

© А. С. Глотов^{1,2}, Е. С. Вашукова¹,
М. Д. Канаева^{1,2}, Р. В. Курилов²,
Д. Р. Бикмуллина¹,
М. С. Зайнулина¹, Т. Э. Иващенко¹,
В. С. Баранов¹

¹ ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО
РАМН, Санкт-Петербург;

² ФГБОУВПО «Санкт-Петербургский
государственный университет»,
Санкт-Петербург

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И РИСК РАЗВИТИЯ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГЕСТОЗОМ

УДК: 618.3-008.6-07

■ **Методом гибридизации на биологических микрочипах у беременных женщин с гестозом, у женщин с физиологической беременностью, а также у доноров, исследован полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем: *REN* (19-83G>A), *AGT* (M235T), *AGTR1* (1166A>C), *AGTR2* (3123C>A), *BKR2* (-58T>C). Статистически значимых отличий по частотам аллелей и генотипов изученных генов между группой женщин с физиологической беременностью и беременными с гестозом или донорами не выявлено ($p > 0,05$). Однако было показано, что генотип C/C по гену *AGTR2* у беременных женщин на фоне хронического пиелонефрита является фактором риска гестоза. Кроме того, используя метод логистической регрессии, с учетом наличия фактора пиелонефрита и генотипов по генам *AGTR1*, *AGTR2*, *BKR2*, можно с точностью до 69 % предсказать риск развития гестоза.**

■ **Ключевые слова:** беременность; гестоз; доноры; ренин-ангиотензиновая система; полиморфизм генов *REN*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *BKR2*; биочипы.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее социально-значимых заболеваний беременных женщин, в основе которого лежит патология сосудистой системы организма человека, является гестоз или преэклампсия [19]. Основу патогенеза заболевания составляет генерализованное повреждение эндотелия сосудов, приводящее к нарушениям процессов имплантации и плацентации [13, 27]. Гестоз является одним из наиболее опасных осложнений беременности: он может стать причиной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [11], наступления преждевременных родов, плацентарной недостаточности, рождения детей с малой массой тела и т. д. [10, 11]. Гестоз является заболеванием, специфичным для беременности и исчезает после ее завершения, занимает одно из первых мест в структуре материнской смертности [1]. Частота его в России в зависимости от региона колеблется от 6 до 20 % всех беременных. Чаще гестоз возникает у беременных, имеющих экстрагенитальные заболевания (в 20–40 % случаев), но также встречается и у здоровых беременных (6–12 % случаев) [1].

Много десятилетий проблеме гестоза ученые разных направлений и специальностей (акушеры, гинекологи, кардиологи, иммунологи, биохимики, генетики) уделяют огромное внимание. Однако несмотря на большое число исследований, до сих пор нет единого представления о причинах его возникновения, отсутствуют точные сведения о патогенезе заболевания, не разработаны достоверные лабораторные методы диагностики и, как следствие, нет действенных мер профилактики и лечения [3].

В генетическом отношении гестоз является типичным мультифакториальным заболеванием. К факторам риска гестоза относят: сердечно-сосудистые заболевания (артериальную гипертонию), заболевания почек, печени, желудочно-кишечного тракта, эндокринные нарушения (ожирение, сахарный диабет), аутоиммунные заболевания (антифосфолипидный синдром), хронические инфекции, многоплодную беременность, возраст, социальный статус, генетическую предрасположенность [1, 10, 11]. Вклад генетических факторов в патогенез гестоза оценивают приблизительно в 55 % [12, 32]. Ряд исследователей полагают, что в основе генетической составляющей гестоза лежит аномальное функционирование плаценты (изменения профиля экспрессии некоторых генов, эпигенетические факторы),

другие связывают риск развития заболевания с «дефектами» в материнских генах, третьи предполагают, что болезнь вызвана изменением в балансе «работы» геномов плода и матери [3, 4, 32], четвертые считают, что развитие заболевания происходит вследствие изменения экспрессии генов микроРНК, принимающих участие в посттранскрипционной регуляции функций генома и в процессах РНК-зависимого метилирования [30, 25].

