

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАННИХ И ПОЗДНИХ ФОРМ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

## Т.В. АВРАМЕНКО

д. мед. н., профессор,  
руководитель отделения  
акушерской эндокринологии и  
врожденных пороков развития  
плода Института педиатрии,  
акушерства и гинекологии  
НАМН Украины, г. Киев  
ORCID: 0000-0003-1129-8204

## А.В. ГРИБАНОВ

аспирант отделения акушерской  
эндокринологии и врожденных  
пороков развития плода  
ИПАГ НАМН Украины, врач  
акушер-гинеколог родильного  
дома № 2 г. Николаева  
ORCID: 0000-0001-9384-3346

## З.И. РОССОХА

к. мед. н., директор  
Референс-центра по молекулярной  
диагностике МЗ Украины, г. Киев  
ORCID: 0000-0002-4767-7364

### Контакты:

Грибанов Андрей Владимирович  
Городской родильный дом № 2  
54034, Николаев, Строителей, 8  
тел.: +38 (0512) 21 31 44  
e-mail: gribanov.andrey@list.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи, достигнутые современной акушерской наукой, в мире ежегодно регистрируется порядка 298 тыс. случаев материнской смертности. Подавляющее большинство из них (около 99%) приходится на развивающиеся страны. В результате риск возникновения смертельного исхода в связи с беременностью и родоразрешением среди женщин из развивающихся стран в 17 раз выше по сравнению с жительницами развитых стран. Вопреки имеющимся кардинальным различиям в степени риска и, как следствие, в частоте регистрации случаев материнской смертности среди пациенток развивающихся и развитых стран, структура ее причин остается практически однородной на протяжении длительного времени в большинстве регионов мира. От 60% до 80% таких случаев возникают в связи со следующими пятью основными причинами: послеродовое кровотечение, септические осложнения в послеродовом периоде, гипертензивные состояния, небезопасный аборт и обструктивные роды.

Гипертензивные нарушения во время беременности сопровождаются тяжелой заболеваемостью, длительной инвалидизацией, а также входят в число наиболее распространенных причин смертности как среди матерей, так и среди их детей. В частности, ежегодно до 60 тыс. случаев материнской смертности непосредственно связаны с возникновением гипертензивных расстройств во время беременности. Кроме того, преэклампсия как одна из форм гипертензивных осложнений беременности выступает в качестве основного показателя к ятрогенной индукции преждевременных родов с неизбежным ростом показателей младенческой заболеваемости, инвалидизации и смертности [20].

## АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Преэклампсия осложняет около 5% всех беременностей [20]. Несомненно, присутствие некоторых экстрагенитальных заболеваний повышает риск ее развития в еще большей степени. В течение последних двух десятилетий была выявлена чрезвычайно тесная взаимосвязь между нарушениями углеводного обмена и преэклампсией. В частности, было установлено, что риск развития преэклампсии в 2–4 раза выше среди пациенток с пред-

существующим сахарным диабетом 1-го (СД-1) или 2-го типа (СД-2), а также среди беременных с гестационным СД. Напротив, наличие преэклампсии в анамнезе женщин, исходно не страдающих данным заболеванием, располагает их к развитию СД-2 в отдаленные периоды жизни. Кроме того, развитие преэклампсии у пациенток с предсуществующим СД-1 ассоциируется с повышенным риском возникновения диабетических микроангиопатических осложнений (а именно нефропатии и ретинопатии) в дальнейшем [48].

Все перечисленные факты могут свидетельствовать о наличии особых патогенетических механизмов развития преэклампсии у пациенток с СД, отличных от прочих популяций женщин. Так, по мнению отдельных авторов, нарушения плацентации и провоцируемый ими дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов, представляющие собой основу современных представлений о патогенезе преэклампсии, по всей видимости, не играют ведущей роли у пациенток с предсуществующими формами СД [32]. Это подтверждается целым рядом фактов: сохраненной функцией плаценты в ранние сроки беременности у большинства пациенток с СД, у которых в последующем развилась преэклампсия, а также достаточно редким сочетанием преэклампсии с синдромом задержки роста плода в данной группе женщин [21]. Напротив, считается, что такие факторы, как эндотелиальная дисфункция, нарушенная способность сосудистой стенки к вазодилатации [18], повышенные концентрации проренина [41], а также маркеров перегрузки сердечной мышцы (предсердного натрийуретического пептида) [42] имеют решающее значение в развитии преэклампсии у беременных с предсуществующим СД. Учитывая характерный для СД-1 дебют в юном возрасте и, как следствие, наличие достаточно продолжительного стажа заболевания к моменту наступления беременности, следует ожидать, что большинство из вышеперечисленных факторов будут регистрироваться уже к моменту зачатия, что и обуславливает преобладающее развитие именно ранних форм преэклампсии у пациенток с предсуществующим СД-1.

Следует заметить, что на сегодняшний день ранняя и поздняя преэклампсия рассматриваются скорее как две совершенно обособ-

ленные нозологические единицы, нежели как различные клинические формы одного и того же заболевания. Различия в указанных двух формах заключаются не только в сроках возникновения симптомов заболевания, хотя данный вопрос также остается дискуссионным, а пороговый срок гестации для их разграничения, по данным разных авторов, составляет от 32 до 35 недель [28, 49, 50]. Ранняя преэклампсия, имеющая плацентарное происхождение, как правило, сочетается с признаками и симптомами аномальной плацентации – в частности, с синдромом задержки роста плода, а также с патологическими значениями показателей доплерографии. В результате данная форма заболевания характеризуется более выраженными симптомами, а также неблагоприятными исходами как для матери, так и для плода. Напротив, поздняя преэклампсия характеризуется нормальными показателями роста плода, отсутствием патологических изменений кровотока в пуповинной артерии и, как следствие, благоприятным прогнозом для матери и плода.

Патогенетические различия, лежащие в основе обеих форм, подтверждены многочисленными исследованиями. В частности, в сравнении с поздними формами заболевания ранние преэклампсии демонстрировали более глубокий дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами [28, 50, 51], выраженные нарушения гемостаза [49], а также более интенсивные процессы оксидативного стресса в плацентарной ткани [49].

Поскольку в основе ранних и поздних форм заболевания лежат различные патогенетические механизмы, течение которых может быть обусловлено и контролироваться специфическим профилем генов, в исследованиях последнего времени все чаще и чаще высказывается предположение о генетической гетерогенности обеих форм преэклампсии. К примеру, в исследовании K. Junus и соавторов в плацентах женщин, перенесших раннюю преэклампсию, выявлено снижение экспрессии 2 генов, регулирующих процессы ангиогенеза (Egfl7 и Acvrl1), по сравнению с образцами, отобранными у пациенток с поздней формой заболевания [28]. Достаточно интересные данные были получены при сравнении транскриптома цельной крови пациенток с ранней или поздней формой преэклампсии и здоровых беременных женщин [15]. В сравнении с беременными женщинами прочих групп наблюдения у пациенток с ранней преэклампсией зарегистрировали изменения экспрессии 20 генов (для 12 из них она повышалась, для 8 – снижалась); к данной группе относились гены, регулирующие процессы клеточного деления и роста (H19), систему коагуляции/фибринолиза (SERPIN2), течение иммунных (VSIG4, CD24) и воспалительных (S100A10) реакций. В группе пациенток, перенесших позднюю преэклампсию, выявлены изменения экспрессии только 7 генов (для 1 из них она повышалась, для 5 – снижалась); эти гены были задействованы в реакциях врожденного иммунитета (LTF, ELANE), а также в процессах распознавания клеток в нервной системе (CNTNAP3).

