

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА, ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И ФОНОВОЙ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

© Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, А.Э. Каспарова, И.И. Мордовина, М.Ю. Донников, Д.П. Телицын

Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет», Сургут

Для цитирования: Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Каспарова А.Э., Мордовина И.И., Донников М.Ю., Телицын Д.П. Особенности взаимодействий генов системы гемостаза, фолатного цикла и фоновой коморбидной патологии в прогнозе развития преэклампсии // Журнал акушерства и женских болезней. — 2020. — Т. 69. — № 5. — С. 49–58. <https://doi.org/10.17816/JOWD69549-58>

Поступила: 04.08.2020

Одобрена: 08.09.2020

Принята: 12.10.2020

■ **Актуальность.** В настоящее время остается актуальным поиск ранних предикторов развития преэклампсии. Возникает необходимость изучения материнских факторов, влияющих на развитие преэклампсии, — межгенных взаимодействий у беременной с однонуклеотидными полиморфизмами генов, ассоциированных с системой гемостаза и фолатного цикла, а также предикторов этих состояний.

Цель — оценить роль коморбидной патологии и полиморфизма генов, ассоциированных с системой гемостаза и фолатного цикла, в прогнозе развития преэклампсии у беременной.

Материалы и методы исследования. Обследованы 158 беременных, разделенных на две группы: 92 женщины с преэклампсией и 66 условно здоровых пациенток. У пациенток изучен соматический анамнез, проведен анализ течения и исходов беременности. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени однократно исследовано носительство однонуклеотидных полиморфизмов генов, ответственных за систему гемостаза и фолатного цикла. Межгенные взаимодействия проанализированы с использованием программы MDR 3.0.2.

Результаты исследования. Изучено семь генов, ответственных за систему гемостаза, и три гена фолатного цикла. Развитие преэклампсии наиболее часто, по данным исследования случай – контроль, связано с однонуклеотидными полиморфизмами генов коагуляционного фактора *F7 10976G>A* (9,49 %) и метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR 677C>T* (A223V) (5,35 %). На долю комбинаций однонуклеотидных полиморфизмов гена антагониста тканевого активатора плазминогена *SERPINE1 (PAI-1)* и гена фактора тромбоцитарного гликопротеина интегрин $1\alpha-2$ *ITGA2 (SERPINE1 (PAI-1) (5G>4G) + ITGA2 (807C>T))* приходится 18,28 %, а на долю *SERPINE1 (PAI-1) (5G>4G) + MTHFR (677C>T)* — 14,26 %. Получена трехлокусная модель синергизма развития преэклампсии *SERPINE1 (PAI-1) (5G>4G) + MTHFR (677C>T) + ITGA2 (807C>T)*, которая характеризуется воспроизводимостью 10/10 и точностью предсказаний развития преэклампсии 84,3 %.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о большом значении комбинации однонуклеотидных полиморфизмов в генах *ITGA2*, *SERPINE1 (PAI-1)*, *MTHFR* при формировании преэклампсии.

■ **Ключевые слова:** межгенные взаимодействия; однонуклеотидный полиморфизм; гены — маркеры системы гемостаза и фолатного цикла; преэклампсия; ингибитор плазминогена I типа, ген интегрин альфа-2; ген метилентетрагидрофолатредуктазы.

SPECIFIC INTERACTIONS BETWEEN GENES OF THE HEMOSTASIS SYSTEM, FOLATE CYCLE AND BACKGROUND COMORBID PATHOLOGY IN THE PROGNOSIS OF PREECLAMPSIA

© L.D. Belotserkovtseva, L.V. Kovalenko, A.E. Kasparova, I.I. Mordovina, M.Yu. Donnikov, D.P. Telitsyn

Surgut State University, Surgut, Russia

For citation: Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Kasparova AE, Mordovina II, Donnikov MYu, Telitsyn DP. Specific interactions between genes of the hemostasis system, folate cycle and background comorbid pathology in the prognosis of preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(5):49-58. <https://doi.org/10.17816/JOWD69549-58>

Received: August 4, 2020

Revised: September 8, 2020

Accepted: October 12, 2020

▪ **Hypothesis/aims of study.** The search for early predictors of preeclampsia currently remains relevant. There is still a need to study maternal factors affecting the development of preeclampsia such as intergenic interactions in a pregnant woman with single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes associated with hemostasis system and folate cycle, as well as predictors. The aim of this study was to assess the role of comorbid pathology and gene polymorphism associated with the hemostasis system and folate cycle in predicting preeclampsia in a pregnant woman.

Study design, materials and methods. We examined 158 pregnant women in two study groups, including 92 women with preeclampsia and 66 healthy subjects. Somatic anamnesis of the patients was studied, with the course and outcomes of pregnancy analyzed. The carriage of SNPs in genes involved in hemostasis and the folate cycle was studied once by the method of polymerase chain reaction in real time with amplification of polymorphic loci and restriction analysis using specific endonucleases. The analysis of intergenic interactions was performed using the MDR 3.0.2 program.