В настоящее время выделяют более 70 генов-кандидатов риска развития гестоза [32]. К ним относят гены различных систем: свертывания крови и фибринолиза, ренин-ангиотензиновой, функции эндотелия и ангиогенеза, иммунной и эндокринной систем, детоксикации и оксидативного стресса, липидного обмена [3, 3, 8, 15, 18, 16, 24, 23, 21, 14, 32]. Гены гестоза картированы на различных хромосомах. Неравновесие по сцеплению найдено между этой патологией и локусами на хромосомах 2 (2p.11, 2p.13, 2p.22, 2p.25), 9 (9p.13) и 10 (10q21), а также в локусах хромосом 4, 5, 12, 22 [20, 32].

Одним из критериев для постановки диагноза «гестоз» является повышенное артериальное давление [1]. Кроме того, диагноз «гипертония» является одним из наиболее частых у беременных женщин, предшествующих развитию гестоза [1, 10, 11]. Таким образом, есть основания полагать, что гены-регуляторы артериального давления вносят особый вклад в развитие данной патологии. В настоящее время активно изучаются гены, относящиеся к основным системам регуляции артериального давления (АД) — ренин-ангиотензиновая, кинин-брадикининовая, и эндотелиальная [3]. Ранее в нашей лаборатории была показана ассоциация между полиморфизмом гена *ACE* (I/D) и гестозом [2]. Исследователями других стран также были выявлены ассоциации между аллелями генов *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2* и риском гестоза [15, 21, 32]. В результате проведенного мета-анализа было показано, что аллель *T* гена *AGT* (полиморфизм M235T) увеличивает риск развития преэклампсии в 1,62 раза. Однако в большинстве указанных исследований не проводили комплексного анализа всех генов, продукты которых вовлечены в единый каскад биохимических реакций ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем. В единичных публикациях приведены исследования совместного влияния нескольких генетических вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы на риск развития гестоза. В одной из таких работ было показано, что сочетанные варианты генов *ACE*, *AGT*, *AGTR1* влияют на риск развития гестоза, в другой удалось установить одновременную

ассоциацию с гестозом вариантов генов *ACE*, *AGTR1* [17, 29].

Учитывая вышесказанное, целью настоящей работы явилось изучение особенностей полиморфизма (частот аллелей) генов *REN* (19–83G>A), *AGT* (M235T), *AGTR1* (1166A>C), *AGTR2* (3123C>A), *BKR2* (–58T>C) у беременных женщин с гестозом, у женщин с физиологической беременностью и в группе доноров Северо-Западного региона России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Создание коллекций образцов ДНК и формирование групп

Нами созданы коллекции образцов ДНК беременных женщин с патологией беременности (гестоз) (ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН») и без таковой (Роддом № 18 г. Санкт-Петербурга) общей численностью 222 человек, а также образцы ДНК доноров — 228 человек (ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России и ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН»).

В дальнейшей работе были исключены образцы ДНК неславянского этнического происхождения, а также образцы ДНК не соответствующие ниже приведенным критериям.

Группу беременных женщин с гестозом, из которой были исключены пациентки с тромбозами в анамнезе составили 72 женщины с гестозом средней и тяжелой степени, а также с преэклампсией (согласно классификации Савельевой и соавт. (2005). Диагноз гестоз устанавливали при наличии не менее двух клинических проявлений в следующих сочетаниях: повышение артериального давления (АД) и отеки, отеки и протеинурия, сопровождающаяся повышением АД, а также классическая триада симптомов — отеки, гипертония, протеинурия.

В контрольную группу женщин с физиологическим течением беременности были включены 82 пациентки, у которых в анамнезе отсутствовали тромбозы, хронические и инфекционные заболевания, акушерская патология.

Группу доноров составили 228 человек (154 мужчин и 74 женщин) славянской национальности, не имеющих выраженных патологий в анамнезе.

Основные характеристики групп представлены в таблице 1.

Образцы ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови фенольным методом, как описано ранее [6], или в соответствии с методикой Миллер с соавт. (Miller et al., 1988) с модификациями.