Приведенные примеры свидетельствуют о том, что полученные в подобных исследованиях данные позволяют не только выявить новые звенья патогенеза преэклампсии,

но и подтвердить имеющиеся знания по данному вопросу. Кроме того, сведения о характере изменений генетического аппарата позволили бы разработать маркеры или модели прогнозирования развития ранних или поздних преэклампсий в соответствующих популяциях пациенток. Тем не менее, методика анализа микрочипов, используемая в вышеперечисленных исследованиях, является достаточно трудоемкой и может быть трудно воспроизводимой в клинической практике. В связи с этим более практичным и перспективным представляется изучение профиля мононуклеотидных полиморфных вариантов генов у пациенток с ранней и поздней преэклампсией, тем более что в отдельных исследованиях для мутантных аллелей некоторых из них доказана взаимосвязь с развитием ранних форм данного заболевания [10, 29, 47].

**Цель исследования:** сравнить профиль полиморфных вариантов генов, детерминирующих основные звенья патогенеза преэклампсии, в группах пациенток с СД-1, беременность которых осложнилась развитием ранней или поздней преэклампсии или протекала без нее, и на основе изучения межгенных взаимодействий разработать дифференцированные модели прогнозирования развития ранних или поздних форм преэклампсии в указанной популяции пациенток.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленная работа проводилась на базе отделения акушерской эндокринологии и врожденных пороков развития плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Основными критериями включения пациенток в настоящее исследование были: наличие предсуществующего СД-1 (классы В-Т в соответствии с классификацией СД у беременных по White в модификации Pedersen); развитие (а для пациенток группы сравнения – отсутствие) преэклампсии во время настоящей беременности; одноплодная беременность; предоставление пациенткой письменного информированного согласия на участие в исследовании. Пациентки исключались из настоящего исследования, если у них имели место следующие факторы: наличие в анамнезе хронической артериальной гипертензии; признаки неполного пузырного заноса (по данным УЗИ или патоморфологического исследования); многоплодная беременность; курение; желание пациентки завершить свое участие в исследовании на любом из этапов его проведения.

Диагностику преэклампсии осуществляли в соответствии с универсальными критериями для пациенток с СД-1, заранее разработанными нами на основе регламентирующего приказа МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г. «Про затвердження клінічних протоколів із акушерської та гінекологічної допомоги», а также соответствующих протоколов Американского колледжа акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), Королевского колледжа акушеров-гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG), Канадского общества акушеров-гинекологов (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC) и Нацио-

ТАБЛИЦА 1. УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОК С СД-1

Пациентки без исходной протеинурии	Пациентки с исходной протеинурией (которая регистрировалась до беременности или до 20 недель гестации)
Основной критерий – возникновение артериальной гипертензии после 20-й недели гестации, которая определялась как: повышение уровня систолического артериального давления $\geq 140$ мм рт. ст. и/или уровня диастолического артериального давления $\geq 90$ мм рт. ст. (зарегистрированное в двух измерениях с интервалом как минимум в 4 часа)	
ИЛИ	
одномоментная регистрация уровня систолического артериального давления $\geq 160$ мм рт. ст. и/или уровня диастолического артериального давления $\geq 110$ мм рт. ст.	
Вспомогательные критерии	
Возникновение протеинурии после 20-й недели гестации (содержание белка в суточной порции мочи $\geq 0,3$ г/сутки или соотношение протеин/креатинин в разовой порции мочи $\geq 30$ мг/ммоль)	Усугубление выраженности протеинурии (в сравнении с исходным уровнем)
ИЛИ	
Возникновение хотя бы одного из «тревожных» клинических симптомов, отражающих поражение органов-мишеней (отек легких; головная боль; нарушения зрения; боли в правом подреберье; тошнота и рвота; быстрое нарастание или генерализация отеков; гиперрефлексия и возникновение судорожных приступов; отслойка плаценты или подозрение на ее возникновение; нарушения состояния плода – маловодие, синдром задержки плода, нулевой или реверсный диастолический кровоток в пуповинной артерии)	
ИЛИ	
Изменение хотя бы одного из лабораторных показателей (тромбоцитопения $< 100000$ клеток в 1 мкл; сывороточный креатинин $> 1,1$ мг/дл* или удвоение его концентрации по сравнению с исходным уровнем; повышенные концентрации трансаминаз или удвоение их концентрации по сравнению с исходным уровнем)	
сывороточный альбумин $< 20$ г/л	мочевая кислота $> 5,5$ мг/дл**

\* концентрация креатинина 1,1 мг/дл соответствует 97,3 мкмоль/л;

\*\* концентрация мочевой кислоты 5,5 мг/дл соответствует 327,17 мкмоль/л

нальной рабочей группы по изучению гипертензии во время беременности (National Working Group on Hypertension in Pregnancy) (табл. 1).

Диагноз устанавливался при наличии основного критерия в сочетании с хотя бы одним из вспомогательных. В результате беременные женщины с СД-1, соответствующие вышеперечисленным требованиям, были распределены на две равные группы: в основную вошли 30 пациенток с СД-1, у которых регистрировались клинические симптомы преэклампсии; в группу сравнения – 30 пациенток с СД-1, у которых беременность протекала без преэклампсии. В дальнейшем пациентки основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от сроков возникновения симптомов преэклампсии (в представленном исследовании под ранней преэклампсией подразумевалась форма заболевания, возникшая до 32-й недели гестации). Таким образом, в подгруппу 1 вошли 15 пациенток с ранней преэклампсией, а в подгруппу 2 – оставшиеся 15 пациенток основной группы с поздней формой данного заболевания.

Все вышеуказанные пациентки подверглись обследованию и получали лечение в соответствии с действующими стандартами, принятыми в Украине. Кроме того, у каждой из них было проведено молекулярно-генетическое исследование с изучением 7 полиморфных вариантов 5 генов: A1166C полиморфизма гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (AT2R1); C108T полиморфизма гена параоксоназы 1 (PON-1); Thr83Ala и T138C полиморфизмов гена матриксного Gla-протеина (MGP); 4b/4a и G894T полиморфизмов гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS); а также инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE). Геномную ДНК выделяли из отобранных образцов крови с помощью коммерческого набора «ДНК-сорб-В». Полиморфный вариант 4b/4a гена eNOS, а также I/D полиморфизм гена ACE определяли методом аллель-специфической полимеразной цепной реак-

ции с использованием модифицированных методик. Для определения A1166C полиморфизма гена AT2R1, C108T полиморфизма гена PON-1, Thr83Ala и T138C полиморфизмов гена MGP, а также G894T полиморфизма гена eNOS пользовались методикой, предусматривающей выполнение полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

Статистическую обработку полученных в исследовании данных проводили с использованием парного двухвыборочного t-теста Стьюдента, критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона, а также с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) с помощью пакета программ SPSS 17.0. Характер межгенных взаимодействий изучался методом снижения многомерной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) с помощью пакета программ MDR 2.0. Во всех видах анализа различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования нами были проанализированы исходные характеристики пациенток основной группы в зависимости от сроков возникновения преэклампсии (табл. 2), что позволило сформулировать клинические прогностические факторы риска развития ранних преэклампсий у беременных с СД-1.

