические полиморфизмы, прогнозирование.</p>
Для цитирования	<p>Ганеева А.В., Габидуллина Р.И., Капелюшник П.Л., Дмитриева Д.Д. Роль полиморфизмов генов-регуляторов артериального давления в патогенезе преэклампсии. <i>Женское здоровье и репродукция</i>. 2023. № 3 (58). URL: https://journalgynecology.ru/statyi/rol-polimorfizmov-genov-reguljatorov-arterialnogo-davlenija-v-realizacii-prejeklampsii/ (дата обращения: дд.мм.гггг)</p>
Авторы	<p>Ганеева Альбина Валерьевна ✉ — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 4106-9047. http://orcid.org/0000-0002-1971-9141. E-mail: a.v.ganeeva@gmail.com</p> <p>Габидуллина Рушанья Исмагиловна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 3091-2151. http://orcid.org/0000-0002-7567-6043. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru</p> <p>Капелюшник Полина Леонидовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 7574-5264. http://orcid.org/0000-0003-1884-8248. E-mail: pkapelyushnik@inbox.ru</p> <p>Дмитриева Дарья Дмитриевна — студентка 6-го курса медико-биологического факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: darya.mail98@gmail.com</p>

THE ROLE OF POLYMORPHISMS OF BLOOD PRESSURE REGULATOR GENES IN THE PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA

A.V. Ganeeva✉, R.I. Gabidullina, P.L. Kapelyushnik, D.D. Dmitrieva

Kazan State Medical University; 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 420012

Abstract

Aim: To analyze the information presented in scientific publications on the role of polymorphic variants of genes responsible for the regulation of blood pressure (BP) in the pathogenesis of preeclampsia (PE).

Key points. Genome-wide association studies conducted for PE confirms the multifactorial nature of its pathogenesis and demonstrates a number of BP regulator genes, polymorphic variants of which are associated with its development. A review of the literature showed that PE and diseases of the cardiovascular system have similar mechanisms of inheritance.

Conclusion. The use of molecular genetic markers of PE opens up new opportunities for personalized prediction of this gestational complication and increase the effectiveness of preventive measures.

Keywords: preeclampsia, blood pressure regulation genes, genetic polymorphisms, prognosis.

Преэклампсия (ПЭ) — гипертензивное осложнение второй половины беременности, ассоциированное в частности с развитием полиорганной недостаточности. Она относится к числу ведущих предотвратимых причин неблагоприятных исходов для матери и плода [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ПЭ в мире ежегодно диагностируют у 10 млн женщин, порядка 76 000 из которых погибают [2].

ПЭ является социально значимым заболеванием, поскольку она приводит к тяжелым отдаленным последствиям для здоровья как матери, так и рожденного ребенка [3]. К отсроченным осложнениям для матери относятся заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), цереброваскулярные нарушения (инсульт, когнитивные расстройства), терминальное поражение почек (end-stage kidney disease), венозные тромбозы, сахарный диабет и метаболические расстройства [4, 5].

В основе патогенеза указанных поражений лежит целый ряд факторов, однако ведущее место занимает стойкая эндотелиальная дисфункция, сохраняющаяся в течение 5–8 лет после перенесенной ПЭ [6].

Отдаленные последствия ПЭ для здоровья детей объясняются в первую очередь гипоксическим воздействием на органы и системы на протяжении гестации. Дети матерей с ПЭ находятся в группе риска по отставанию в физическом развитии, возникновению артериальной гипертензии и ассоциированных с ней сосудистых катастроф, когнитивных расстройств, включая аутизм, и др. [4].

На протяжении длительного времени ПЭ сохраняет статус до конца нераспознанного состояния, в связи с чем ее называют «болезнью теорий». Это мультифакториальная патология, патогенез которой не связан с каким-либо единственным

фактором — генетическим, иммуногенным или воздействием окружающей среды.

ПЭ относится к группе больших акушерских синдромов наряду с преждевременными родами, задержкой роста плода, отслойкой плаценты и преждевременным разрывом плодных оболочек. Все эти состояния имеют общее ключевое звено патогенеза — незавершенное ремоделирование спиральных артерий вследствие неполноценной инвазии трофобласта [7]. Причина, по которой нарушается процесс инвазии, до конца не ясна, однако определено влияние иммунологических и генетических факторов на этот процесс [8].

Целью настоящего обзора является анализ литературных данных о роли полиморфных вариантов генов, ответственных за регуляцию артериального давления (АД), в развитии ПЭ.