Results. Seven genes involved in hemostasis and three genes involved in the folate cycle were studied. The highest entropy of the case-control status for preeclampsia is associated with the locus of coagulation factor *F7* 10976G>A — 9.49% and that of methylenetetrahydrofolate reductase *MTHFR* 677C>T (A223V) — 5.35%. The combination of loci of the tissue plasminogen activator inhibitor-1 gene *SERPINE1* (*PAI-1*) and the platelet glycoprotein integrin 1 α -2 gene *ITGA2* (*SERPINE1* (*PAI-1*) (5G>4G) + *ITGA2* (807C>T)) account for 18.28%, and *SERPINE1* (*PAI1*) (5G>4G) + *MTHFR* (677C>T) 14.26% of results. A three-locus synergy model *SERPINE1* (*PAI-1*) (5G>4G) + *MTHFR* (677C>T) + *ITGA2* (807C>T) responsible for the development of preeclampsia was obtained, which has a reproducibility of 10/10 and an accuracy of predictions of 84.3%.

Conclusion. Our data indicate a high contribution of the *ITGA2*, *SERPINE1* (*PAI-1*), and *MTHFR* mutations combination to the prediction of preeclampsia.

▪ **Keywords:** intergenic interactions; single nucleotide polymorphism; markers; hemostasis; folate cycle; preeclampsia; plasminogen activator inhibitor-1 gene; alpha-2 integrin gene; methylenetetrahydrofolate reductase gene.

Введение

Преэклампсия остается одним из ведущих осложнений беременности и отнесена к «большим акушерским синдромам», осложняющим течение гестации. Притом что преэклампсия затрагивает всего 3–8 % беременных, она вносит значимый вклад в показатель материнской и младенческой смертности, влияет на состояние здоровья как матери, так и ребенка [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, во время гестации, в родах и послеродовом периоде каждый седьмой-восьмой случай (13–14 %) материнской смертности связан с этой грозной патологией [2].

Несмотря на то что поиску значимых этиологических факторов риска развития преэклампсии в силу ее медицинской и социальной значимости посвящены многочисленные исследования, окончательного ответа на вопрос первопричины формирования данной грозной патологии беременности не получено. Многие ученые склоняются к мнению, что большая доля причин, в числе которых имеют значение как средовые, так и генетические факторы, только предрасполагает к развитию осложнения беременности, но остается непонятным с позиций доказательной медицины пусковой механизм развития преэклампсии [3, 4].

Согласно научной концепции последнего десятилетия для инициации преэклампсии необходимо сочетание двух условий: синергического

действия материнских факторов (генетических, алиментарных, метаболических) и сниженного плацентарного кровоснабжения [5, 6]. В свете этой концепции подтверждена прямая корреляционная связь между рядом заболеваний женщины и риском развития гипертензии беременных.

Так, выявлена связь между развитием преэклампсии и наличием инфекции мочевых путей у беременных. В одном из доказательных исследований американских ученых при наблюдении 2607 женщин с инфекцией мочевых путей во время гестации преэклампсию регистрировали в 4 раза чаще по сравнению с беременными без инфекции мочевых путей (31,1 % против 7,8 %) [7]. При изучении факторов риска развития преэклампсии для клинического прогнозирования у 3176 и 1010 беременных была определена высокая корреляционная связь вышеназванного осложнения с сахарным диабетом, ожирением, артериальной гипертензией у родственников и уровнем артериального давления у самой женщины [8, 9].

Преэклампсия относится к заболеваниям с высокой частотой наследования. Однако установить клиническую значимость определенного гена, его вклад в развитие преэклампсии, а также возможность исследования данного маркера в качестве скрининга не удалось [10].

У каждого человека, за исключением однояйцевых близнецов, геном уникален. Генетический полиморфизм обусловлен популяционными,

этническими и индивидуальными различиями генома в человеческой популяции [11]. Наследование полиморфных мутаций генов определяет уникальность каждого человека и предрасположенность к тем или иным мультифакторным заболеваниям и осложнениям беременности [12, 13]. Поскольку в основе механизма развития преэклампсии, по-видимому, лежат воспалительные процессы, нарушения эндотелия и микроциркуляции, которые тесно связаны с риском тромбообразования, вполне закономерно, что поиск факторов риска гипертензии при беременности проводят в части генома, ответственной за гемостаз [3, 14].

В настоящее время установлено, что дефекты во многих генах человека могут приводить к нарушениям в свертывающей системе крови. Среди них немаловажное значение имеют гены, ассоциированные с системой гемостаза и фолатного цикла, которые отнесены к однонуклеотидному полиморфизму, или точечным мутациям (ОНП, SNP — single nucleotide polymorphism). На данный момент существует множество публикаций о вкладе тех или иных точечных мутаций ОНП в развитие мультифакторных заболеваний [15–17]. Однако в связи с отсутствием четких математических методов расчета предрасположенности к тем или иным мультифакторным заболеваниям в зависимости от наличия генных полиморфизмов сохраняются трудности в интерпретации того или иного результата генетического тестирования. В особенности это касается заболеваний, опосредованных генными, метаболическими и средовыми факторами. К ним можно отнести патологию сердечно-сосудистой системы, гипертоническую болезнь и другие, в том числе и гипертензивные расстройства при беременности, включая преэклампсию [1, 18, 19].