Как видно из таблицы 2, у пациенток с ранней преэклампсией (подгруппа 1) стаж заболевания СД был существенно более продолжительным ( $p < 0,05$ ) в сравнении с беременными, перенесшими позднюю преэклампсию (подгруппа 2). Как следствие, у пациенток подгруппы 1 СД развивался в более молодом возрасте по сравнению с представительницами подгруппы 2 ( $p < 0,05$ ). Следует заметить, что полученные нами результаты вполне соответствуют общепринятым тенденциям: продолжительный стаж заболевания СД традиционно признается

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ БАЗОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК ОСНОВНОЙ ГРУППЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Клинико-лабораторные показатели	Основная группа		Достоверность различий между подгруппами 1 и 2
	Подгруппа 1 (n = 15)	Подгруппа 2 (n = 15)	
Возраст пациентки (лет)	25,2 ± 0,93	27,93 ± 1,31	> 0,05
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	24,74 ± 0,95	28,25 ± 1,50	> 0,05
Возраст, в котором был диагностирован сахарный диабет (лет)	10,04 ± 1,07	15,21 ± 2,38	< 0,05
Стаж заболевания (лет)	14,80 ± 1,11	9,71 ± 1,63	< 0,05
Гемоглобин (г/л)	115,62 ± 4,66	118,16 ± 5,34	> 0,05
Гликозилированный гемоглобин (%)	8,08 ± 0,46	8,15 ± 0,49	> 0,05
Глюкоза натощак (ммоль/л)	8,37 ± 1,48	6,76 ± 0,59	> 0,05
Исходный уровень систолического артериального давления (мм рт. ст.)	111,75 ± 3,51	117,5 ± 3,13	> 0,05
Исходный уровень диастолического артериального давления (мм рт. ст.)	72 ± 2,81	72,5 ± 3,13	> 0,05
Пульс (уд/мин)	42,33 ± 2,54	42,5 ± 3,09	> 0,05
Креатинин (мкмоль/л)	79,5 ± 8,01	68,5 ± 2,23	> 0,05
Протромбиновый индекс (%)	89,5 ± 5,91	93,06 ± 2,31	> 0,05
Диабетическая нефропатия (имеется/отсутствует, абс. ч.)	14 (93,33%) / 1 (6,67%)	9 (60%) / 6 (40%)	< 0,05
Диабетическая ангиопатия нижних конечностей (имеется/отсутствует, абс. ч.)	14 (93,33%) / 1 (6,67%)	7 (46,67%) / 8 (53,33%)	< 0,05
Диабетическая ретинопатия (имеется/отсутствует, абс. ч.)	12 (80%) / 3 (20%)	8 (53,33%) / 7 (46,67%)	> 0,05
Диабетическая нейропатия (имеется/отсутствует, абс. ч.)	11 (73,33%) / 4 (26,67%)	6 (40%) / 9 (60%)	> 0,05
Диабетическая энцефалопатия (имеется/отсутствует, абс. ч.)	4 (26,67%) / 11 (73,33%)	3 (20%) / 12 (80%)	> 0,05

ведущим независимым фактором риска развития преэклампсии в целом [12, 19, 24, 27, 41]; тем не менее, отсутствуют исследования, в которых подтверждалась бы взаимосвязь между стажем диабета и риском развития ранних преэклампсий.

Распространенность диабетических осложнений также значимо различалась по группам наблюдения в исследовании. Ангиопатия нижних конечностей достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) регистрировалась среди пациенток с ранней преэклампсией (93,33%) по сравнению с пациентками, перенесшими позднюю преэклампсию (46,67%). При этом было установлено, что присутствие диабетической ангиопатии нижних конечностей повышает риск развития ранней преэклампсии в 16 раз ( $\chi^2 = 5,71$ ;  $p = 0,017$ ; ОШ = 16,00; 95% ДИ 1,66–154,59).

Среди пациенток с СД-1, у которых преэклампсия развивалась в ранние сроки, диабетическая нефропатия была диагностирована в 93,33% случаев. А у беременных с дебютом преэклампсии в поздние сроки данное осложнение диабета выявлялось в 60% наблюдений. При расчете коэффициента Пирсона нами была подтверждена статистическая значимость выявленных различий в частоте регистрации диабетической нефропатии среди пациенток с ранней и поздней формами преэклампсии, однако показатель отношения шансов характеризовался недостоверным доверительным интервалом ( $\chi^2 = 4,65$ ;  $p = 0,037$ ; ОШ = 9,33; 95% ДИ 0,96–90,94).

По всем остальным диабетическим осложнениям достоверных различий между подгруппами 1 и 2 выявлено не было. В этой связи стоит подчеркнуть, что для пациенток с СД-1 из всех микроваскулярных осложнений взаимосвязь с риском развития преэклампсии [14, 24, 32] и, в частности, ее ранних форм [46] наиболее убедительно была доказана для нефропатии. Несколько противоречивые данные были получены относительно роли в развитии преэклампсии диабетической ретинопатии. В частности, в литературном обзоре I.P. Gaugler-Senden [24] указывается, что в соответствии с результатами одних исследований ретинопатия выступала в качестве независимого предиктора развития преэклампсии и, по некоторым данным, повышала вероятность данного осложнения в 2 раза; тем не менее, в прочих исследованиях даже такая наиболее тяжелая форма диабетической ретинопатии, как пролиферативная, оказывала лишь незначительное (статистически незначимое) влияние на риск возникновения преэклампсии. Кроме того, до настоящего времени отсутствуют работы по анализу взаимосвязи между диабетической нейропатией, энцефалопатией и развитием преэклампсии, а также между присутствием тех или иных диабетических осложнений и возникновением соответствующих форм преэклампсии.

Также интересным представляется сочетанное преобладание ангиопатии нижних конечностей и диабетической нефропатии в подгруппе пациенток с ранней преэклампсией (подгруппе 1), которое можно было бы



## ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

объяснить наличием единых звеньев патогенеза у обоих диабетических осложнений. Так, А.А. Нелаева и соавторы установили, что связанное с прогрессированием нефропатии снижение уровня интерлейкина-8 может свидетельствовать об истощении ангиогенеза [4], что является одним из факторов прогрессирования макроангиопатий у пациентов с сахарным диабетом.

Поскольку генетические полиморфизмы способны модифицировать риск развития и характер течения преэклампсии, нами было решено проанализировать их влияние на сроки возникновения преэклампсии в популяции пациенток с предсуществовавшим СД-1. С этой целью на втором этапе нашего исследования был изучен профиль носительства полиморфных вариантов генов среди пациенток различных групп наблюдения (табл. 3).

При анализе полученных данных выяснилось, что риск развития ранних преэклампсий у беременных с предсуществовавшим СД-1 ассоциируется с носительством ID-генотипа гена ACE ( $\chi^2 = 3,98$ ;  $p = 0,047$ ; ОШ = 4,13; 95% ДИ 1,11–15,32). Оказалось, что данный генотип наиболее распространен среди пациенток с ранней преэклампсией (подгруппа 1). Напротив, II-генотип регистрировался значительно реже среди пациенток с ранней ( $\chi^2 = 4,06$ ;  $p = 0,044$ ; ОШ = 0,19; 95% ДИ 0,44–0,82) и поздней преэклампсией ( $\chi^2 = 6,02$ ;  $p = 0,014$ ; ОШ = 0,12; 95% ДИ 0,02–0,62) по сравнению с беременными группы сравнения. Следовательно, присутствие II-генотипа оказывало протективный эффект у беременных с предсуществовавшим СД-1 и способствовало снижению риска развития преэклампсии на любом из сроков гестации.

Полученные в нашей работе данные в основном согласуются с результатами ранее проведенных исследований.

В частности, большинство авторов признают тесную взаимосвязь между присутствием D аллеля в генотипе беременной и риском развития преэклампсии в целом [1, 2, 5, 6, 8, 9, 25, 33, 38, 40, 44, 52]. Считается, что D аллель ассоциируется с повышенной концентрацией ангиотензинпревращающего фермента [7, 22] и С-реактивного белка [26] в сыворотке крови, сниженной активностью ренина плазмы [6] и компонентов системы антиоксидантной защиты [40], нарушениями процессов вазодилатации [6], а также гистопатологическими изменениями сосудов матки [11] – то есть с факторами, которые могут быть задействованы в патогенезе преэклампсии. Все это и обуславливает повышенную склонность к развитию гипертензивных осложнений во время беременности у носителей D аллеля гена ACE.