В отсутствие этиотропных методов лечения ПЭ на передний план выходит необходимость ее предикции и профилактики. Сейчас прогнозирование ПЭ основано на выявлении ее биохимических, ультразвуковых, гемодинамических маркеров в комплексе с оценкой материнских факторов риска [9]. К последним относится семейный анамнез ПЭ, что обусловлено наследованием определенных генов [10].

Сообщения о случаях, указывающих на семейный характер эклампсии, появились в конце 1800-х годов. Леон Чесли, автор неоднократно переизданной в США монографии “Chesley's hypertensive disorders in pregnancy”, был одним из первых, кто провел соответствующий анализ. В пилотном издании автор представил результаты исследования, проведенного у сотен пар «мать — дочь»: у 26% дочерей женщин с эклампсией в анамнезе наблюдалась ПЭ во время первой беременности. Напротив, в контрольной группе, включавшей свекровей и невесток, частота ПЭ у первобеременных составляла всего 8% [11].

Позже генетическая предрасположенность к развитию ПЭ была подтверждена крупными когортными исследованиями на основе данных национальных реестров и семейного анамнеза пациенток. В настоящее время ген ПЭ не найден, однако известно более 100 полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ее развитием, так называемых генов предрасположенности. Носительство этих полиморфизмов не всегда приводит к развитию ПЭ, поскольку на него оказывают влияние также условия окружающей среды, образ жизни и прочие факторы [10].

Систематизация имеющихся сведений необходима для целостного представления о механизмах наследования ПЭ, в том числе с учетом этнической принадлежности пар. Полученные данные могут стать основой для разработки персонализированных методов прогнозирования ПЭ и ее профилактики, что потенциально может не только снизить ее частоту, но и предупредить развитие долгосрочных осложнений, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы.

Известные нам генетические маркеры ПЭ можно подразделить на три категории:

- полиморфизм или экспрессия генов предрасположенности у матери;
- полиморфизм генов предрасположенности у плода;
- эпигенетические факторы.

Наиболее хорошо изучены материнские гены предрасположенности к ПЭ. К ним относят:

- гены регуляции АД: *eNOS*, *ARG1*, *ACE*, *ACE2*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *AVP*, *REN*;
- гены системы гемостаза: *FGB*, *F2*, *F5*, *F7*, *F13*, *PAI 1*, *PLAT*, *PROC*, *ITGA2*, *ITGB3*, *GHVI*;
- гены системы фолатного цикла: *MTHR*, *MTHFD*, *MTR*, *MTRR*, *CBS*, *SLC19A1*;
- гены-регуляторы иммунной системы: *HLA-G*, *IL1β*, *IL1R1*, *IL1R1*, *TNF-α* и др.;
- гены, кодирующие рецепторы гормонов, витаминов: *ESR1*, *ESR2*, *PGR*, *VDR* *Apal*;
- гены детоксикации: *GSTT*, *GSTP*, *GSTM*;

- гены системы метаболизма (детерминирующие оксидативный стресс): *GPX1*, *MnSOD*.

Молекулярно-генетический анализ может быть проведен на любом сроке беременности, а также на этапе прегравидарной подготовки. Материалом для исследования служит цельная кровь матери.

Ведущим диагностическим критерием ПЭ является артериальная гипертензия (АГ). Регуляция АД сложна и многокомпонентна, она осуществляется нервной системой и гуморальными факторами. Нейрорегуляцию АД реализуют вегетативная нервная система и сосудодвигательный центр, получающий сигналы от рецепторов сосудов. Гуморальные факторы регуляции АД — вазопресоры и вазодилататоры — представлены гормонами, которые вырабатывают преимущественно надпочечники (катехоламинами, глюкокортикоидами, минералокортикоидами) и гипофиз (вазопрессинном), а также множеством биологически активных веществ, продуцируемых различными тканями организма (оксидом азота (NO), гистамином, серотонином, лактатом, аденозином и др.).

Патология сердечно-сосудистой системы во многом детерминирована наследственными факторами. Известно, что ряд генов обуславливают предрасположенность и к сердечно-сосудистой патологии, и к ПЭ. Не исключено, что это во многом определяет развитие гипертонической болезни и ишемической болезни сердца у женщин после перенесенной ПЭ. Так, у женщин — носителей указанных генов в молодом возрасте развивается ПЭ, а позже, уже на фоне приобретенной эндотелиопатии — сердечно-сосудистая патология [9].

К генам-регуляторам АД, ассоциированным с развитием ПЭ, относят:

- гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- гены эндотелиальной дисфункции.