Диагностика клинических признаков преэклампсии чаще всего не вызывает затруднений, но она часто бывает запоздалой. Именно поэтому в настоящее время поиск предикторов раннего скрининга данного осложнения беременности остается актуальным. Для определения вероятности развития гипертензивных расстройств во время беременности возникает необходимость изучения при планировании беременности на ранних ее этапах материнских факторов, влияющих на развитие преэклампсии, — коморбидной патологии (для определения групп риска) и полиморфизма генов, ассоциированных с системой гемостаза и фолатного цикла.

Цель исследования — оценить роль коморбидной патологии и полиморфизма генов, ассоциированных с системой гемостаза и фолатного цикла, в прогнозе развития преэклампсии у беременной.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 158 беременных, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа — Югры (ХМАО) и завершивших беременность в 2018–2019 гг. в Сургутском клиническом перинатальном центре (медицинской организации 3-го уровня). По данным анализа исходов беременности, родов и послеродового периода все обследованные были разделены на две группы — основную группу исследования составили 92 женщины с преэклампсией; в контрольную группу были включены 66 условно здоровых пациенток, у которых осложнений не было.

Критериями включения в основную группу были повышение артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст. и суточная протеинурия $>0,3$ г/л, впервые выявленные после 20-й недели гестации.

Критериями невключения (исключения) в исследование были наличие ВИЧ-инфекции, беременность после применения вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодие.

Всем пациенткам перед завершением беременности однократно проведено исследование статуса ОНП генов системы гемостаза и фолатного цикла методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием детектирующего амплификатора ДТ-96 и коммерческих наборов «КардиоГенетика тромбофилия» и «Генетика метаболизма фолатов» производства компании «ДНК-Технологии» (Россия). У обследованных женщин определяли ОНП следующих генов, ассоциированных с системой гемостаза и фолатного цикла: *F5*: 1691G>A (мутация Leiden); *F7*: 10976 G>A; *F13A1*: 103G>T; *FGB*: -455G>A, *ITGA2*: 807C>T; *ITGB3*: 1565T>C; *SERPINE1 (PAI1)*: -675_5G>4G; *MTHFR*: 677C>T; 1298A>C; *MTR*: 2756A>G; *MTRR*: 66A>G.

Степень различия по частоте аллелей между группами оценивали путем расчета критерия углового преобразования Фишера (ϕ). Статистически значимыми показателями считали значения $p < 0,05$. Для определения ассоциации преэклампсии с аллелями генов системы гемостаза и фолатного цикла применяли метод отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным

Таблица 1 / Table 1

Анализ соматических заболеваний у женщин с преэклампсией, носителей однонуклеотидного полиморфизма генов системы гемостаза и фолатного цикла, абс. знач. (%)

Somatic diseases in women with preeclampsia who are carriers of single nucleotide polymorphisms in genes involved in hemostasis and the folate cycle, abs. values (%)

Группы / Соматические заболевания / Статистические показатели	Контрольная группа n = 66	Группа женщин с преэклампсией n = 92
Артериальная гипертензия	0	50 (54,3 %)
Se		54,3; 100 %
PVP		100; 51,2 %
ДЭ		36,8 %
φ; p		10,3; <0,01*
ОШ, 95 % ДИ		24,90 (1,6–392,0)*
Заболевания почек	3 (4,5 %)	30 (32,6 %)
Se		32,6; 95,5 %
PVP		93,7; 40,4 %
ДЭ		52,9 %
φ; p		4,8; <0,01*
ОШ, 95 % ДИ		10,16 (2,95–35,02)*
Анемия среднетяжелой степени	0	26 (28,3 %)
Se		28,3; 100 %
PVP		100; 40 %
ДЭ		51,5 %
φ; p		6,9; <0,01*
ОШ, 95 % ДИ		13,21 (0,82–212,62)*
Гестационный сахарный диабет	3 (4,5 %)	24 (26,1 %)
Se		26,1; 95,5 %
PV		92,3; 38,2 %
ДЭ		48,5 %
φ; p		3,98; <0,01*
ОШ, 95 % ДИ		7,41 (2,13–25,82)*
Заболевания печени	6 (9,1 %)	6 (6,5 %)
Se		6,5; 90,9 %
PVP		60,0; 31,8 %
ДЭ		33,8 %
φ; p		0,60; >0,05
ОШ, 95 % ДИ		0,70 (0,22–2,27)
Заболевания щитовидной железы	6 (9,1 %)	12 (13,0 %)
Se		13,0; 90,9 %
PVP		75,0; 33,3 %
ДЭ		38,2 %
φ; p		0,78; >0,05
ОШ, 95 % ДИ		1,50 (0,53–4,23)
Ожирение	9 (13,6 %)	24 (26,1 %)
Se		26,1; 86,4 %
PVP		80,0; 35,9 %
ДЭ		45,5 %
φ; p		1,96; >0,05
ОШ, 95 % ДИ		2,23 (0,96–5,19)

Примечание: * значимость различий между группой пациентов с преэклампсией и контрольной группой; Se — чувствительность; Sp — специфичность; PVP — прогностическая значимость положительного результата; PVN — прогностическая значимость отрицательного результата; ДЭ — диагностическая эффективность; φ — критерий углового распределения Фишера; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

интервалом (ДИ). С целью поисков предикторов развития преэклампсии определяли чувствительность (Se); специфичность (Sp); прогностическую значимость (точность) положительного (PVP) и отрицательного (PVN) результатов; диагностическую эффективность (ДЭ) общесоматических факторов.