Таблица 1

Характеристика групп

Общие данные	Беременные с гестозом	Беременные (контроль)	Доноры
Всего, N	72	82	74
Средний возраст	29_{19-40}	$27,6_{18-41}$	36_{18-53}
САД, мм рт. ст.	$154_{120-220}$	110_{90-120}	—
ДАД, мм рт. ст.	96_{65-140}	$70,6_{60-80}$	—
Триглицериды	$2,89_{1,25-16,67}$	$3,84_{1,53-8,55}$	—
Данные возраста, САД (систолическое АД), ДАД (диастолическое АД), триглицериды указаны с 95%-м доверительным интервалом			

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей генов *REN*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *BKR2* у беременных женщин с гестозом и у беременных женщин контрольной группы

Ген/группы	Частоты аллелей, %		Частоты генотипов, %		
	<i>G</i>	<i>A</i>	<i>G/G</i>	<i>G/A</i>	<i>A/A</i>
<i>REN</i>					
Беременные, гестоз (n=72)	88,9	11,1	80,5	16,7	2,8
Беременные, контроль (n=82)	89,6	10,4	81,7	15,8	2,4
Доноры (женщины) (n=74)	83,1	16,9	71,6	23,0	5,4
<i>AGT</i>					
Беременные, гестоз (n=72)	54,9	45,1	29,2	51,4	19,4
Беременные, контроль (n=82)	54,3	45,7	32,9	43,9	23,2
Доноры (женщины) (n=74)	50,7	49,3	23,0	55,4	21,6
<i>AGTR1</i>					
Беременные, гестоз (n=72)	72,9	27,1	51,4	43,1	5,6
Беременные, контроль (n=82)	74,4	25,6	54,9	39,0	6,1
Доноры (женщины) (n=74)	80,5	19,5	62,2	36,5	1,4
<i>AGTR2</i>					
Беременные, гестоз (n=72)	52,1	47,9	29,2	45,8	25,0
Беременные, контроль (n=82)	45,8	54,2	19,5	52,4	28,0
Доноры (женщины) (n=74)	52,7	47,3	23,0	59,4	17,6
<i>BKR2</i>					
Беременные, гестоз (n=72)	44,4	55,6	16,7	55,6	27,8
Беременные, контроль (n=82)	38,4	61,6	12,2	52,4	35,4
Доноры (женщины) (n=74)	48,7	51,3	21,6	54,1	24,3

Для выявления полиморфизма генов *REN* (19–83G>A), *AGT* (M235T), *AGTR1* (1166A>C), *AGTR2* (3123C>A), *BKR2* (–58T>C) образцы ДНК анализировали с помощью «Кардио-биочипа». Исследование ДНК включало следующие этапы: первый раунд мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР), второй раунд мультиплексной ПЦР, гибридизацию меченого продукта на микрочипе и интерпретацию результатов гибридизации [5].

В качестве статистического метода сравнения выборок использовали метод χ^2 , для построения модели предсказания наличия гестоза у беременных использовали логистическую регрессию. Вычисления проводили в среде для статистических вычислений R [31].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частоты генотипов и аллелей генов *REN*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *BKR2* в изученных группах представлены в таблице 2. Распределение соответствующих генотипов по всем генам в исследуемых группах соответствовало уравнению Харди-Вайнберга ($p > 0,07$). Частоты генотипов в группе доноров, так же как и частоты генотипов в исследуемых группах, соответствовали данным для европейских популяций [28].

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов по всем изученным генам (*REN*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *BKR2*) в отдельности не выявил статистически значимых отличий между группами беременных с гестозом и контрольной группой беременных женщин ($p < 0,45$,

