

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИВАНОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА ИМЕНИ В.Н. ГОРОДКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ФЕТИСОВ Николай Сергеевич

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ
СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ГЕНОВ,
КОНТРОЛИРУЮЩИХ ТОНУС СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ,
У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

14.01.01 – акушерство и гинекология

03.02.07 – генетика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Панова Ирина Александровна

доктор медицинских наук, профессор

Зинченко Рена Абульфазовна

Иваново 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Организация и объем исследований	35
2.2. Методы исследования	36
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ	41
3.1. Особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза женщин с гипертензивными расстройствами при беременности	41
3.2. Особенности течения и исходов беременности у пациенток обследованных групп	48
Глава 4. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ	61
4.1. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с неосложненным течением беременности	61
4.2. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с хронической артериальной гипертензией	64
4.3. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с преэклампсией	66
4.4. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией	69
Глава 5. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ТОНУС СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ, У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ	73

5.1. Полиморфизм генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с неосложненным течением беременности	73
5.2. Полиморфизм генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с хронической артериальной гипертензией	77
5.3. Полиморфизм генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с преэклампсией	78
5.4. Полиморфизм генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией	82
Глава 6. АНАЛИЗ СОЧЕТАННОГО ПРИСУТСТВИЯ В ГЕНОТИПЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ТОНУС СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ, У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ	86
6.1. Сравнительный анализ сочетанного присутствия в генотипе полиморфизмов генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности и женщин контрольной группы	86
6.2. Сравнительный анализ сочетанного присутствия в генотипе полиморфизмов генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с хронической артериальной гипертензией и женщин с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией	91
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	94
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Проблема артериальной гипертензии (АГ) у беременных остается одной из актуальных в современном акушерстве: в настоящее время 10,0% беременностей сопровождается гипертензивными осложнениями, в 2–8% случаев имеет место преэклампсия, 1–5% беременностей протекают на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ) [19, 156, 179, 210]. Гипертензивные осложнения беременности являются одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Ежегодно во всем мире более 50 тыс. женщин погибают в период беременности из-за осложнений, связанных с АГ [19, 48, 210]. В развитых странах АГ при беременности в 12–18% случаев является причиной анте- и постнатальной смертности, в 20–25% случаев влияя на перинатальную смертность [19, 79]. Учитывая крайне негативные отдаленные последствия тяжелых гипертензивных осложнений беременности для здоровья и качества жизни как женщины, так и ребенка, данную проблему следует считать не только медицинской, но и социальной.

АГ и ассоциированное с ней осложненное течение беременности является полифакторной патологией, поскольку обусловлено аддитивным действием многих факторов: сочетанием неблагоприятного генетического фона пациента и негативным провоцирующим действием факторов внешней среды. Генная сеть заболевания широка и включает, в частности, гены метаболизма, главного комплекса гистосовместимости, липидного обмена, цитокинов и ростовых факторов, системы гемостаза, регуляции функции эндотелия, сосудистой системы и др. [18, 32, 106]. Результаты поиска по данным разных авторов неоднозначны, что может быть связано с различной этнической принадлежностью обследованных, с различиями в методиках определения степени тяжести заболевания, а также с совокупностью проанализированных аллельных вариантов [14, 15, 41, 51, 52, 68, 73, 84, 95, 155].

Определение наследственных факторов риска, возможность их выявления до беременности позволит своевременно провести оценку вероятности развития гипертензивных нарушений при беременности и скорректировать терапию, направленную на предупреждение развития данного осложнения беременности.

Степень разработанности темы

Проблеме наследственной предрасположенности к гипертензивным расстройствам при беременности уделяется большое внимание, поскольку развитие данной патологии в определенной степени сопряжено с нарушением регуляторных механизмов функции сосудистой стенки и тромбофилическими процессами, которые в свою очередь находятся под генным контролем [5, 6, 9, 14, 18, 41, 60, 73, 91, 179]. В последние десятилетия активно изучается связь различных генов и их полиморфных вариантов с развитием осложненного течения беременности, в частности преэклампсии, исследуются гены вазоактивных белков, тромбофилии, гипофибринолиза, окислительного стресса, метаболизма липидов, повреждения эндотелия и контроля иммунного статуса [9, 14, 16, 18, 38, 60, 123].