Межгенные взаимодействия проанализированы методом сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) в среде открытой программы MDR 3.0.2.

Исследование выполняли в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации и Директивах Европейского союза (8/609ЕС), при получении добровольного информированного согласия пациенток на участие в комплексном исследовании и одобрения локального этического комитета.

Результаты и их обсуждение

Возраст, начало менархе, срок проживания в Ханты-Мансийском автономном округе не имели статистически значимых различий в исследуемых группах. Было установлено, что в анамнезе среди беременных с преэклампсией отмечался высокий процент пациенток с артериальной гипертензией (54,3 %), инфекцией мочевых путей (32,6 %), анемией среднетяжелой, тяжелой степеней (28,6 %), гестационным сахарным диабетом (26,1 %) и ожирением (26,1 %). Во всех вышеназванных случаях были выявлены низкая чувствительность и прогностическая

значимость заболеваний для трактовки возможного развития преэклампсии при настоящей беременности, но высокие специфичность и прогностическая значимость положительного результата. При этом диагностическая эффективность этих признаков развития преэклампсии была недостаточной (36,8; 52,9; 51,5; 48,5 %) (табл. 1).

У 69,7 % [$\phi = 8,4$; $p < 0,01$; ОШ = 35,70; ДИ 95 % (2,3–556,3)] пациенток основной группы возникновению клинических проявлений преэклампсии предшествовали гемодинамические нарушения в маточном и плодовом кровотоке (гемодинамические нарушения IA, IB и II степеней). В группе контроля данная патология не встречалась.

При анализе данных генетического исследования у всех пациенток основной и контрольной групп в 100 % случаев наблюдалось сочетанное носительство ОНП генов системы гемостаза и фолатного цикла. Нами выявлена ассоциация ОНП –675_5G>4G гена ингибитора активатора плазминогена *SERPINE1* (*PAI1*) и 66A>G гена метионин-синтаза-редуктазы (*MTRR*) с развитием преэклампсии. Частота их встречаемости в основной группе составила 78,3 и 82,6 % против 54,5 и 50,0 % в группе контроля ($p < 0,01$). Аллель 4G гена *SERPINE1* (*PAI1*) приводит к нарушению выработки плазминогена, а аллель G гена *MTRR* фенотипически может проявляться развитием гипергомоцистеинемии и тромботических нарушений (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Частота полиморфизмов генов — маркеров системы гемостаза и фолатного цикла у женщин с преэклампсией и условно здоровых беременных, абс. знач. (%)

Frequency of polymorphisms in genes involved in hemostasis and the folate cycle in women with preeclampsia and in healthy pregnant women, abs. values (%)

Группы / гены / аллели	Группа контроля n = 66 Абс (%)	Группа женщин с преэклампсией n = 92 Абс (%)	ϕ ; p	ОШ, 95 % ДИ
F5: 1691G>A (мутация Leiden)				
G/G	66 (100 %)	91 (98,9 %)	1,29; $p > 0,05$	2,44 (0,12–48,91)
G/A	0	1 (1,1 %)		
A/A	0	0		
F7: 10976 G > A				
G/G	59 (89,4 %)	80 (86,9 %)	1,22; $p > 0,05$	1,50 (0,58–3,86)
G/A	7 (10,6 %)	10 (10,9 %)		
A/A	0	2 (2,2 %)		
F13A1: 103G > T				
G/G	46 (69,7 %)	60 (65,2 %)	0,59; $p > 0,05$	1,23 (0,63–2,42)
G/T	16 (24,2 %)	24 (26,1 %)		
T/T	4 (6,01 %)	8 (8,7 %)		

Группы / гены / аллели	Группа контроля n = 66 Абс (%)	Группа женщин с преэклампсией n = 92 Абс (%)	φ; p	ОШ, 95 % ДИ
FGF: -455G > A				
G/G	30 (45,5 %)	54 (58,7 %)	0,52; p > 0,05	1,10 (0,58–2,01)
G/A	27 (41,0 %)	30 (32,6 %)		
A/A	9 (13,6 %)	8 (8,7 %)		
SERPINE1 (PAI1): -675_5G > 4G				
5G/5G	30 (45,5 %)	20 (21,7 %)	5,00; p < 0,01	2,58 (1,28–5,20)
5G/4G	20 (30,3 %)	38 (41,3 %)		
4G/4G	16 (24,2 %)	34 (37,0 %)		
ITGA2: 807C > T				
C/C	36 (54,6 %)	44 (47,8 %)	0,83; p > 0,05	1,31 (0,69–2,47)
C/T	15 (22,7 %)	34 (37,0 %)		
T/T	15 (22,7 %)	14 (15,2 %)		
ITGB3: 1565T > C				
T/T	54 (81,8 %)	66 (71,7 %)	1,48; p > 0,05	1,77 (0,82–3,84)
T/C	12 (18,2 %)	24 (26,1 %)		
C/C	0	2 (2,2 %)		
MTHFR: 677C > T				
C/C	36 (54,5 %)	54 (58,7 %)	0,52; p > 0,05	0,84 (0,45–1,60)
C/T	24 (36,4 %)	34 (37,0 %)		
T/T	6 (9,1 %)	4 (4,3 %)		
MTHFR: 1298A > C				
A/A	34 (51,5 %)	56 (60,9 %)	1,55; p > 0,05	0,68 (0,36–1,29)
A/C	25 (37,9 %)	26 (28,2 %)		
C/C	7 (10,6 %)	10 (10,9 %)		
MTRR: 66A > G				
A/A	33 (50,0 %)	16 (17,4 %)	4,04; p < 0,01	4,75 (2,30–9,79)
A/G	24 (36,4 %)	46 (50,0 %)		
G/G	9 (13,6 %)	30 (32,6 %)		
MTR: 2756A > G				
A/A	36 (54,5 %)	58 (63,1 %)	1,07; p > 0,05	0,70 (0,37–1,34)
A/G	24 (36,4 %)	32 (34,7 %)		
G/G	6 (9,1 %)	2 (2,2 %)		