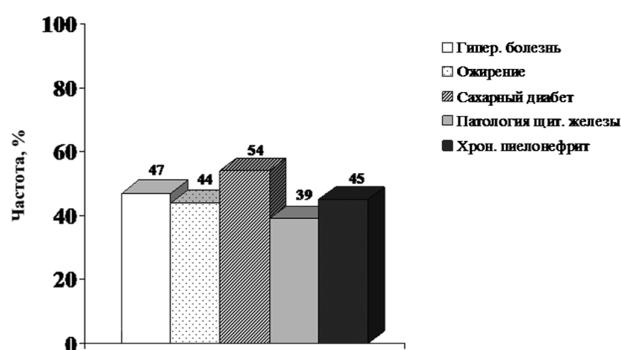
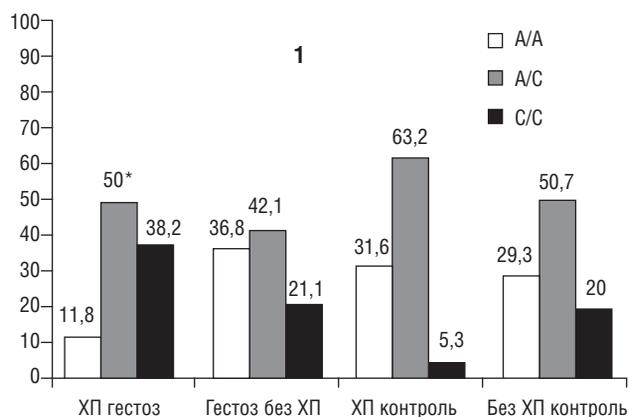


Рис. 1. Экстрагенитальная патология у беременных с гестозом

$\chi^2 < 0,56$ и $p < 0,28$, $\chi^2 < 2,54$, для аллелей и генотипов соответственно); а также между группами беременных и группой женщин доноров ($p < 0,18$, $\chi^2 < 1,76$ и $p < 0,09$, $\chi^2 < 4,70$, для аллелей и генотипов соответственно) и между группами беременных с гестозом и группой женщин доноров ($p < 0,27$, $\chi^2 < 1,22$ и $p < 0,13$, $\chi^2 < 4,09$, для аллелей и генотипов соответственно).

Таким образом, среди «неблагоприятных» вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы и рецептора к брадикинину нами не были обнаружены факторы риска материнского здоровья. Выборка беременных женщин с гестозом в целом не отличалась от контрольной и популяционной выборок по полиморфизму генов «гипертонии» ($p > 0,05$).

Однако после стратификации беременных женщин с гестозом в зависимости от экстрагенитальной патологии (рис. 1) были выявлены специфические ассоциации полиморфизма изученных генов с определенной экстрагенитальной патологией.



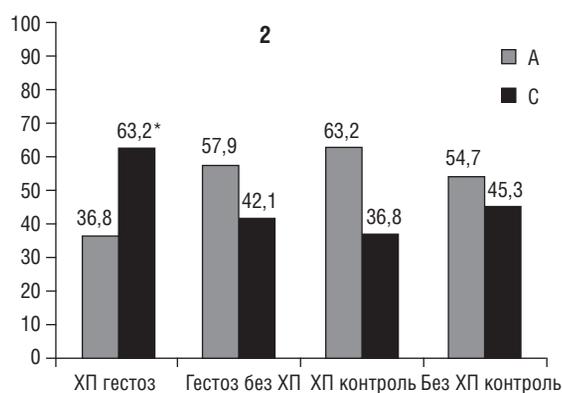
* — $p < 0,05$ по сравнению с группой гестоза без ХП и контрольной группой с ХП

Так, было установлено, что частоты генотипов гена *AGTR2* у беременных с гестозом на фоне хронического пиелонефрита статистически значимо ($p < 0,05$) отличаются от таковых без пиелонефрита и в контрольной группе (рис. 2).

Ген *AGTR2* является одним из ключевых в группе генов ренин-ангиотензиновой системы. Он локализован на длинном плече X хромосомы в локусе Xq22-q23 и содержит 3 экзона размером в 3,8 т. п. о. Рецептор 2 к ангиотензину II экспрессируется, главным образом, в сердце, под контролем эстрогенов. *AGTR2*, так же как и *AGTR1*, участвует в ангиотензин II опосредованных реакциях, но является его антагонистом — определяет вазодилататорную функцию: натрийуретическое действие, высвобождение NO и простаглицина, а также антипролиферативное действие [3].