В Российской Федерации в последние годы работы по изучению генетических факторов преэклампсии были проведены в Северо-Западном [9, 73], Центрально-Черноземном регионах [25], Южном и Уральском федеральных округах [40, 90], в Западной Сибири [14, 53]. Однако мнения разных авторов противоречивы, что связано с различиями в методиках формирования групп наблюдения, разницей в спектрах изучаемых полиморфизмов, а также в этнической принадлежности обследуемого контингента. Как известно, генофонд разных рас и наций характеризуется различными генными и генотипическими частотами по идентичным локусам; даже в пределах одной нации, например русской, с учетом

численности населения и размеров занимаемой территории, частота встречаемости аллелей одного гена в географически удаленных друг от друга популяциях могут существенно отличаться.

На сегодняшний день описаны полиморфные варианты генов системы гемостаза и генов, участвующих в регуляции артериального давления; выявлены ассоциации между присутствием в генотипе женщины определенных полиморфизмов и гипертензивными осложнениями беременности [9, 14, 60, 73, 91]. Ряд исследователей связывает повышенный риск осложнений беременности с полиморфизмами *FII* 20210A, *FV* 1691A, *PAI* 1-675 4G, *AGT* 704C, *AGT* 521T, *CYP11B2* (-344)T, а также вариантами гена *eNOS* [14, 27, 41, 45, 53, 73, 91, 138]; согласно мнению других авторов, распространенность данных мутаций и их вклад в генез осложненного течения беременности не столь значителен [33, 49, 90, 176]. Исследования, проведенные в разных популяциях, свидетельствуют, что развитие преэклампсии ассоциировано с дисбалансом в одних и тех же системах генов, но при этом молекулярные маркеры заболевания в разных странах различны [9, 22, 176].

Таким образом, вопрос о причастности определенных полиморфных вариантов генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, к развитию гипертензивных расстройств при беременности различного генеза у русских женщин – жительниц центра России – остается открытым и требует своего решения.

Цель исследования – на основании комплексного клинико-генетического обследования беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза оценить значение полиморфизма генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, в развитии преэклампсии и разработать новый метод прогнозирования данного осложнения беременности.

Задачи научного исследования

1. Дать оценку состояния репродуктивного и соматического здоровья, характера течения беременности и родов, состояния новорожденных у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза при беременности, уточнить факторы риска развития преэклампсии.
2. Оценить особенности полиморфизма генов факторов и компонентов системы гемостаза (*F2, F5, F7, F13A1, FGB, PAI-1, ITGA2, ITGB3*) у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза при беременности в популяции Ивановской области.
3. Выявить особенности полиморфизма генов, контролирующих тонус сосудистой стенки (*ADD1, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3*), у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза при беременности в популяции Ивановской области.
4. Определить новые молекулярно-генетические факторы риска развития преэклампсии и разработать способ прогнозирования преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией.

Научная новизна исследования

Установлены особенности генотипа в генах системы гемостаза и генах, контролирующих тонус сосудистой стенки, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза в популяции Ивановской области.

Выявлено, что присутствие в генотипе аллеля (-675)4G в гене антагониста тканевого активатора плазминогена *PAI-1*; аллеля (-786C) в гене эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3*, а также сочетанное присутствие аллелей *PAI1* (-675)4G, *NOS3* (-786)C и *NOS3* 894T является фактором риска развития преэклампсии вне зави-

симости от факта наличия или отсутствия у женщины хронической артериальной гипертензии.