Примечание: φ — критерий углового распределения Фишера; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Статистически значимых различий в частоте носительства ОНП других генов системы гемостаза и фолатного цикла между группами обнаружено не было. Развитие преэклампсии происходит под влиянием межгенных взаимодействий, поэтому необходимо изучать комбинации различных локусов. В связи с этим нами выполнено моделирование влияния межгенных взаимодействий различных ОНП системы гемостаза и фолатного цикла на развитие преэклампсии методом MDR. Наибольшая взаимосвязь, по данным исследования случай – контроль, выявлена с локусами коагуляционного фактора *F7: 10976A>G* (9,49 %)

и *MTHFR: 677C > T* (5,35 %). При этом межгенное взаимодействие данных локусов имело слабую силу (1,55 %). На долю комбинаций ОНП *SERPINE1 (PAI1): -675_5G>4G + ITGA2: 807C>T* приходится 18,28 %, а на *PAI-1: -675_5G > 4G + MTHFR: 677C>T* — 14,26 % (рис. 1). В данной комбинации локусной модели присутствует гликопротеин интегрин A2, который является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену, фактору Виллебранда и других факторов свертывания, способствует увеличению скорости адгезии тромбоцитов к коллагену 1-го типа и повышает риск тромбоза, инсульта, инфаркта миокарда.

Нами также создана трехлокусная модель синергизма для развития преэклампсии *SERIPNE1 (PAI1)*: $-675_5G > 4G + MTHFR: 677C > T + ITGA2: 807C > T$, которая обладает воспроизводимостью 10/10, точностью предсказаний 84,3 %, чувствительностью 66,1 %, специфичностью 97,2 %, $X^2 = 11,05$ ($p = 0,0009$).

Для контрольной группы была получена двухлокусная модель синергизма *ITGA2: 807CT + MTHFR: 1298AC* с воспроизводимостью 9/10, точностью предсказаний 74,1 %, чувствительностью 66,7 %, специфичностью 83,3 %, $X^2 = 5,0451$ ($p = 0,0247$). Наиболее сильная связь была обнаружена для ассоциаций полиморфизмов *ITGA2-2CT + MTHFR-1298AC* — 7,28 % и *PAI-1-5G5G + ITGB-3TT* — 4,43 % (рис. 2), что может говорить о протективном действии сочетания данных полиморфизмов в отношении преэклампсии. Для пояснения: во втором варианте локусной модели присутствует гликопротеин интегрин А3, который также ассоциирован с повышенным риском тромбообразования, приводящего к сердечно-сосудистой патологии, раннему прерыванию беременности вследствие тромботического поражения плаценты.

В то же время необходимо указать, что, по данным литературы, наибольший вклад в нарушение кровоснабжения плаценты и развитие плацентарных нарушений в стадии декомпенсации также вносят мутации/ОНП, способствующие развитию преэклампсии, — *MTHFR: 677C > T* — 100 %, *SERIPNE1 (PAI1): 675_5G > 4G* — 87 % — в равных долях как гомо-, так и гетерозиготных форм [20]. При этом вклад точечных мутаций ОНП — *ITGA2: 807C > T* и сочетанное влияние вышеназванных генов как предикторов развития плацентарных нарушений мы не изучали.

Обсуждение результатов

Актуальность и сложность изучения генетической архитектуры преэклампсии как многофакторного заболевания не вызывает сомнений. Сегодня существует около 30 теорий возникновения преэклампсии, при трактовке которых большую роль отводят генетической детерминанте развития заболевания [21].