Известно несколько полиморфизмов в гене *AGTR2*. Одним из наиболее изученных является полиморфизм 3123C>A, сцепленный с вариантом +1675G>A в интроне 1 и влияющий на начало транскрипции [22]. Ранее была показана ассоциация генотипа G/G полиморфизма 1675G>A гена *AGTR2* с гестозом [15], что согласуется с нашими результатами. Другими исследователями была установлена ассоциация между гестозом и определенными гаплотипами гена *AGTR2* [21]. Подобные факты свидетельствуют о возможном участии этого фермента в развитии гестоза. По всей видимости, при наличии «неблагоприятного» генотипа по гену *AGTR2* нарушаются специфические пути метаболизма, следствием чего и является гестоз. Однако такие нарушения метаболизма возможны только при наличии соответствующей сопутствующей патологии.

Ранее в нашем институте было показано, что частоты неблагоприятных генотипов и аллелей



* — $p < 0,05$ по сравнению с группой гестоза без ХП и контрольной группой с ХП и без ХП

Рис. 2. Частоты генотипов (1) и аллелей (2) по гену *AGTR2* у беременных с гестозом на фоне хронического пиелонефрита.

ХП — хронический пиелонефрит, К — контроль

Таблица 3

Значения коэффициентов статистической модели

Коэффициент	Значение	p-value (уровень значимости)
β_0 (свободный член)	-0,6059	0,0031
β_1 (<i>BKR2</i>)	-0,4773	0,0905
β_2 (<i>AGTR1*AGTR2</i>)	0,5001	0,1368
β_3 (ХП)	2,3426	0,0000007

генов, участвующих в регуляции функции эндотелия, варьируют в зависимости от наличия фоновых заболеваний у беременных с гестозом [7]. Было установлено значительное возрастание частоты неблагоприятных генотипов по генам *PLAT*, *PAII*, *eNOS* и *TNFA* у беременных с гестозом на фоне вегето-сосудистой дистонии по гипертоническому типу, достоверное увеличение частоты генотипа -238A/G гена *TNFA* при гестозе на фоне почечной патологии, возрастание частоты генотипа D/D гена *ACE* на фоне гипертонической болезни [7]. Эти данные, так же как и наши результаты, свидетельствуют о пользе дифференцированной оценки риска осложнений беременности в зависимости от многих других факторов, прежде всего, от сопутствующей патологии.

Наличие сопутствующей патологии в совокупности с комплексным исследованием влияния полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем легло в основу построения нами статистической модели вероятности гестоза. Для этого мы применили метод логистической регрессии. Этот метод часто используется для описания отношения между независимыми переменными и бинарным ответом [26, 33]. В данной задаче бинарным ответом является наличие или отсутствие гестоза при беременности, а переменными — генотипы по полиморфизму генов *REN*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *BKR2* и фенотипические параметры. В общем виде вероятность риска развития гестоза представляется формулой:

$$p = \frac{e^{z(x)}}{1 + e^{z(x)}}$$

где $z(x)$ — это функция, зависящая от генотипа и фенотипических параметров.

При выборе конкретной модели в качестве исходных мы использовали данные о генотипах по полиморфизму рассматриваемых генов и наличие хронического пиелонефрита (как фактора, показавшего свое значение при моногенных сравнениях) по общей выборке беременных из 154 человек (с гестозом и контрольной группы женщин с физиологической беременностью).

При выборе конкретной модели в качестве исходных мы использовали данные о генотипах по полиморфизму рассматриваемых генов, и данные о наличии хронического пиелонефрита (ХП) и ожирения (только по этим двум патологиям имелось достаточное для проведение анализа количество положительных случаев в группе женщин с гестозом и контрольной группой) по общей выборке беременных из 154 человек.

В ходе перебора различных моделей параметры, отвечающие за полиморфизмы генов *REN*, *AGT* и параметр, связанный с ожирением были отброшены, как не вносящие существенный вклад. В результате нами была выбрана модель с наименьшим критерием АИС (информационный критерий Акайке), обладающая наибольшей точностью предсказания:

$$z(x) = \beta_0 + \beta_1 x_{BKR2} + \beta_2 x_{AGTR1} x_{AGTR2} + \beta_3 x_{ХП}$$

Значения коэффициентов и параметров данной модели приведены в таблицах 3 и 4, соответственно.

Значения коэффициентов модели показывают вклад каждого из них в конечный фенотип. И чем ниже рассчитанная вероятность для коэффициента, тем больше его вклад в риск развития заболевания (табл. 3).