Примечательно, что в ранее проводившихся исследованиях были получены крайне неоднородные данные относительно того, носительство какого из генотипов, содержащих D аллель (ID- или DD-генотипа), сопровождается более высоким риском развития преэклампсии, а также тех или иных форм данного заболевания (в частности, ранней преэклампсии). Большинство исследователей приходят к выводу, что с развитием преэклампсии ассоциируется именно DD-генотип [13, 17, 22, 29, 31, 36, 38]. Вместе с тем другие авторы считают, что провоцировать развитие преэклампсии способны оба генотипа, причем ее частота увеличивается с числом D аллелей в генотипе беременных. И, наконец, имеется весьма ограниченное число исследований, в которых предрасполагающим к развитию преэклампсии считался именно ID-генотип. Подобные различия в результатах исследований можно было бы частично объяснить этническими различиями

ТАБЛИЦА 3. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ

Ген (полиморфизм)	Генотипы	Подгруппа 1 (n = 15)		Подгруппа 2 (n = 15)		Группа сравнения (n = 30)	
		n	%	n	%	n	%
ACE (I/D)	II	3	20,00	2	13,33	17	56,7
	ID	9	60,00	7	46,67	8	26,7
	DD	3	20,00	6	40,00	5	16,7
AT2R1 (A1166C)	AA	7	46,67	10	66,67	15	50,0
	AC	7	46,67	4	26,67	15	50,0
	CC	1	6,67	1	6,67	0	0,00
PON1 (C-108T)	CC	4	26,67	4	26,67	15	50,0
	CT	8	53,33	8	53,33	8	26,7
	TT	3	20,00	3	20,00	7	23,3
MGP (Thr83Ala)	Thr/Thr	10	66,67	7	46,67	14	46,7
	Thr/Ala	4	26,67	8	53,33	13	43,3
	Ala/Ala	1	6,67	0	0,00	3	10,0
MGP (T-138C)	TT	9	60,00	6	40,00	16	53,3
	TC	6	40,00	8	53,33	11	36,7
	CC	0	0,00	1	6,67	3	10,0
eNOS (4b/4a)	4b/4b	12	80,00	9	60,00	17	56,7
	4b/4a	2	13,33	5	33,33	12	40,0
	4a/4a	1	6,67	1	6,67	1	3,3
eNOS (G894T)	GG	12	80,00	9	60,00	16	53,3
	GT	2	13,33	6	40,00	13	43,3
	TT	1	6,67	0	0,00	1	3,3

групп пациенток, в которых они проводились. Поэтому результаты нашей работы, в которой с развитием преэклампсии ассоциировался именно ID-генотип, следовало бы сравнивать с данными исследований, проводившихся в популяциях пациенток, этнически близких к украинской. И здесь весьма примечательны результаты исследования О.В. Радькова и соавторов, которое выполнялось в популяции беременных женщин русского происхождения и продемонстрировало статистически значимую ассоциацию между гетерозиготным ID-генотипом и развитием преэклампсии [7].

Что касается сроков возникновения заболевания, то полученные в нашей работе сведения соотносятся с результатами исследований Е.С. Камћа и соавторов [29], В. Misković и других [34], которые также установили взаимосвязь между присутствием D аллеля в генотипе беременных и развитием ранних форм преэклампсии. Следует заметить, что в отличие от полученных нами результатов исследователи связывали развитие ранней преэклампсии все же с DD-генотипом [47].

В нашем исследовании II-генотип демонстрировал защитный эффект в отношении развития преэклампсии на всех сроках гестации. Схожие данные были получены в исследованиях N. Zhou, О.В. Радькова и соавторов [6], а также С.В. Зяблицева и других [3]. Следует отметить, что последние два исследования проводились среди пациенток русского и украинского происхождения и также подтвердили протективный эффект II-генотипа в отношении риска развития преэклампсии.

При анализе других генотипов нами не были выявлены достоверные различия в частоте их регистрации среди пациенток различных групп наблюдения. Тем не менее, на сегодняшний день в литературе имеются многочисленные подтверждения того, что некоторые полиморфные варианты, не проявляющие каких-либо свойств самостоятельно, в составе межгенных взаимодействий могут демонстрировать синергичный эффект и, как следствие, способствовать развитию тех или иных состояний, в том числе преэклампсии и/или ее особых форм (ранней или тяжелой). В свете приведенных данных на третьем этапе нашего исследования было решено изучить роль межгенных взаимодействий в обеспечении риска развития ранней преэклампсии. Анализ межгенных взаимодействий изучаемых локусов проводили методом снижения многомерной размерности (MDR), применяя алгоритм расширенного поиска (exhaustive search algorithm), полученные при этом результаты отображены в таблице 4.

В результате MDR-анализа удалось установить наиболее достоверную прогностическую трехлокусную комбинацию – C108T × PON1 / G894T × eNOS / ID × ACE. Указанная модель демонстрировала 10 из 10 непротиворечивых кросс-валидаций с общей балансовой точностью 88,33%.

Стоит подчеркнуть, что выявленная нами комбинация локусов соответствует современным представлениям о механизмах развития преэклампсии. Такие составляющие, как нарушения липидного профиля и механизмов антиоксидантной защиты, регулируемые геном PON1, а также возникновение эндотелиальной дисфункции, течение которой может модифицироваться геном eNOS, несомненно, задействованы в патогенезе данного заболевания и, в частности, у пациенток с СД-1.

Следует заметить, что опыт изучения роли полиморфизма C108T гена PON1 в развитии преэклампсии отсутствует. Тем не менее, исследованиями установлено, что носительство CC-генотипа по указанному полиморфизму C108T в промотерном регионе гена PON1 сопровождалось существенным снижением активности фермента параоксоназы-1, кодируемого данным геном [30]. Это может приводить к усугублению изменений в липидном профиле пациенток, а также к нарастанию дефекта механизмов антиоксидантной защиты и, как следствие, способствовать развитию преэклампсии.

Поскольку у пациенток с продолжительным стажем СД эндотелиальная дисфункция регистрируется уже к моменту наступления беременности, вполне ожидаемым было включение полиморфных вариантов гена NO-синтазы в состав мультилокусных моделей прогнозирования ранних форм преэклампсии в данной популяции женщин. Если говорить о вошедшем в нашу комбинацию G894T полиморфизме гена eNOS, то, в соответствии с данными современных исследований [43, 45], присутствие причинных T аллелей в генотипе беременных коррелирует со снижением уровня оксида азота в их крови; при этом минимальные концентрации этого компонента регистрируются у носителей TT-генотипа по данному полиморфизму. Взаимосвязь между данным полиморфизмом и риском развития преэклампсии широко обсуждается в литературе и подтверждена целым рядом исследований [2, 8, 16, 23, 37, 45].

В последующем для комбинаций взаимодействующих локусов, которые по данным MDR-анализа обладали высокой прогностической точностью в отношении развития ранней

ТАБЛИЦА 4. АНАЛИЗ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ МЕЖГЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ ДО 32 НЕДЕЛИ ГЕСТАЦИИ

Число полиморфных локусов в модели	Комбинация полиморфных локусов в прогностической модели	Воспроизводимость (кросс-валидационная согласованность) модели	Балансовая точность модели, %
1	ACE	9/10	55,00
2	PON1 + G894T	8/10	54,00
3*	PON1 + G894T + ACE	10/10	88,33
4	PON1 + T138C + G894T + ACE	7/10	71,67
5	AGTR1 + PON1 + Thr83Ala + T138C + ACE	2/10	53,33
6	AGTR1 + PON1 + Thr83Ala + T138C + G894T + ACE	7/10	60,00
7	AGTR1 + PON1 + Thr83Ala + T138C + 4b/4a + G894T + ACE	10/10	53,53

\* определена как лучшая (p ≤ 0,01) прогностическая модель среди n-локусных моделей

ТАБЛИЦА 5. ЗНАЧИМЫЕ КОМБИНАЦИИ ГЕНОТИПОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ В СРОКЕ ДО 32 НЕДЕЛЬ ГЕСТАЦИИ

Комбинации генотипов	Подгруппа 1		Группа сравнения		Результаты статистического анализа			
	n	%	n	%	$\chi^2$	ОШ	p	95% ДИ
<b>ACE (I/D) + PON1 (C108T)</b>								
II/CC	0	0,00	13	43,33	7,15		0,007	
<b>ACE (I/D) + AT2R1 (A1166C)</b>								
ID/AA	6	40,00	3	10,00	5,63	6,00	0,018	1,24–29,07
ID/AC	3	20,00	0	0,00	6,43		0,011	
<b>ACE (I/D) + eNOS (4b/4a)</b>								
ID/4b/4b	8	53,33	5	16,67	4,88	5,71	0,027	1,41–23,10
<b>ACE (I/D) + eNOS (G894T)</b>								
ID/GG	7	46,67	3	10,00	5,80	7,88	0,016	1,65–37,69

преэклампсии, мы рассчитали соотношение шансов развития данного заболевания (табл. 5).