В развитие преэклампсии как тяжелого осложнения беременности вносят вклад врожденные и приобретенные тромбофилии. Известно, что при физиологической подготовке к имплантации плодного яйца увеличивается активность ингибитора плазминогена 1-го типа

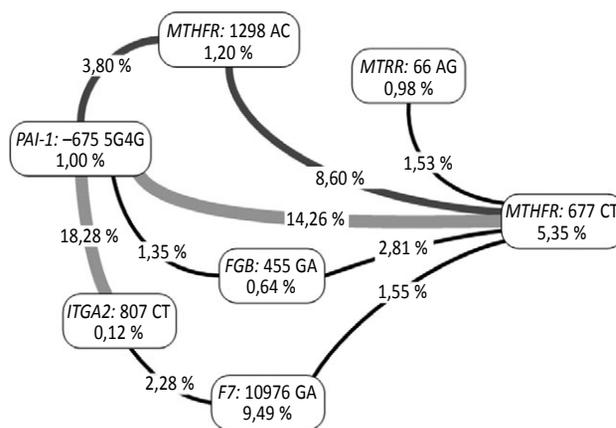


Рис. 1. Межгенные взаимодействия полиморфных локусов ряда генов системы гемостаза и фолатного цикла на фоне преэклампсии: светло-серый цвет — выраженный синергизм; темно-серый — умеренный синергизм; черный — аддитивное взаимодействие; сила и направленность взаимодействия выражены в процентах

Fig. 1. Intergenic interactions of polymorphic loci of genes involved in hemostasis system and the folate cycle in preeclampsia. Strong synergy (light gray), moderate synergy (dark gray), additive interaction (black); interaction strength and direction is expressed in entropy, %

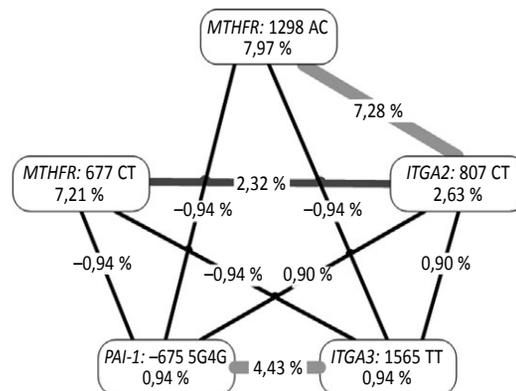


Рис. 2. Межгенные взаимодействия полиморфных локусов ряда генов системы гемостаза и фолатного цикла у условно здоровых пациенток: светло-серый цвет — выраженный синергизм; темно-серый — умеренный синергизм; черный — аддитивное взаимодействие; сила и направленность взаимодействия выражены в процентах

Fig. 2. Intergenic interactions of polymorphic loci of genes involved in hemostasis system and the folate cycle in healthy patients. Strong synergy (light gray), moderate synergy (dark gray), additive interaction (black); interaction strength and direction is expressed in entropy, %

[*SERIPNE1 (PAI1)*], но при повреждении эндотелия этот фактор может привести к нарушениям в системе гемостаза и развитию тромбообразования. Описана связь между наличием

ОНП генов метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) и развитием тромботических нарушений во время беременности [3, 20].

В соответствии с последними научными данными развитие преэклампсии ассоциировано с нарушениями плацентации, неполной трансформацией в спиральные артерии, нарушением ремоделирования сосудов и развитием дисфункции эндотелия [3, 5]. При этом материнские факторы при развитии преэклампсии и формировании плацентарных нарушений являются потенцирующим фоном для развития патологии беременности. В ряде исследований сообщается, что в числе наиболее значимых факторов, которые предшествуют возникновению преэклампсии, имеют значение эндокринные, метаболические, генетические и алиментарные нарушения [3, 14, 20]. Поскольку в основе вышеназванных нарушений/заболеваний, так же как и при преэклампсии, лежат воспаление, эндотелиальная дисфункция, микроциркуляторные нарушения, а также дефекты в системе гемостаза и клеток эндотелия, эта связь становится очевидной.

Наше исследование подтвердило, что у женщин с преэклампсией с высокой частотой в порядке убывания отмечалась такая соматическая патология, как артериальная гипертензия (54,3 %), инфекция почек (32,6 %), анемия (28,3 %), гестационный сахарный диабет (26,1 %) и ожирение (26,1 %). При этом течение беременности осложнялось нарушением маточного и плодового кровотока (69,7 %), то есть плацентарными нарушениями. Однако диагностическая эффективность коморбидной патологии (артериальной гипертензии, заболеваний почек, анемии, гестационного сахарного диабета) для прогноза развития преэклампсии характеризовалась низкой чувствительностью (до 54,3 %), высокой специфичностью (до 100 %), а прогностическая ценность составила около 50 % и менее по всем вышеназванным заболеваниям.

При анализе данных генетического исследования на носительство ОНП генов, ассоциированных с системой гемостаза и фолатного цикла, было выявлено, что при развитии преэклампсии с высокой частотой определяются следующие ОНП: 675_5G > 4G гена ингибитора активатора плазминогена *SERPINE1 (PAI1)* (78,3 %) и 66A > G гена метионинсинтаза-редуктазы (*MTRR*) (82,6 %), а также часто встречаются комбинации ОНП генов *PAI-1: -675_5G > 4G + ITGA2: 807C > T, PAI-1:*

-675_5G > 4G + MTHFR: 677C > T, SERIPNE1 (PAI1): -675_5G > 4G + MTHFR: 677C > T + ITGA2: 807C > T. Вероятно, сочетанное носительство ОНП генов, ассоциированных с системой гемостаза и фолатного цикла и ответственных за нарушение синтеза активатора плазминогена, состояние эндотелия и повышение активации агрегации тромбоцитов, служит пусковым фактором, приводящим к повреждению эндотелиальной стенки сосудов, микроциркуляторным нарушениям, образованию тромбов в межворсинчатом и сосудистом пространстве, нарушению инвазии трофобласта.