Значения параметров для генотипов по всем приведенным в таблице 4 генам увязаны с функцией, кодируемого ими фермента. Генотип, связанный с повышенной экспрессией гена обозначен «1», пониженной — «-1», гетерозигота — «0». Наличие заболевания также соответствует значению «1».

Таким образом, в нашей работе нам не удалось подтвердить роль полиморфизма гена *AGT* как одного из ведущих маркеров гестоза, полученных в результате мета-анализа (Medica et al.,

Таблица 4

Значения параметров статистической модели

Генотип по полиморфизму гена <i>BKR2</i>	Значение x_{BKR2}	Генотип по полиморфизму гена <i>AGTR1</i>	Значение x_{AGTR1}	Генотип по полиморфизму гена <i>AGTR2</i>	Значение x_{AGTR2}	Наличие хронического пиелонефрита	Значение x_{AGTR2}
T/T	-1	C/C	-1	A/A	-1	наличие	1
T/C	0	A/C	0	C/A	0	отсутствие	0
C/C	1	A/A	1	C/C	1		

2007). Возможная причина такого несоответствия может заключаться в особенностях нашей выборки, в которую были включены больные с гестозом разной степени тяжести и с широким спектром сочетанной патологии.

На основании данной модели мы предложили «границу» риска развития гестоза. Она рассчитана эмпирическим путем на основании нашей выборки. Если предполагаемое значение вероятности $p > 0,47$, то считаем, что существует риск развития гестоза, если меньше — риска нет.

Сбалансированная точность (среднее арифметическое чувствительности и специфичности) данной модели, применительно к нашей выборке, составляет 69%.

Например, если генотип беременной женщины по генам *BKR2*, *AGTR1*, *AGTR2* — C/C, A/C, C/A соответственно, и у нее отсутствует хронический пиелонефрит, то вероятность развития гестоза составляет:

$$p = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_{BKR2} + \beta_2 x_{AGTR1} x_{AGTR2} + \beta_3 x_{XII})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_{BKR2} + \beta_2 x_{AGTR1} x_{AGTR2} + \beta_3 x_{XII})} = \frac{\exp(-0,6059 - 0,4773 \cdot 1 + 0,5 \cdot 0 \cdot 0 + 2,3426 \cdot 0)}{1 + \exp(-0,6059 - 0,4773 \cdot 1 + 0,5 \cdot 0 \cdot 0 + 2,3426 \cdot 0)} = 0,253,$$

что говорит об отсутствии риска гестоза у данной женщины.

И, несмотря на то, что данная модель нуждается в верификации на других выборках, она свидетельствует о том, что адекватную оценку риска гестоза, как мультифакторного заболевания, можно рассчитать на основании комплексной математической оценки клинических, анамнестических и генетических данных.

Эффективность подобной математической модели была продемонстрирована в работе Salimi с коллегами, где они установили совместный вклад полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и некоторых анамнестических данных с риском развития гестоза у иранских женщин [17]. Однако в другой работе, где исследовали вклад хронической гипертензии и полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в риск гестоза, подобные связи установлены не были [29].

Небольшое число публикаций в оценке риска мультифакториальных заболеваний свидетельствует о том, что эти исследования еще находятся в начале пути. Однако нет сомнений в том, что использование новых методов оценки риска с учетом как генетических, так и клинических характеристик открывает новые возможности для объективизации результатов молекулярно-генетических исследований частых мультифакторных заболеваний [9].

Таким образом, результаты настоящего исследования и анализ литературы свидетель-

ствуют о наличии корреляции полиморфизма некоторых генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем с риском развития сосудистых нарушений у беременных женщин на фоне сочетанной патологии — пиелонефрита. Необходимы дальнейшие проспективные и ретроспективные молекулярно-генетические исследования, чтобы объективно оценить значение предложенной нами формулы для расчета риска развития мультифакторной патологии.

Работа выполнена при поддержке ГК № П2387.