Представленные данные свидетельствуют о том, что комбинация генотипов ACE (II) / PON1 (108CC) достоверно снижает риск развития преэклампсии в первые 32 недели беременности. В частности, данная комбинация генотипов вообще не регистрировалась среди пациенток с ранней преэклампсией (подгруппа 1), а в группе сравнения, напротив, обнаруживалась у 43,33% беременных женщин.

Характеризуя прочие выявленные нами значимые комбинации генотипов, ассоциирующиеся с развитием ранних преэклампсий, следует заметить, что в составе каждой из них обнаруживался ID-генотип по гену ACE. Все это может свидетельствовать о ведущей роли указанного генотипа в возникновении ранних форм преэклампсии.

Как видно из таблицы 5, среди пациенток группы сравнения не регистрировалась комбинация генотипов ACE (ID) / AT2R1 (1166AC), в то время как в подгруппе 1 данное сочетание обнаруживалось у 20% пациенток. Представленные различия в распространенности данного генотипа в обеих группах наблюдения оказались достоверными. Следует заметить, что гены, кодирующие различные звенья ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, достаточно активно взаимодействуют друг с другом, что способствует потенцированию их эффектов и, как следствие, повышает вероятность развития преэклампсии. В частности, J.M. Qiong и соавторы (2008) получили результаты, несколько схожие с нашими [38]; при этом в их исследовании было установлено, что сочетание D аллеля по инсерционно-делеционному полморфизму гена ACE с AC-генотипом по A1166C полиморфизму гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (AT2R1) сопровождалось существенным повышением риска развития преэклампсии в целом (ОШ = 9,545; p = 0,007; 95% ДИ 1,715–53,127). Суще-

ствуют данные и о прочих межгенных взаимодействиях с участием A1166C полиморфизма гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (AT2R1) [39].

Особый интерес также представляет выявленная нами комбинация ACE (ID) / eNOS (894GG). В данном случае необходимо остановиться на двух важных замечаниях. Во-первых, для полиморфизма G894T гена NO-синтазы (eNOS) именно аллель T и, в частности, TT-генотип традиционно ассоциировались с развитием преэклампсии. В нашем же исследовании, напротив, GG-генотип оказался в составе значимых комбинаций. Тем не менее, M. Perlik и соавторы [35] продемонстрировали в этнически близкой украинским пациенткам польской популяции беременных женщин протективные свойства TT-генотипа в отношении развития преэклампсии, что, в принципе, соотносится с полученными нами результатами. Во-вторых, в исследовании P.N. Alroim и других [10] TT-генотип по данному полиморфизму чаще определялся у пациенток с поздними формами преэклампсии, что отчасти может объяснить, почему в нашем исследовании «неклассический» GG-генотип был задействован в комбинациях, ответственных за развитие ранних форм преэклампсии.

При анализе межгенных и ген-факторных взаимодействий методом MDR не были выявлены достоверные тематические модели, которые бы позволяли прогнозировать развитие поздней преэклампсии. Прогностическую ценность имели лишь отдельные комбинации генотипов, распространенность которых достоверно различалась между пациентками подгруппы 2 и беременными группы сравнения (табл. 6).

И вновь следует обратить внимание на комбинацию генотипов ACE (II) / PON1 (108CC). Среди пациенток, перенесших позднюю преэклампсию (подгруппа 2), данное сочетание генотипов обнаруживалось в 6,67% наблюдений. Таким

ТАБЛИЦА 6. ЗНАЧИМЫЕ КОМБИНАЦИИ ГЕНОТИПОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ В СРОКЕ ПОСЛЕ 32 НЕДЕЛЬ ГЕСТАЦИИ

Комбинации генотипов	Подгруппа 2		Группа сравнения		Результаты статистического анализа			
	n	%	n	%	$\chi^2$	ОШ	p	95% ДИ
<b>ACE (I/D) + MGP (T138C)</b>								
ID/TC	5	33,33	3	10,00	3,84	6,75	0,049	1,12–5,56
<b>ACE (I/D) + PON1 (C108T)</b>								
II/CC	1	6,67	13	43,33	5,63	6,00	0,018	1,24–29,07

образом, указанное сочетание генотипов ассоциировалось со снижением риска развития преэклампсии как в поздние ( $\chi^2 = 4,68$ ;  $p = 0,031$ ; ОШ = 0,09; 95% ДИ 0,01–0,80), так и в ранние сроки гестации.

В свою очередь, комбинация генотипов ACE (ID) / MGP (138TC) демонстрировала способность повышать риск развития поздних преэклампсий. Полученные нами данные относительно вовлеченности гена матриксного Gla-протеина (MGP) в патогенез преэклампсии имеют чрезвычайно большое значение, поскольку они позволяют предположить новые звенья в патогенезе данного заболевания. Как известно, матриксный Gla-протеин (MGP) является представителем семейства витамин К-зависимых белков и наиболее мощным ингибитором минерализации артериальной стенки. Связывание ионов кальция MGP происходит посредством его Gla-участка, который, в свою очередь, предварительно должен подвергнуться реакции карбоксилирования в присутствии витамина К. В условиях дефицита витамина К в крови пациентов циркулируют высокие концентрации декарбоксилированных (неактивных) форм MGP, неспособных к связыванию ионов кальция, что приводит к их накоплению в сосудистой стенке и ассоциируется с развитием целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы. Именно способность данного белка регулировать кальциевый гомеостаз в сосудистой стенке и привлекла наше внимание при выборе панели генов, подлежащих изучению в настоящем исследовании. Подтверждение участия данного белка в патогенезе преэклампсии позволило бы открыть новые возможности в профилактике данного заболевания в специфической популяции пациенток с СД-1, которые являются носителями мутантных аллелей по полиморфным вариантам гена MGP (в частности, применение блокаторов кальциевых каналов и адекватное покрытие суточной потребности в витаминах К и D). Тем не менее, для подтверждения нашей гипотезы требуется проведение крупных когортных исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бегова, С.В.  
К вопросу о роли генетических маркеров тромбофилии у многорожавших женщин с гестозом и невынашиванием беременности / С.В. Бегова, А.Б. Бегов // *Мать и дитя: Материалы VIII Регионального научного форума*. — Москва, 2015. — С. 6–7.  
Begova, S.V., Begov, A.B.  
"On the issue of the role of genetic markers of thrombophilia in multigravida with gestosis and recurrent pregnancy loss." *Proceedings of the 8th Regional scientific forum "Mother and child"*. Moscow (2015): 6–7.

2. Березина, Г.М.  
Клинико-генетические аспекты преэклампсии в казахской популяции / Г.М. Березина, Г.С. Святлова // *Мать и дитя: Материалы VIII Регионального научного форума*. — Москва, 2015. — С. 7–8.  
Berezina, G.V., Svyatova, G.S.  
"Clinical and genetic aspects of preeclampsia in the Kazakh population." *Proceedings of the 8th Regional scientific forum "Mother and child"*. Moscow (2015): 7–8.

3. Зяблицев, С.В.  
Дослідження ролі поліморфізму гену ангіотензинконвертуючого фермента в формуванні артеріальної гіпертензії при преєклампсії / С.В. Зяблицев, Т.В. Джоджуа, М.С. Кишена та ін. // *Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей*. — 2013. — Вип. 17, Том 2. — С. 21–26.