В таблице представлены полиморфные варианты генов-регуляторов АД, у которых, по результатам

Таблица

Полиморфные варианты генов-регуляторов артериального давления, ассоциированных с развитием преэклампсии

Ген	Кодируемое вещество	Материнские полиморфизмы	Плодовые полиморфизмы
<i>REN</i>	Ренин	<i>REN</i> 83G > A (rs2368564)	<i>REN</i> A > C (rs5707)
<i>AGT</i>	Ангиотензиноген	<i>AGT</i> M235T (T704C, rs699)* <i>AGT</i> T174M (rs4762)	<i>AGT</i> M235T (T704C, rs699)*
<i>ACE</i>	Ангиотензин-превращающий фермент	<i>ACE</i> 2350 G/A (rs4343) <i>ACE</i> I/D* (rs1799752)	<i>ACE</i> 2350 G/A (rs4343) <i>ACE</i> I/D* (rs1799752)
<i>ACE2</i>	Ангиотензин-превращающий фермент 2	<i>ACE2</i> C/G (rs879922)	–
<i>AGTR1</i>	Рецепторы ангиотензина II типа 1	–	<i>AGTR1</i> A1166C (rs5186)*
<i>NOS3</i>	Эндотелиальная синтаза оксида азота	<i>NOS3</i> 786 T/C (rs2070744)* <i>NOS3</i> 894G > T (rs1799983)* <i>NOS3</i> VNTR (4 b/a) (rs61722009)*	–

* Наличие ассоциации с развитием преэклампсии подтверждено данными метаанализов

опубликованных исследований, выявлена связь с развитием ПЭ.

Ключевую роль в гуморальной регуляции АД играет РААС. Компонентами РААС являются ренин, ангиотензиноген, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), ангиотензин I, ангиотензин II, ангиотензин 1–7, рецептор ангиотензина II типа 1 (AGTR1), рецептор ангиотензина II типа 2 (AGTR2) и альдостеронсинтаза. Поскольку ПЭ представляет собой гипертензивное расстройство, изменения активности РААС из-за различных генетических вариаций могут иметь большое значение в ее развитии.

Ренин — это фермент, участвующий в первом этапе функционирования РААС, ответственный за превращение ангиотензиногена в декапептидангиотензин I. Он кодируется геном *REN*. В исследовании L.M. Proscorciuc и соавт. (2019) с участием 217 женщин (представительниц европеоидной расы), из которых 87 страдали ПЭ, а 130 входили в контрольную группу, показано, что полиморфизм *REN* 83G > A (rs2368564) в генотипе беременной является независимым фактором прогнозирования ранней ПЭ [12].

S.J. Yu и соавт. (2019) обследовали 347 пациенток с ПЭ/эклампсией, а также 700 беременных группы контроля — представительниц монголоидной расы. Согласно их данным, материнский полиморфизм *REN* rs5707 не связан с развитием ПЭ, тогда как плодовой генотип *REN* rs5707A — С в комбинации с высоким индексом массы тела матери (≥ 24 кг/м² до беременности) увеличивал риск ПЭ/эклампсии в основной группе (отношение шансов — 2,75, 95% доверительный интервал: 1,50–5,06) [13].

Другой участник РААС — ангиотензиноген, сывороточный белок, продуцируемый клетками печени. Под действием ренина он превращается в ангиотензин I, предшественник ангиотензина II. Ангиотензиноген кодируется геном *AGT*, чьи полиморфизмы ассоциированы с патологией сердечно-сосудистой системы (ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью) и, кроме того, с развитием хронической почечной недостаточности.

Целый ряд статей, опубликованных в 1997 года по настоящее время, демонстрируют наличие связи полиморфизма *AGT* M235T (T704C, rs699) с развитием ПЭ. Исследования проводились среди представительниц европейской, африканской и азиатской популяций [14]. Значительная связь между генотипом M235T беременной и восприимчивостью к ПЭ выявлена в популяциях Польши и Китая [15]. При этом исследования, выполненные с участием представительниц Ирана, Южной Кореи, Европы и США, не показали существенную связь между полиморфизмом M235T и предрасположенностью к ПЭ [14].

Полиморфизм M235T, локализованный во 2-м экзоне гена *AGT* (T704C, rs699), связывают с более высокими уровнями ангиотензиногена и аномальным ремоделированием спиральных артерий. Носительство данного полиморфизма плодом, по данным H. Zhang и соавт. (2017), также ассоциировано с развитием ПЭ [16].

Другой распространенный полиморфизм *AGT*, T174M, расположенный во 2-м экзоне гена (C521T, rs4762), ассоциируется с изменениями концентрации ангиотензиногена в плазме. Согласно данным L.M. Proscorciuc и соавт. (2019), M235T и T174M являются независимыми прогностическими факторами не поздней, а ранней ПЭ [12].