Список литературы

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 272 с.
2. Ассоциация полиморфных аллелей генов *ACE* и *eNOS* с развитием гестозов / Малышева О.В. [и др.] // Медицинская генетика. — 2003. — №. 2. — С. 78–82.
3. Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 528 с.
4. Баранов В.С., Айламазян Э.К. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья: методические рекомендации. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 66 с.
5. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензии у детей и полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем / Готов А.С. [и др.] // Молекулярная биология. — 2007. — Т. 41, № 1. — С. 18–25.
6. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. Молекулярное клонирование. — М.: Мир, 1984. — 480 с.
7. Мозговая Е.В. Исследование генетической предрасположенности к гестозу: полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003. — Т. LII, № 2. — С. 25–34.
8. Молекулярная генетика тромбофилии при поздних гестозах / Зайнуллин И.А. [и др.] // Медицинская генетика. — 2007. — Т. 6, № 7. — С. 12–17.
9. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // Медицинская генетика. — 2008. — Т. 8, № 9. — С. 3–9.
10. Радзинский В.Е., Галина Т.В. Проблемы гестоза и подходы к их решению // Казанский медицинский журнал. — 2007. — Т. 88. — С. 114–117.
11. Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. — СПб., 2005. — 208 с.
12. Современные подходы к диагностике наследственных форм тромбофилии / Вашукова Е.С. [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2008. — № 5. — С. 48–53.
13. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: метод. указания / Савельева Г.М. [и др.]. — М, 1968.

14. A low COMT activity haplotype is associated with recurrent preeclampsia in a Norwegian population cohort (HUNT2) / Roten L. T. [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 2011. — Vol. 17, № 7. — P. 439–446.
15. Angiotensin II type 1 and 2 receptors gene polymorphisms in pre-eclampsia and normal pregnancy in three different populations / Akbar S. A. [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 2009. — Vol. 88, № 5. — P. 606–611.
16. Apolipoprotein E polymorphism in South African Zulu women with preeclampsia / Chikosi A. B. [et al.] // *Hypertens. Pregnancy.* — 2000. — Vol. 19. — P. 309–314.
17. Association of angiotensin-converting enzyme intron 16 insertion/deletion and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms with preeclampsia in South East of Iran / Salimi S. [et al.] // *J. Biomed. Biotechnol.* — 2011. — Vol. 10. — P. 515.
18. Chappell S., Morgan L. Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia // *Clinical Science.* — 2006. — Vol. 110. — P. 443–458.
19. Dekker G. A., de Vries J. I. P., Doelitzsch P. M. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 173. — P. 1042–1048.
20. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts / Oudejans C. B. [et al.] // *Hum. Genet.* — 2007. — Vol. 120, № 5. — P. 607–612.
21. Haplotypes of the angiotensin II receptor genes AGTR1 and AGTR2 in women with normotensive pregnancy and women with preeclampsia / Plummer S. [et al.] // *Hum. Mutat.* — 2004. — Vol. 24, № 1. — P. 14–20.
22. Interactions among related genes of rennin-angiotensin system associated with type 2 diabetes / Yang J. K. [et al.] // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33, № 10. — P. 2271–2273.
23. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia. A meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 105. — P. 182–192.
24. Lipoprotein lipase gene mutations and the genetic susceptibility of preeclampsia / Kim Y. J. [et al.] // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38. — P. 992–996.
25. Maternal peripheral blood gene expression in early pregnancy and preeclampsia / Enquobahrie D. A. [et al.] // *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* — 2011. — Vol. 2, № 1. — P. 78–94.
26. McCullagh P., Nelder J. Generalized Linear Models. — 2nd edn. — N. Y.: Chapman Hall, 1989.
27. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C / Bertina R. M. [et al.] // *Nature.* — 1994. — Vol. 369, № 6475. — P. 64–67.
28. National Center for Biotechnology Information URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/> (дата обращения 12.12.2011).
29. Prolylcarboxypeptidase gene, chronic hypertension, and risk of preeclampsia / Wang L. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 195, № 1. — P. 162–171.
30. Serum microRNA expression in pregnancies with preeclampsia / Gunel T. [et al.] // *Genet. Mol. Res.* — 2011. — Vol. 10, № 4.
31. The R Project for Statistical Computing URL: <http://www.R-project.org>. Development Core Team (дата обращения: 15.01.2012).
32. Williams P. J., Pipkin F. B. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2011. — Vol. 25, № 4. — P. 405–417.
33. Xu S., Hu Z. Generalized linear model for interval mapping of quantitative trait loci // *Theor. Appl. Genet.* — 2010. — Vol. 121, № 1. — P. 47–63.

THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM GENE POLYMORPHISM AND THE VASCULAR DISEASE RISK IN PREGNANT WOMEN WITH PRE-ECLAMPSIA

Glotov A. S., Vashukova E. S., Kanaeva M. D., Kurilov R. V., Bikmullina D. R., Zainulina M. S., Ivashchenko T. E., Baranov V. S.

■ **Summary:** In the present work the renin-angiotensin system gene polymorphisms *REN* (I9–83G>A), *AGT* (M235T), *AGTR1* (1166A>C), *AGTR2* (3123C>A), *BKR2* (–58T>C) in pregnant women with preeclampsia, women with physiological pregnancy, healthy donors have been studied using allele-specific hybridization on the biochip. There were no statistically significant differences in genotypes distribution and allele frequencies of any genes between pre-eclampsia patients and women with normal pregnancy or donors ($p > 0.05$). However, it was shown that C/C genotype for the *AGTR2* gene is a risk factor for preeclampsia in women with chronic pyelonephritis. In addition, accuracy of predicting the risk of pre-eclampsia based on the pyelonephritis availability and genotypes for genes *AGTR1*, *AGTR2*, *BKR2* was 69% using a logistic regression method.

■ **Key words:** pregnancy; pre-eclampsia; donors; renin-angiotensin system; polymorphism of the genes *REN*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *BKR2*; biochips.

■ Адреса авторов для переписки

Глотов Андрей Сергеевич — к. б. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** anglotov@mail.ru

Вашукова Елена Сергеевна — лаборант-исследователь, ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru

Glotov Andrey Sergeevich — candidate of biological scientist, scientist, lab. of prenatal diagnosis of congenital and inherited diseases, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Russian Academy of Medical Sciences, 199034, Russia, Saint Petersburg, 3, Mendeleyevskaya line. **E-mail:** anglotov@mail.ru

Vashukova Elena Sergeevna — scientist, lab. of prenatal diagnosis of congenital and inherited diseases, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Russian Academy of Medical Sciences, 199034, Russia, Saint Petersburg, 3, Mendeleyevskaya line. **E-mail:** iagmail@ott.ru

Канаева Мария Дмитриевна — студентка. Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Бикмуллина Дина Рустемовна — врач. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Курилов Роман Владимирович — студент. Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Зайнулина Марина Сабировна — д. м. н., главный врач, заместитель директора по лечебной и научной работе. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Иващенко Татьяна Эдуардовна — профессор, д. б. н., ведущий научный сотрудник. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Баранов Владислав Сергеевич — Заведующий Лабораторией пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний, д. м. н., член-корр. РАМН, профессор. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Kanaeva Maria Dmitrievna — student. Faculty of Biology and Soil Sciences. Saint-Petersburg State University, 199034, Russia, Saint-Petersburg, 7-9 Universitetskaya nab. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Bicmullina Dina Rustemovna — obstetrician-gynecologist. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Russian Academy of Medical Sciences. 199034, Russia, Saint Petersburg, 3, Mendeleevskaya line. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Kurilov Roman Vladimirovich — student. Faculty of Biology and Soil Sciences, Saint-Petersburg State University. 199034, Russia, Saint-Petersburg, 7-9 Universitetskaya nab. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Zainulina Marina Sabirovna — doctor of medical sciences, head doctor, deputy director of medical and scientific work. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Russian Academy of Medical Sciences, 199034, Russia, Saint Petersburg, 3, Mendeleevskaya line. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Ivashchenko Tatiana Eduardovna — professor, doctor of biological sciences, senior scientist, lab. of prenatal diagnosis of congenital and inherited diseases, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Russian Academy of Medical Sciences, 199034, Russia, Saint Petersburg, 3, Mendeleevskaya line. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Baranov Vladislav Sergeevich — professor, chief of the Laboratory for Prenatal Diagnosis. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Northwest Branch of the Russian Academy of Medical Sciences 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.