Ziablitsev, S.V., Djodjua, T.V., Kyshenia, M.S., et al.  
"Determination of the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in formation of hypertensive syndrome in preeclampsia." *Issues of experimental and clinical medicine. Digest of articles*, 2 (Vol. 17) (2013): 21–26.

4. Нелаева, А.А.  
Роль провоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании микро- и макроангиопатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А.А. Нелаева, Ю.В. Хасанова, Е. Хоботова // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2013. — Том 19, № 3. — С. 9–13.  
Nelayeva, A.A. Khasanova, Y.V., Khabotova, Y.  
"The role of proinflammatory cytokines in development and progression of micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus." *Angiology and vascular surgery*, 3 (Vol. 19) (2013): 9–13.

5. Павлова, К.К.  
Роль полиморфизмов генов eNOS, ACE и MTHFR в развитии гестоза в якутской популяции / К.К. Павлова, Е.А. Трифонова, Л.В. Готовцева и др. // *Якутский медицинский журнал*. — 2010. — № 3. — С. 28–31.  
Pavlova, K.K., Trifonova, Y.A., Gotovtseva, L.V., et al.  
"The role of polymorphisms of eNOS, ACE and MTHFR genes in gestosis development in the Yakut population." *Yakut Medical Journal*, 3(2010): 28–31.

6. Радьков, О.В.  
Ассоциация инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE с факторами циркулирующего отдела ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и функцией эндотелия микрососудов кожи при формировании гестоза / О.В. Радьков, М.Н. Калинин, В.В. Заварин // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2011. — № 4. — С. 32–36.  
Rad'kov, O.V., Kalinkin, M.N., Zavarin, V.V.  
"Association of insertion-deletion polymorphism of ACE gene with factors of circulating portion of rennin-angiotensin-aldosterone system, as well as with function of skin microvessels under gestosis formation." *Bulletin of Siberian medicine*, 4(2011): 32–36.

7. Радьков, О.В.  
Ассоциация полиморфизмов генов ADD1 и ACE с клинико-патогенетическими особенностями преэклампсии / О.В. Радьков, Л.С. Логутова, М.Н. Калинин и др. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2012. — № 2. — С. 22–25.  
Rad'kov, O.V., Logutova, L.S., Kalinkin, M.N., et al.  
"Association of ADD1 and ACE gene polymorphisms with clinical and pathogenetic peculiarities of preeclampsia." *Russian herald of an obstetrician-gynecologist*, 2(2012): 22–25.

8. Радьков, О.В.  
Молекулярно-генетические аспекты патогенеза, клиники, профилактики и лечения артериальной гипертензии у беременных: автореф. дисс. ... д. мед. н. : 14.01.01 «Акушерство и гинекология», 14.03.03 «Патологическая физиология» / О.В. Радьков. — Москва, 2012. — 49 с.



Rad'kov, O.V.

Molecular and genetic aspects of pathogenesis, clinical features, prevention and treatment of arterial hypertension in pregnant: MD Thesis (14.01.01 "Obstetrics & Gynecology", 14.03.03 "Pathophysiology"). Moscow (2012): 49 p.

9. Садекова, О.Н.

Роль системных нарушений в формировании гестационных осложнений и их генетическая составляющая / О.Н. Садекова, И.П. Князева, Е.Б. Яровая // Акушерство и гинекология. — 2012. — №4—2. — С. 21—28.

Sadekova, O.N., Knyaseva, I.P., Yarovaia, Y.B.

"The role of system alterations in formation of gestational complications and their genetic component." *Obstetrics and gynecology*, 4–2(2012): 21–28.

10. Alpoim, P.N., Gomes, K.B., Pinheiro, M.B., et al.

"Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase gene in early and late severe preeclampsia." *Nitric Oxide*, 42(2014): 19–23.

11. Alsokary, H., Kamel, M., Sadek, S., et al.

"Study of angiotensin-converting enzyme and genotype among Egyptian preeclampsia patients." *American Journal of Molecular Biology*, 4(2014): 26–36.

12. Basu, A., Alaupovic, P., Wu, M., et al.

"Plasma lipoproteins and preeclampsia in women with type 1 diabetes: a prospective study." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 5 (Vol. 97) (2012): 1752–1762. DOI: 10.1210/jc.2011-3255

13. Bereketoglu, C., Kasap, M., Pazarbasi, A.

"Studies on angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and genotype distributions in Turkish preeclampsia patients." *Journal of Pregnancy*, (2012). DOI: 10.1155/2012/108206

14. Bramham, K., Rajasingham, D.

"Pregnancy in diabetes and kidney disease." *Journal of Renal Care*, 38 (Suppl. 1) (2012): 78–89.

15. Chaiworapongsa, T., Romero, R., Whitten, A., et al.

"Differences and similarities in the transcriptional profile of peripheral whole blood in early and late-onset preeclampsia: insights into the molecular basis of the phenotype of preeclampsia." *J Perinat Med*, 5 (Vol. 41) (2013): 485–504.

16. Chen, H., Zhao, G., Sun, M., et al.

"Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (G894, 4b/4a and T786C) and preeclampsia: meta-analysis of 18 case-control studies." *DNA and Cell Biology*, 6 (Vol. 31) (2012): 1136–1145.

17. Chen, Z., Xu, F., Wei, Y., et al.

"Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk of pregnancy hypertensive disorders: a meta-analysis." *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 1 (Vol. 13) (2012): 184–195.

18. Clausen, P., Ekbo, P., Damm, P., et al.

"Signs of maternal vascular dysfunction precede preeclampsia in women with type 1 diabetes." *J Diabetes Complications*, 5 (Vol. 21) (2007): 288–293.

19. Christiansen, M.S., Hesse, D., Ekbo, P., et al.

"Increased urinary orosomucoid excretion predicts preeclampsia in pregnant women with pregestational type 1 diabetes." *Diabetes Research and Clinical Practice*, 1 (Vol. 89) (2010): 16–21. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.03.018

20. Duhig, K.E., Shennan, A.H.

"Recent advances in the diagnosis and management of preeclampsia." *F1000Prime Rep*, 4 (Vol. 7) (2015). DOI: 10.12703/P7-24

21. Ekbo, P., Damm, P., Andersson, A.M., et al.

"Serum levels of activin A and inhibin A are not related to the increased susceptibility to pre-eclampsia in type I diabetic pregnancies." *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2 (Vol. 85) (2006): 143–147.

22. El Bassuoni, M.A., Younes, H., Talaat, R.M., et al.

"The association of angiotensin-1 converting enzyme (ACE) serum level and (I/D) polymorphism in Egyptian preeclamptic women." *Egyptian Journal of Medical Microbiology*, 4 (Vol. 18) (2009): 89–96.

23. El-Sherbiny, W.S., Nasr, A.S., Soliman, A.

"Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) (Glu298Asp) and urotensin II (UTS2 S89N) gene polymorphisms in preeclampsia: prediction and correlation with severity in Egyptian families." *Hypertens Pregnancy*, 3 (Vol. 32) (2013): 292–303.

24. Gaugler-Senden, I.P.M.

Severe early-onset preeclampsia: short- and long-term clinical psychosocial and biochemical aspects: PhD Thesis. Rotterdam. Erasmus Universiteit Rotterdam (2011): 147 p.

25. Gong, F.F., Hu, C.Y., Lu, S.S., et al.

"Associations of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion, angiotensin II receptor A1166C, and endothelial nitric oxide synthase 4b/4a gene polymorphisms with pregnancy hypertensive disorders: a meta-analysis." *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2015. DOI: 10.1111/jch.12606

26. Häupl, T., Zimmerman, M., Kalus, U., et al.

"Angiotensin converting enzyme intron 16 insertion/deletion genotype is associated with plasma C-reactive protein concentration in uteroplacental dysfunction." *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2 (Vol. 16) (2015): 422–427.