Данный генотип может претендовать на роль раннего предиктора формирования преэклампсии и, возможно, плацентарной недостаточности. В то же время все вышеназванные гены относятся к факторам с умеренным риском развития тромбообразования [14].

Заключение

Оценка вклада коморбидной патологии в развитие преэклампсии не может быть методом прогноза развития гипертензивных расстройств в связи с низкой чувствительностью и высокой специфичностью признаков.

Исследование ОНП генов, ассоциированных с системой гемостаза и фолатного цикла [*SERPINE1 (PAI1), ITGA2, MTHFR*], с помощью трехлокусной модели можно проводить в качестве скрининга для прогнозирования развития преэклампсии с ранних сроков беременности, так как полученные результаты свидетельствуют о высоком вкладе комбинации ОНП данных генов в формирование преэклампсии.

Поскольку механизмы развития преэклампсии и кардиоваскулярных заболеваний схожи, на наш взгляд, существует необходимость в дополнительном изучении полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем, а также в исследовании комбинаций вышеприведенных ОНП генов как возможных предикторов плацентарных нарушений. Это позволит создать многокомпонентную скрининговую модель для прогноза развития не только преэклампсии, но и других осложнений беременности.

Использование полученных результатов можно рекомендовать с целью профилактики тяжелых форм плацентарных нарушений и преэклампсии на этапе прегравидарной подготовки женщины после проведения дополнительных исследований.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках гранта Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) «Влияние генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии. Патогенетические подходы к превентивной и персонифицированной терапии» № 18-415-860006.

Литература

1. Клинические рекомендации (протокол лечения). Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия и эклампсия [интернет]. – М., 2016. [Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya). Gipertenzivnyye rasstroystva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periodakh. Preeklampsiya i eklampsiya [Internet]. Moscow; 2016. (In Russ.)]. Доступно по: <https://sudact.ru/law/pismo-minzdrava-rossii-ot-07062016-n-15-4102-3483/prilozhenie/>. Ссылка активна на 17.05.2020.
2. Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, et al. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: A WHO secondary analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e91198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091198>.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурова С.М., и др. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии (синдром потери плода, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбозы и тромбоэмболии): руководство для врачей. – М.: Триада-Х, 2008. – 152 с. [Makatsariya AD, Bitsadze VO, Baymurova SM, et al. Profilaktika povtornykh oslozheniy beremennosti v usloviyakh trombofilii (sindrom poteri ploda, gestozy, prezhdevremennaya otsloyka normal'no raspolozhennoy platsenty, trombozy i tromboembolii): rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Triada-X; 2008. 152 p. (In Russ.)]
4. Радзинский В.Е., Бриль Ю.А. Инфекционная преэклампсия? // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2017. – № 5. – С. 89–96. [Radzinskiy VE, Bril' YuA. Infektsionnaya preeklampsiya? StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodny brak. 2017;(5):89-96. (In Russ.)]
5. Redman CW, Sargent IL, Staff AC. IFPA Senior Award Lecture: Making sense of pre-eclampsia – two placental causes of preeclampsia? *Placenta*. 2014;35(Suppl):S20-S25. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.12.008>.
6. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: Variations on the theme. *Placenta*. 2009;30(Suppl A):S32-S37. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.009>.
7. Easter SR, Cantonwine DE, Zera CA, et al. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):387.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.101>.
8. Antwi E, Groenwold RH, Browne JL, et al. Development and validation of a prediction model for gestational hypertension in a Ghanaian cohort. *BMJ Open*. 2017;7(1):e012670. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012670>.
9. Antwi E, Klipstein-Grobusch K, Browne JL, et al. Improved prediction of gestational hypertension by inclusion of placental growth factor and pregnancy associated plasma protein-a in a sample of Ghanaian women. *Reprod Health*. 2018;15(1):56. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0492-9>.
10. Белоцерковцева Л.Д., Телицын Д.П., Коваленко Л.В., и др. Генетические предикторы ранней и поздней форм преэклампсии. Патогенетические подходы к лечению преэклампсии // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – № 4. – С. 79–86. [Belotserkovtseva LD, Telicyn DP, Kovalenko LV, et al. Genetic predictors of early and late forms of pre-eclampsia: pathogenetic approaches to treatment of pre-eclampsia. Vestnik SurGU. Medicina. 2019;(4):79-86. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2019-4-79-86>.
11. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. Т. 1. – М.: Мир, 1989. – 308 с. [Fogel' F, Motul'ski A. Genetika cheloveka. Vol. 1. Moscow: Mir; 1989. 308 p. (In Russ.)]
12. Баранов В.С. Геномика на пути к предиктивной медицине // Acta Naturae. – 2009. – Т. 1. – № 3. – С. 77–88. [Baranov VS. Genome paths a way to personalized and predictive medicine. Acta Naturae. 2009;1(3):77-88. (In Russ.)]
13. Баранов В.С. Геном человека, недостающая наследственность и генетический паспорт // Медицинская генетика. – 2011. – Т. 10. – № 9. – С. 3–10. [Baranov VS. Human genome, missing heritability and personal genetic data-bank. Meditsinskaya genetika. 2011;10(9):3-10. (In Russ.)]
14. Мазайшвили К.В., Стойко Ю.М., Хлевцова Т.В., и др. Генетический базис «триединства» структурно-функционального комплекса гемостаза и тромбофилии // Вестник СурГУ. Медицина. – 2017. – № 1. – С. 39–45. [Mazayshvili KV, Stoyko YM, Khlevtova TV, et al. The genetics of thrombophilia: the trinity of the structural and functional hemostasis complex. Vestnik SurGU. Medicina. 2017;(1):39-45. (In Russ.)]
15. O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2098-2109. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1105239>.
16. Zeller T, Blankenberg S, Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease – an update 2011. *Clin Chem*. 2012;58(1):92-103. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.170431>.
17. Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, Lander ES. The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(4):1193-1198. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119675109>.