АПФ играет ключевую роль в работе РААС, он имеет большое значение для поддержания водно-солевого баланса и нормального АД. АПФ катализирует расщепление ангиотензина I до ангиотензина II, обладающего вазоконстрикторными свойствами. АГ у беременных характеризуется повышенной чувствительностью сосудов к последнему. АПФ кодируется геном *ACE*, и его высокие уровни приводят к развитию ПЭ и эклампсии. Полиморфизмы АПФ rs4343 и rs1799752 связаны с высоким риском развития ПЭ у первородящих и повторнородящих женщин и лежат в основе семейной предрасположенности к ПЭ, а также высокой частоты АГ после родов.

Связь между полиморфизмом *ACE* 2350 G/A (rs4343) и ПЭ показана в исследовании A.A. Do и соавт., проведенном в популяции иранских женщин. Наличие данного полиморфизма ассоциировалось с повышением активности АПФ, что привело к усиленной выработке ангиотензина II [17].

Китайские ученые доказали, что фетальный полиморфизм rs4343 повышает риск развития ПЭ [16]. Ранее было подтверждено, что полиморфизм rs4343 может вызывать гипертрофию левого желудочка, АГ, заболевания коронарных артерий и мигрень [17]. Связь полиморфного сайта с ПЭ выявлена в упомянутой выше работе L.M. Proscorciuc и соавт. (2019) [12]. По данным H. Zhang и соавт. (2017), носительство данного полиморфизма плодом увеличивало риск развития ПЭ и у матери [16].

Полиморфизм *ACE* I/D (rs1799752) также определяет повышенную активность АПФ [18]. По результатам исследования 2009 года, проведенного в Италии с участием 700 беременных, rs1799752 был более распространен у пациенток с ПЭ, нежели в контрольной группе ($p < 0,05$) [18]. E.B. Тимохина и соавт. в 2019 году тоже описали ассоциацию между rs1799752 и развитием ранней тяжелой ПЭ в популяции российских женщин [19]. L.M. Proscorciuc и соавт. (2019), напротив, связали носительство данного полиморфизма с возникновением поздней ПЭ [12].

В египетской популяции, по данным M.A. Ibrahim и соавт., наличие *ACE* I/D увеличивает риск развития ПЭ в 2,7 раза [20]. Среди иранских женщин, наоборот, ассоциация между *ACE* I/D и ПЭ не найдена [17].

Помимо ПЭ, у носителей данного полиморфизма повышается риск сердечной недостаточности, инсульта, диабетической нефропатии, энцефалопатии, астмы, тяжелой гипогликемии при диабете, рака желудка (у европеоидов) и плохого прогноза после трансплантации почки [21]. H. Zhang и соавт. (2017) выявили связь между носительством *ACE* I/D плодом и развитием ПЭ у матери. Исследование проведено в китайской популяции, оно включало 256 пар «мать — новорожденный»,

в которых мать перенесла ПЭ, и 360 пар после неосложненной беременности [16].

Другой фермент, превращающий ангиотензин в его активную форму, — это АПФ2. Он катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин 1–9 и ангиотензина II — в ангиотензин 1–7. Необходимо отметить, что АПФ2, кодируемый геном *ACE2*, является рецептором и точкой входа в клетку некоторых коронавирусов [22].

Существует мнение, что данный фермент препятствует развитию воспаления и окислительного стресса в плаценте. Дизрегуляция плацентарного АПФ2 препятствует этому, что приводит к задержке роста плода и ПЭ [23]. Связь с последней описана для полиморфизма rs879922 гена *ACE2*, который, вероятно, и вызывает дестабилизацию в функционировании фермента. Так, W. Song и соавт. обследовали 356 женщин (186 входили в основную группу, 170 — в контрольную) и установили, что у беременных с носительством rs879922 значимо чаще развивается ПЭ, а именно поздняя ее форма [24].

Есть два рецептора ангиотензина II, обладающих сходным к нему родством: AGTR1 и AGTR2. Через свой основной рецептор, AGTR1, ангиотензин II реализует сосудосуживающие свойства. Функционирование рецепторов ангиотензина II AGTR1 и AGTR2 играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции при ПЭ. Описаны два полиморфных сайта генов рецепторов ангиотензина II, а именно A1166C, расположенный в 3'-нетранслируемой области гена *AGTR1* (rs5186), и C3123A, находящийся в 3'-нетранслируемой области гена *AGTR2* (rs11091046).