27. Holmes, V.A., Young, I.S., Patterson, C.C., et al.

"The role of angiogenic and antiangiogenic factors in the second trimester in the prediction of preeclampsia in pregnant women with type 1 diabetes." *Diabetes Care*, 11 (Vol. 36) (2013): 3671–3677. DOI: 10.2337/dc13-0944

28. Junus, K., Centlow, M., Wikström, A.-K., et al.

"Gene expression profiling of placenta from women with early- and late-onset pre-eclampsia: down-regulation of the angiogenesis-related genes ACVRL1 and EGFL7 in early-onset disease." *Mol Hum Reprod*, 3 (Vol. 18) (2012): 146–155.

29. Kamha, E.S., Abdelmonsif, D.A., Abdeldaim, T.M.H.

"Angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensin II type 1 receptor (AT1R) polymorphisms in Egyptian preeclamptic patients." *Clinical Medicine and Diagnostics*, 5 (Vol. 3) (2013): 123–128.

30. Mackness, B., Turkie, W., Mackness, M.

"Paraoxonase-1 (PON1) promoter region polymorphisms, serum PON1 status and coronary heart disease." *Arch Med Sci*, 1 (Vol. 9) (2013): 8–13.

31. Mandó, C., Antonazzo, P., Tabano, S.

"Angiotensin-converting enzyme and adducing-1 polymorphisms in women with preeclampsia and gestational hypertension." *Reprod Sci*, 9 (Vol. 16) (2009): 819–826.

32. Mathiesen, E.R., Ringholm, L., Feldt-Rasmussen, B., et al.

"Obstetric nephrology: pregnancy in women with diabetic nephropathy – the role of antihypertensive treatment." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12 (Vol. 7) (2012): 2081–2088.

33. Miao, H.W., Cong, H.

"Correlation of ACE gene deletion/insertion polymorphism and risk of pregnancy-induced hypertension: a meta-analysis based on 10236 subjects." *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2015. DOI: 10.1177/1470320315588872

34. Misković, B., Sertić, J., Stavljenić-Rukavina, A.

"Association of angiotensin-converting enzyme insertion-deletion polymorphism with preeclampsia." *Coll Antropol*, 2 (Vol. 31) (2008): 239–243.

35. Perlik, M., Seremak-Mroikiewicz, M.A., Barlik, M., et al.

"Genetic variants of endothelial nitric synthase in gestational hypertension and preeclampsia." *Ginekol Pol*, 9 (Vol. 83) (2012): 652–659.

36. Procopciuc, L.M., Caracostea, G., Zaharie, G., et al.

"Maternal/newborn genotype contribution of the rennin-angiotensin system (Met235Thr, Thr174Met, I/D-ACE, A2350G-ACE, A1166C-AT2R1, C1213A-AT2R2, 83A/G-REN) to the risk of pre-eclampsia: a Romanian study." *J Renin Angiotensin Aldosterone System*, 4 (Vol. 12) (2011): 539–548.

37. Qi, H.P., Fraser, W.D., Luo, Z.C., et al.

"Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of preeclampsia." *Am J Perinatol*, 10 (Vol. 30) (2013): 795–804.

38. Qiong, J.M.

Analysis on gene polymorphism between hypertensive disorder complicating pregnancy and the RAS: Master's thesis. Nanchang University, 2008.

39. Rahimi, Z., Rahimi, Z., Aghaei, A., et al.

"AT2R – 1332 G:A polymorphism and its interaction with AT1R 1166 A:C and MMP-9 – 1562 C:T polymorphisms: risk factors for susceptibility to preeclampsia." *Gene*, 1 (Vol. 538) (2014): 176–181.

40. Rahimi, Z., Rahimi, Z., Mozafari, H., et al.

"Preeclampsia and angiotensin converting enzyme (ACE) I/D and angiotensin II type-1 receptor (AT1R) A1166C polymorphisms: association with ACE I/D polymorphisms." *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2 (Vol. 14) (2013): 174–180.

41. Ringholm, L., Pedersen-Bjergaard, U., Thorsteinsson, B., et al.

"A high concentration of prorenin in early pregnancy is associated with development of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes." *Diabetologia*, 7 (Vol. 54) (2011): 1615–1619. DOI: 10.1007/s00125-011-2087-7

42. Ringholm, L.

"Atrial natriuretic peptide (ANP) in early pregnancy is associated with development of preeclampsia in type 1 diabetes." *Diabetes Res Clin Pract*, 3 (Vol. 93) (2011): 106–109.

43. Sakar, M.N., Atay, A.E., Demir, S., et al.

"Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide levels in patients with preeclampsia and gestational hypertension." *J Matern Fetal Neonatal Med*, 16 (Vol. 28) (2015): 1907–1911.

44. Salimi, S., Mokhtari, M., Yaghmaei, M.

"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." *J Biomed Biotechnol*, 2011. Article ID 941515.

45. Sharma, D., Hussain, S.A., Akhter, N., et al.

"Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene Glu298Asp polymorphism and expression in North Indian preeclamptic women." *Pregnancy Hypertens*, 1 (Vol. 4) (2014): 65–69.

46. Sinha, J., Saxena, N.

Practical obstetrics and gynecology. New Delhi. Jaypee Brothers Medical Publishers (2008): 370 p.

47. Uma, R., Forsyth, S.J., Struthers, A.D., et al.

"Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme gene in early-onset and late-onset pre-eclampsia." *J Matern Fetal Neonatal Med*, 8 (Vol. 23) (2010): 874–879.

48. Weissgerber, T.L., Mudd, L.M.

"Preeclampsia and diabetes." *Curr Diab Rep*, 3 (Vol. 15) (2015): 9.

49. Wikström, A.K., Nash, P., Eriksson, U.J., et al.

"Evidence of increased oxidative stress and a change in the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) to PAI-2 ratio in early-onset but not late-onset preeclampsia." *Am J Obstet Gynecol*, 6 (Vol. 201) (2009): 597.

50. Wikström, A.K., Larsson, A., Akerud, H., et al.

"Increased circulating levels of the antiangiogenic factor endostatin in early-onset but not late-onset preeclampsia." *Reprod Sci*, 10 (Vol. 16) (2009): 995–1000.

51. Wikström, A.K., Larsson, A., Eriksson, U.J., et al.

"Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia." *Obstet Gynecol*, 6 (Vol. 109) (2007): 1368–1374.

52. Zhong, W.G., Wang, Y., Zhu, H., et al.

"Meta-analysis of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism as a risk factor for preeclampsia in Chinese women." *Genet Mol Res*, 3 (Vol. 11) (2012): 2268–2276.

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАННИХ И ПОЗДНИХ ФОРМ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА**

**Т.В. Авраменко**, д. мед. н., профессор, руководитель отделения акушерской эндокринологии и врожденных пороков развития плода ИПАГ НАМН Украины

**А.В. Грибанов**, аспирант отделения акушерской эндокринологии и врожденных пороков развития плода ИПАГ НАМН Украины, врач акушер-гинеколог родильного дома № 2 г. Николаева

**З.И. Россоха**, к. мед. н., директор Референс-центра по молекулярной диагностике МЗ Украины

В исследовании сравнивался профиль полиморфных вариантов генов, детерминирующих основные звенья патогенеза преэклампсии, в группах пациенток с сахарным диабетом 1-го типа. В общей сложности под наблюдением находилось 60 пациенток. У 30 из них беременность осложнилась ранней ( $n = 15$ ) или поздней ( $n = 15$ ) преэклампсией (основная группа), у остальных 30 пациенток протекала без нее (группа сравнения). Помимо стандартного общеклинического обследования, каждая из пациенток подвергалась молекулярно-генетическому исследованию с изучением следующих полиморфных вариантов генов: A1166C-AT2R1, C108T-PON1, Thr83Ala- и T138C-MGP, 4b/4a- и G894T-eNOS, а также I/D-ACE. В результате исследования на основе изучения полиморфных вариантов генов и межгенных взаимодействий были разработаны дифференцированные модели прогнозирования развития ранних или поздних форм преэклампсии у беременных с сахарным диабетом 1 типа.