18. Глотов А.С. Генетические и средовые факторы риска развития гестоза у женщин, артериальной гипертензией и метаболическим синдромом у детей: автореф... дис. ... д-ра биол. наук. – СПб., 2017. – 34 с. [Glotov AS. Geneticheskie i sredovye faktory riska razvitiya gestoza u zhen-shchin, arterial'noy gipertenzii i metabolicheskim sindromom u detey [dissertation]. Saint Petersburg; 2017. 34 p. (In Russ.)]
19. Глотов А.С., Вашукова Е.С., Насыхова ЮА., и др. Исследование популяционных частот полиморфизма генов, ассоциированных с гестозом // Экологическая генетика. – 2013. – Т. 11. – № 1. – С. 91–100. [Glotov AS, Vashukova YS, Nasykhova YuA, et al. Study of population frequencies of genes polymorphism associated with preeclampsia-associated genes polymorphism. *Ekologicheskaya genetika*. 2013;11(1):91-100. (In Russ.)]
20. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Карданова М.А. Критическое состояние плода. Диагностические критерии. Акушерская тактика. Перинатальные исходы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 176 с. [Strizhakov AN, Ignatko IV, Timokhina EV, Kardanova MA. Kriticheskoe sostoyanie ploda. Diagnosticheskie kriterii. Akusherskaya taktika. Perinatal'nye iskhody. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 176 p. (In Russ.)]
21. Yong HE, Murthi P, Brennecke SP, Moses EK. Genetic Approaches in Preeclampsia. *Methods Mol Biol*. 2018;1710:53-72. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7498-6_5.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Лариса Дмитриевна Белоцерковцева — д-р мед. наук, профессор, засл. врач РФ, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии. Медицинский институт, БУ ВО ХМАО «Сургутский государственный университет», Сургут; главный врач. БУ ХМАО «Сургутский клинический перинатальный центр», Сургут. SPIN-код: 2555-8470. **E-mail:** ag_kpc@admsurgut.ru.

Людмила Васильевна Коваленко — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и общей патологии. Медицинский институт, БУ ВО ХМАО «Сургутский государственный университет», Сургут. <https://orcid.org/0000-0001-5708-7328>. SPIN-код: 7543-8016. **E-mail:** lvkhome@yandex.ru.

Анжелика Эдуардовна Каспарова — д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии. Медицинский институт, БУ ВО ХМАО «Сургутский государственный университет», Сургут. SPIN-код: 7139-3486. **E-mail:** anzkasparova@yandex.ru.

Инна Игоревна Мордовина — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии. Медицинский институт, БУ ВО ХМАО «Сургутский государственный университет», Сургут. **E-mail:** mar-mariot@yandex.ru.

Максим Юрьевич Донников — научный сотрудник Научно-образовательного центра. Медицинский институт, БУ ВО ХМАО «Сургутский государственный университет», Сургут. **E-mail:** donnikov@gmail.com.

Денис Петрович Телицын — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии. Медицинский институт, БУ ВО ХМАО «Сургутский государственный университет», Сургут. **E-mail:** telicyndenis@gmail.com.

Larisa D. Belotserkovtseva — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia; Chief Medical Officer. Surgut Clinical Perinatal Center, Surgut, Russia. SPIN-code: 2555-8470. **E-mail:** ag_kpc@admsurgut.ru.

Lyudmila V. Kovalenko — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathophysiology and General Pathology. Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5708-7328>. SPIN-code: 7543-8016. **E-mail:** lvkhome@yandex.ru.

Angelika E. Kasparova – MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia. SPIN-code: 7139-3486. **E-mail:** anzkasparova@yandex.ru.

Inna I. Mordovina — MD, PhD, Associate Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia. **E-mail:** mar-mariot@yandex.ru.

Maxim Yu. Donnikov — Researcher. The Scientific and Educational Center, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia. **E-mail:** donnikov@gmail.com.

Denis P. Telitsyn — Post-Graduate Student. The Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia. **E-mail:** telicyndenis@gmail.com.