Полиморфизм A1166C может модифицировать ответ на воздействие ангиотензина II, что означает повышенную активность РААС. Поскольку AGTR2 индуцирует апоптоз, включая, вероятно, апоптоз клеток трофобласта, предполагается наличие связи между полиморфизмом *AGTR2* C3123A и ПЭ [12]. Тем не менее большинство проведенных исследований ее не обнаружили. Однако работа L.M. Procorcius и соавт. (2011) показала, что независимо от генотипа матери наличие полиморфизма A1166C AT1R у плода в 1,22 раза увеличивает риск развития ПЭ [25], который также существенно повышается, если и мать, и плод являются носителями данной вариации гена [26].

Помимо РААС, в регуляции АД значительную роль играет эндотелий сосудов. Понятие «функция эндотелия» подразумевает нормализацию капиллярного кровотока, осуществляемую за счет чередования фаз вазоконстрикции и вазодилатации сосудов в соответствии с потребностями клеточного метаболизма. ПЭ характеризуется выраженной эндотелиальной дисфункцией, снижением биодоступности NO и высоким уровнем активности фермента аргиназы. Дисфункция эндотелия, являющаяся одним из звеньев патогенеза ПЭ, — это нарушение его способности адекватно реагировать в ответ на соответствующие раздражители. В частности, она проявляется увеличением чувствительности сосудов к воздействию вазоконстрикторов [26].

Кроме того, уменьшается продукция эндотелием важнейшего вазодилатора — NO, который

синтезируется из L-аргинина с помощью эндотелиальной синтазы NO (eNOS). В плаценте NO регулирует кровоток и сосудистый тонус, и его выработка увеличивается на протяжении всей беременности. Исследования на животных показали важность NO для нормального ремоделирования спиральных артерий во время беременности.

eNOS, также известная как синтаза NO 3 (NOS3), — фермент, кодируемый геном *NOS3*, расположенным в области 7q35-7q36 хромосомы 7 [27]. Нарушенная продукция и биодоступность eNOS ассоциированы с развитием АГ, заболеваний коронарных артерий и инфаркта миокарда, гиперхолестеринемии и атеросклероза, сердечной недостаточности и т. д. Существует несколько факторов, влияющих на экспрессию и активность NOS3: гипоксия, стресс, влияние эстрогенов, окисленных липопротеинов низкой плотности и механических факторов. Полиморфные варианты гена *NOS3* также могут приводить к снижению выработки и активности eNOS; из 168 полиморфизмов, идентифицированных в гене *NOS3*, лишь немногие имеют клиническое значение.

Наиболее хорошо изучены три однонуклеотидных полиморфизма: 786 T/C (rs2070744) в участке промотора, 894 G/T (rs1799983) в 7-м экзоне и VNTR (4 b/a) (rs61722009) в 4-м интроне. Полиморфизм rs2070744 связан с развитием инфаркта миокарда и диабета, rs1799983 — с гипертензией и спазмом коронарных артерий, rs61722009 — с заболеваниями коронарных сосудов, терминальным поражением почек и инсультом.

Исследование T.S. Jakovljevic и соавт. (2021) с участием 100 пациенток в Сербии (50 беременных с ПЭ, 50 — с неосложненной беременностью) показало, что полиморфизм rs2070744 значимо чаще встречался у пациенток с ПЭ ($p < 0,05$). Однако его наличие не могло служить средством прогнозирования ни тяжести ПЭ, ни времени начала заболевания [28].

Напротив, D.P. Leonardo и соавт. [29] продемонстрировали связь между rs2070744 и наиболее опасными формами ПЭ — HELLP-синдромом и эклампсией. Ранее ассоциации между полиморфизмом *NOS3* T-786C и ПЭ описаны у представительниц кавказской, азиатской и американской популяций [28]. Метаанализ 11 работ, опубликованный в 2013 году B. Dai и соавт., также подтвердил наличие данной взаимосвязи [30].

В 2021 году в журнале *Fetal and Pediatric Pathology* были представлены результаты метаанализа 35 исследований роли полиморфизма 894G > T (rs1799983) гена *NOS3* с участием 4254 женщин с ПЭ и 5801 пациентки контрольной группы. Выявлена значительная связь между *NOS3* 894G > T и риском ПЭ, который при стратификации по этнической принадлежности оказался повышен у представительниц европеоидной расы, но не у азиаток и африканок [31]. Показано, что носительницы варианта аллеля T более восприимчивы к тяжелой ПЭ — как ранней, так и поздней манифестации.