Наиболее весомыми прогностическими факторами развития ранних форм преэклампсии (до 32 недель гестации) являются продолжительный стаж заболевания, наличие сосудистых осложнений на момент наступления беременности (в частности, диабетической нефропатии и ангиопатии нижних конечностей), а также ID-генотип по гену ACE. С развитием ранних преэклампсий ассоциируются следующие значимые комбинации, в состав которых входит ID-генотип: ACE (ID) / AT2R1 (1166AA), ACE (ID) / AT2R1 (1166AC), ACE (I/D) / eNOS (4b/4b), ACE (I/D) / eNOS (894GG). Генетический фактор в меньшей мере влияет на развитие поздних преэклампсий; только одна значимая комбинация генотипов ассоциируется с вероятностью дебюта преэклампсии после 32 недель гестации – ACE (ID) / MGP (138TC). Комбинация генотипов ACE (II) / PON1 (108CC) достоверно снижает риск развития преэклампсии на протяжении всей беременности.

Выявленные нами генетические маркеры позволяют прогнозировать течение беременности у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа еще на прегравидарном этапе. Выделение когорты беременных высокого риска по развитию ранней преэклампсии позволит применить у них соответствующие лечебно-профилактические мероприятия и осуществить более тщательный мониторинг, что в конечном итоге будет способствовать улучшению исходов беременности.

**Ключевые слова:** беременность, сахарный диабет 1-го типа, ранняя и поздняя преэклампсия, прогнозирование, генетические факторы, полиморфизм генов, межгенные взаимодействия.

**ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ В ПРОГНОЗУВАННІ РАННІХ ТА ПІЗНІХ ФОРМ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-ГО ТИПУ**

**Т.В. Авраменко**, д. мед. н., професор, керівник відділення акушерської ендокринології та вроджених вад розвитку плода ИПАГ НАМН України

**А.В. Грибанов**, аспірант відділення акушерської ендокринології та вроджених вад розвитку плода ИПАГ НАМН України, лікар акушер-гінеколог міського пологового будинку № 2 м. Николаева

**З.І. Россоха**, к. мед. н., директор Референс-центру з молекулярної діагностики МОЗ України

У дослідженні порівнювався профіль поліморфних варіантів генів, які детермінують основні ланки патогенезу преєклампсії, в групах пацієнток із цукровим діабетом 1-го типу. Загалом під наглядом знаходилося 60 пацієнток. У 30 з них вагітність ускладнилася раною ( $n = 15$ ) або пізною ( $n = 15$ ) преєклампсією (основна група), у решти 30 пацієнток перебігала без неї (група порівняння). Крім стандартного загального клінічного обстеження, у кожній пацієнтці також було проведено молекулярно-генетичне дослідження з вивченням наступних поліморфних варіантів генів: A1166C-AT2R1, C108T-PON1, Thr83Ala- та T138C-MGP, 4b/4a- та G894T-eNOS, а також I/D-ACE. В результаті дослідження на підставі вивчення поліморфних варіантів генів та міжгенних взаємодій було розроблено диференційовані моделі прогнозування розвитку ранніх або пізніх форм преєклампсії у вагітних із цукровим діабетом 1-го типу.

Найвагомішими прогностичними факторами розвитку ранніх форм преєклампсії (до 32 тижнів гестації) є тривалий стаж захворювання, наявність судинних ускладнень на момент настання вагітності (зокрема, ангиопатії нижніх кінцівок та діабетичної нефропатії), а також ID-генотип за геном ACE. З розвитком ранніх преєклампсій асоціюються наступні значущі комбінації, до складу яких входить ID-генотип: ACE (ID) / AT2R1 (1166AA), ACE (ID) / AT2R1 (1166AC), ACE (I/D) / eNOS (4b/4b), ACE (I/D) / eNOS (894GG). Генетичний фактор меншою мірою впливає на розвиток пізніх преєклампсій; лише одна значуща комбінація генотипів асоціюється з імовірністю дебюту преєклампсії після 32 тижнів гестації – ACE (ID) / MGP (138TC). Комбінація генотипів ACE (II) / PON1 (108CC) достовірно знижує ризик розвитку преєклампсії протягом всієї вагітності.

Встановлені нами генетичні маркери дозволяють спрогнозувати перебіг вагітності у пацієнток із цукровим діабетом 1-го типу ще на передгравідарному етапі. Відокремлення когорти вагітних жінок із підвищеним ризиком розвитку ранньої преєклампсії дозволить застосувати у них відповідні лікувально-профілактичні заходи та забезпечити більш ретельний моніторинг, що в кінцевому результаті сприятиме поліпшенню наслідків вагітності.

**Ключові слова:** вагітність, цукровий діабет 1-го типу, рання та пізня преєклампсія, прогнозування, генетичні фактори, поліморфізм генів, міжгенні взаємодії.

**GENETIC MARKERS FOR PREDICTION OF EARLY AND LATE ONSET PREECLAMPSIA IN PREGNANT WOMEN WITH PREEEXISTING TYPE 1 DIABETES MELLITUS**

**T.V. Avramenko**, MD, professor, head of the Department of Obstetrics Endocrinology and Fetal Defects, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine

**A.V. Hrybanov**, clinical research fellow at the Department of Obstetrics Endocrinology and Fetal Defects, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine, obstetrician gynecologist at Nikolaev City Maternity Hospital № 2

**Z.I. Rossokha**, PhD, director of the Reference Center for the Molecular Diagnosis of the Ministry of Health of Ukraine

The study compared the profile of polymorphic variants of genes that determine the basic pathogenesis of pre-eclampsia in groups of patients with type 1 diabetes. Overall, 60 female patients with type 1 diabetes were investigated: pregnancy complicated with early-onset ( $n = 15$ ) and late-onset ( $n = 15$ ) superimposed preeclampsia was reported in 30 subjects; no complications were detected among the rest 30 patients. Besides standard clinical investigation, each patient underwent molecular genetic testing with detection of the following polymorphic variants of genes: A1166C-AT2R1, C108T-PON1, Thr83Ala- and T138C-MGP, 4b/4a- and G894T-eNOS, as well as I/D-ACE. On completion of our study we established differential prognostic models for prediction of early- and late-onset preeclampsia development in women with pre-existing type 1 diabetes mellitus based on the data about the prevalence of polymorphic variants of genes and gene-gene interactions.

The following risk factors were found to be the main contributors to early-onset (< 32 weeks) preeclampsia development: long duration of diabetes; presence of vascular complications at the time of conception (in particular, diabetic angiopathy of lower extremities and diabetic nephropathy); and ACE ID-genotype. The most significant genotype combinations associated with early-onset preeclampsia development were as follows: ACE (ID) / AT2R1 (1166AA), ACE (ID) / AT2R1 (1166AC), ACE (I/D) / eNOS (4b/4b), ACE (I/D) / eNOS (894GG). Genetic factor influenced the development of late-onset preeclampsia ( $\geq 32$  weeks) to a much lesser extent; only one statistically significant combination of genotypes was detected to be associated with preeclampsia debut after 32 weeks of pregnancy – ACE (ID) / MGP (138TC). Genotype combination ACE (II) / PON1 (108CC) significantly reduced the risk of preeclampsia development during the entire pregnancy.

Important genetic markers found in our study will allow predicting different forms of preeclampsia in type 1 diabetic pregnant women. Identification of women at high risk for early-onset preeclampsia development will let us to implement treatment and preventive measures and to provide closer monitoring, resulting in better pregnancy outcomes.

**Keywords:** pregnancy, type 1 diabetes mellitus, early- and late-onset preeclampsia, prediction, genetic markers, gene polymorphism, gene-gene interactions.