Однако вышеупомянутое исследование T.S. Jakovljevic и соавт. (2021), проведенное у сербских женщин, не подтвердило наличие связи между полиморфизмом rs1799983 и ПЭ в данной популяции [28].

Результаты по полиморфизму NOS3 VNTR (4 b/a) (rs61722009) также разнородны. Рецессивная модель показала, что вариант гомозиготного генотипа (4a4a) в 9 раз повышает риск развития умеренной и в 8 раз — поздней ПЭ. Некоторые исследования не подтвердили связь rs61722009 с ПЭ [30, 32]. Лишь в нескольких работах рассматривалась ассоциация rs61722009 со сроком манифестации и тяжестью ПЭ, выводы оказались противоречивыми [33].

Исследование Т.С. Jakovljevic и соавт. (2021) продемонстрировало намного более высокую частоту гомозиготного варианта VNTR (4b/a) в группе беременных с ПЭ, чем в группе контроля ($p < 0,05$), что объяснялось почти 8-кратным увеличением риска ее развития у носительниц rs61722009 [28].

Связь некоторых из рассмотренных геномных вариантов с возникновением ПЭ описана и российскими авторами. Так, показана ассоциация ПЭ с I/D-полиморфизмом гена ACE и аллельными вариантами гена NOS3 у женщин, проживающих в России. В выборке женщин из славянской этнической группы, живущих в Москве, найдена связь с развитием ПЭ полиморфизма генов ACE и AGT. В якутской и русской популяциях женщин Тверской области показана значимая роль в развитии ПЭ аллельного варианта G894T гена NOS3 [34]. Кроме того, установлена ассоциация между повышенным риском ПЭ и присутствием в генотипе матери низкофункциональных аллелей в генах AGTR1, AGTR2 и NOS3 [27].

Заключение

Опубликованные за последние годы исследования подтвердили наличие взаимосвязи между полиморфными вариантами ряда генов, ответствен-

ных за регуляцию АД, и развитием ПЭ, в том числе у женщин, проживающих на территории России. ПЭ и заболевания сердечно-сосудистой системы имеют схожие механизмы наследования. Вероятно, это создает предпосылки для развития кардиоваскулярных заболеваний у женщин, ранее перенесших ПЭ. При этом результаты проводимых исследований зачастую полярны для разных этнических групп.

На сегодняшний день молекулярно-генетические анализы становятся более доступными, что создает возможности для построения многокомпонентных скрининговых моделей прогнозирования ПЭ с включением генетических маркеров. Так, эту нишу может потенциально занять определение полиморфных вариантов генов NOS3 (VNTR (4b/a), T786C), ACE (I/D-полиморфизм) и AGT (235TT). Наличие их ассоциации с ПЭ выявлено, например, у представительниц европеоидной расы и подтверждено данными метаанализов.

Преимущество генетического скрининга ПЭ заключается в частности в возможности его проведения на этапе подготовки к беременности. Наличие связи между полиморфизмом генов плода с развитием ПЭ говорит об участии генотипа отца в патогенезе обсуждаемой патологии. Это создает предпосылки для разработки алгоритмов прегравидарного обследования обоих партнеров на предмет наличия генетической предрасположенности к ПЭ.

Разработка схем профилактики, применимых в первом триместре беременности, может помочь значимо снизить частоту ПЭ, а значит, и предупредить ее последствия у матери и ребенка. Кроме того, генетический скрининг может стать основой формирования единого национального регистра пациенток с высоким риском развития как ПЭ, так и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. Современные представления о преэклампсии — патогенез, диагностика, прогнозирование. *Практическая медицина*. 2018;16(6):45–51. Yusupova Z.S., Novikova V.A., Olenev A.S. Current conceptions of preeclampsia — pathogenesis, diagnosis, prediction. *Practical Medicine*. 2018;16(6):45–51. (in Russian). DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-45-51
2. Пун Л.К., Шеннан А., Хайетт Дж.А., Капур А. и др. Инициатива по преэклампсии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO): практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке под редакцией З.С. Ходжаевой, Е.Л. Яроцкой, И.И. Баранова). *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(4):32–60. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A. et al. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention (adapted version in Russian edited by Z.S. Khodzhaeva, E.L. Yarotskaya, I.I. Baranov). *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019;7(4):32–60. (in Russian). DOI: 10.24411/2303-9698-2019-14003
3. Turbeville H.R., Sasser J.M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2020;318(6):F1315–26. DOI: 10.1152/ajprenal.00071.2020
4. Wieteska M., Maj D., Gorecka A., Zaremba B. Preeclampsia — long-term effects on mother and child. *J. Educ. Health Sport*. 2021;11(8):261–7. DOI: 10.12775/JEHS.2021.11.08.027
5. Ахмадеев Н.Р., Фаткуллин И.Ф., Фаткуллина Л.С. Сердечно-сосудистые последствия больших акушерских синдромов. *Акушерство и гинекология*. 2023;4:5–11. Akhmadeev N.R., Fatkullin I.F., Fatkullina L.S. Cardiovascular consequences of great obstetrical syndromes. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;4:5–11. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2022.287
6. Sandvik M.K., Leirgul E., Nygård O., Ueland P.M. et al. Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;209(6):569.e1–10. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.07.024
7. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В., Миляева Н.М., Беломестнов С.Р. Большие акушерские синдромы: «гордиев узел» генных сетей. *Уральский медицинский журнал*. 2018;13:40–7. Kovalev V.V., Kudryavtseva E.V., Milyaeva N.M., Belomestnov S.R. Great obstetric syndromes: “Gordian knot” of genetic networks. *Ural Medical Journal*. 2018;13:40–7. (in Russian). DOI: 10.25694/URMJ.2018.13.45

8. Jena M.K., Sharma N.R., Pettitt M., Maulik D. et al. Pathogenesis of preeclampsia and therapeutic approaches targeting the placenta. *Biomolecules*. 2020;10(6):953. DOI: 10.3390/biom10060953
9. Lisowska M., Pietrucha T., Sakowicz A. Preeclampsia and related cardiovascular risk: common genetic background. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018;3(20):71. DOI: 10.1007/s11906-018-0869-8
10. Белоцерковцева Л.Д., Телицын Д.П., Коваленко Л.В., Каспарова А.Э. и др. Генетические предикторы ранней и поздней форм преэклампсии. Патогенетические подходы к лечению преэклампсии. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2019;4(42):79–86. Belotserkovtseva L.D., Telicyn D.P., Kovalenko L.V., Kasparov A.E. et al. Genetic predictors of early and late forms of pre-eclampsia. Pathogenetic approaches to treatment of pre-eclampsia. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2019;4(42):79–86. (in Russian). DOI: 10.34822/2304-9448-2019-4-79-86
11. Ward K., Laivuori H., Taylor R.N. Genetic factors in the etiology of preeclampsia/eclampsia. In: Taylor R.N., Kirk P.C., Davidge S.T., Staff A.C. et al., eds. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. 2022:45–69. DOI: 10.1016/B978-0-12-818417-2.00002-6
12. Procopciuc L.M., Nemetib G., Buzdugan E., Iancu M. et al. Renin-angiotensin system gene variants and risk of early- and late-onset preeclampsia: a single center case-control study. *Pregnancy Hypertension*. 2019;18:1–8. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.08.006
13. Yu S.J., Peng W.J., Zhang H., Li C.Y. et al. The association between maternal and foetal REN gene polymorphisms and preeclampsia/eclampsia: a hybrid design study. *Pregnancy Hypertension*. 2019;18:150–5. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.09.011
14. Wang C., Zhou X., Liu H., Huang S. Three polymorphisms of renin-angiotensin system and preeclampsia risk. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020;37(12):3121–42. DOI: 10.1007/s10815-020-01971-8
15. Alaei E., Mirahmadi M., Ghasemi M., Kashani E. et al. Association study of M235T and A-6G polymorphisms in angiotensinogen gene with risk of developing preeclampsia in Iranian population. *Ann. Hum. Genet.* 2019;83(6):418–25. DOI: 10.1111/ahg.12323
16. Zhang H., Li Y.X., Peng W.J., Li Z.W. et al. The gene variants of maternal/fetal renin-angiotensin system in preeclampsia: a hybrid case-parent/mother-control study. *Sci. Rep.* 2017;7(1):5087. DOI: 10.1038/s41598-017-05411-z
17. Do A.A., Esmailzadeh E., Amin-Beidokhti M., Pirjani R. et al. ACE gene rs4343 polymorphism elevates the risk of preeclampsia in pregnant women. *J. Hum. Hypertens.* 2018;32(12):825–30. DOI: 10.1038/s41371-018-0096-4
18. Mandò C., Antonazzo P., Tabano S., Zanutto S. et al. Angiotensin-converting enzyme and adducin-1 polymorphisms in women with preeclampsia and gestational hypertension. *Reprod. Sci.* 2009;16(9):819–26. DOI: 10.1177/1933719109336612
19. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Белоусова В.С. и др. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента ACE существенно увеличивает риск развития преэклампсии. *Биохимия*. 2019;84(2):281–7. Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Belousova V.S. et al. Polymorphism of the gene of angiotensin-converting enzyme significantly increases the risk of preeclampsia. *Biochemistry*. 2019;84(2):281–7. (in Russian). DOI: 10.1134/S0006297919020093
20. Ibrahim M.A., Ibrahim M.M., Al-Karamany A.S., Etwaw R.L. Gene polymorphisms and risk of preeclampsia in Egyptian women. *Gene Polymorphisms and Preeclampsia*. 2020;10(4):273–83. DOI:10.21608/ebwhj.2019.19794.1056
21. Gard P.R. Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: a snapshot review. *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* 2010;1(2):145–57.
22. Kasmir Y., Khataby K., Souiri A., Ennaji M.M. Coronaviridae: 100,000 years of emergence and reemergence. *Emerg. Reemerging Viral Pathogens*. 2020;1:127–49. DOI:10.1016/B978-0-12-819400-3.00007-7
23. Tamanna S., Lumbers E.R., Morosin S.K., Delforce S.J. et al. ACE2: a key modulator of the renin-angiotensin system and pregnancy. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2021;321(6):R833–43. DOI: 10.1152/ajpregu.00211.2021
24. Song W., Wong H., Ma L., Chen Y. Associations between the TNMD rs4828038 and ACE2 rs879922 polymorphisms and preeclampsia susceptibility: a case-control study. *J. Obstet. Gynaecol.* 2022;42(5):1132–6. DOI: 10.1080/01443615.2021.2012438
25. Procopciuc L.M., Caracostea G., Zaharie G., Puscas M. et al. Maternal/newborn genotype contribution of the renin-angiotensin system (Met235Thr, Thr174Met, I/D-ACE, A2350G-ACE, A1166C-AT2R1, C3123A-AT2R2, 83A/G-REN) to the risk of pre-eclampsia: a Romanian study. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(4):539–48. DOI: 10.1177/1470320311399603
26. Yang J., Shang J., Zhang S., Li H. et al. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: genetic polymorphisms and micro RNA. *J. Mol. Endocrinol.* 2013;50(2):R53–66. DOI: 10.1530/JME-12-0216
27. Фетисова И.Н., Панова И.А., Рокотянская Е.А., Ратникова С.Ю. и др. Генетические факторы развития преэклампсии. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2015;20(3):13–16. Fetisova I.N., Panova I.A., Rokotyanskaya E.A., Ratnikova S.Yu. et al. The genetic factors which exert influence on preeclampsia development. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2015;20(3):13–16. (in Russian)
28. Jakovljevic T.S., Kontic-Vucinic O., Nikolic N., Carkic J. et al. Association between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) -786T/C and 27-bp VNTR 4b/a polymorphisms and preeclampsia development. *Reprod. Sci.* 2021;28(12):3529–39. DOI: 10.1007/s43032-021-00632-0
29. Leonardo D.P., Albuquerque D.M., Lanaro C., Baptista L.C. et al. Association of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase single nucleotide polymorphisms with preeclampsia and its complications. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136693. DOI: 10.1371/journal.pone.0136693
30. Dai B., Liu T., Zhang B., Zhang X. et al. The polymorphism for endothelial nitric oxide synthase gene, the level of nitric oxide and the risk for pre-eclampsia: a meta-analysis. *Gene*. 2013;519(1):187–93. DOI: 10.1016/j.gene.2013.01.004
31. Abbasi H., Dastgheib S.A., Hadadan A., Karimi-Zarchi M. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase 894G > T polymorphism with preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis based on 35 studies. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2021;40(5):455–70. DOI: 10.1080/15513815.2019.1710880
32. Gannoun B.A.M., Zitouni H., Raguema N., Maleh W. et al. Association of common eNOS/NOS3 polymorphisms with preeclampsia in Tunisian Arabs. *Gene*. 2015;569(2):303–7. DOI: 10.1016/j.gene.2015.05.072
33. Alpoim P.N., Gomes K.B., Pinheiro M. de B., Godoi L.C. et al. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase gene in early and late severe preeclampsia. *Nitric Oxide*. 2014;42:19–23. DOI: 10.1016/j.niox.2014.07.006
34. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Бухарина И.Ю., Степанов В.А. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов. *Молекулярная медицина*. 2016;1:8–14. Trifonova E.A., Gabidulina T.V., Bukharina I.U., Stepanov V.A. Factors of hereditary predisposition for preeclampsia: generalization of data of meta-analyses. *Molecular Medicine*. 2016;1:8–14. (in Russian) ■