Установлено, что фактором риска развития преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии является присутствие в генотипе женщины аллеля 704С в гене ангиотензиногена, аллеля (-344)Т в гене альдостеронсинтазы, аллеля 825Т в гене гуанин-связывающего белка в гомозиготном состоянии как по отдельности, так и в сочетании.

Выявлено, что генотип женщин с хронической артериальной гипертензией характеризуется увеличением частоты встречаемости лейденской мутации гетерозиготного носительства низкофункционального аллеля 1675 А в гене рецептора к ангиотензину II 2-го типа. Установлена ассоциация между сочетанным присутствием в генотипе женщины аллеля *PAII* (-675)4G, аллеля *NOS3* (-786)С и гетерозиготного генотипа в гене рецептора ангиотензина II 2-го типа и высоким риском развития хронической артериальной гипертензии.

Разработан способ прогнозирования преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией.

Положения, выносимые на защиту

Наследственная предрасположенность к развитию преэклампсии вне зависимости от наличия или отсутствия хронической артериальной гипертензии у женщины обусловлена факторами тромбогенного риска и эндотелиальной дисфункции, определяемыми негативными аллелями в генах антагониста тканевого активатора плазминогена и эндотелиальной синтазы оксида азота.

Наследственная предрасположенность к развитию преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией дополнительно определяется присутствием в генотипе негативных полиморфных вариантов в генах ангиотензин-альдостероновой системы (*AGT* 704С, *CYP11B2* (-344)Т) и аллеля 825Т в гене гуанин-связывающего белка.

Теоретическая и практическая значимость

Изучены особенности полиморфизма генов системы гемостаза и генов, характеризующих тонус сосудистой стенки, у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза в популяции Ивановской области. Выявлены ассоциации между присутствием в генотипе женщины определенных полиморфизмов в изученных группах генов и повышенным риском развития преэклампсии.

Акушерско-гинекологической практике предложены новые молекулярно-генетические факторы риска развития преэклампсии. Выявленные в настоящем исследовании ассоциации могут быть использованы в качестве молекулярно-генетических предикторов для формирования групп повышенного риска развития преэклампсии с целью своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Предложен способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией. По результатам исследования подготовлена заявка на изобретение.

Внедрение результатов исследования

Разработанный способ прогнозирования развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией прошел предрегистрационные испытания в женской консультации № 1 и акушерской клинике федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Материалы диссертации используются в учебной работе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства

им. В.Н. Городкова» Минздрава России; кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации представлены и доложены на научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка – 2016» с приглашением профильных кафедр медицинских вузов и НИИ с интернет-трансляцией (Иваново, 2016), Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2017), Всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз и репродукция» (Санкт-Петербург, 2017), IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика» (Москва, 2017), III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2017), XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2017), IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 17 таблицами и 1 рисунком. Библиография содержит 212 источников: 94 отечественных и 118 иностранных.

Личный вклад автора

Создание рабочей гипотезы, разработка дизайна исследования, анализ литературных источников по теме, определение темы исследования, сбор, обработка и статистический анализ материала, написание диссертации выполнены лично автором.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гипертензивные расстройства при беременности остаются одной из важнейших медико-социальных проблем современной медицины. Частота встречаемости АГ у беременных в течение последних десятилетий не только не снижается, но и имеет явную тенденцию к нарастанию, что отчасти связано с увеличением числа беременных старше 35 лет, беременных, страдающих метаболическим синдромом, а также расширением применения вспомогательных репродуктивных технологий [166, 212]. По данным Всемирной организации здравоохранения, гипертензивные нарушения встречаются у 10,0% беременных [156, 179, 210] в Российской Федерации распространенность АГ у беременных, по данным разных авторов, колеблется от 7 до 30% [5, 19, 78].

АГ оказывает крайне неблагоприятное влияние на течение и исходы беременности, являясь для материнского организма фактором риска развития таких осложнений, как острая почечная и печеночная недостаточность, HELLP-синдром, отек легких, отек зрительного нерва и отслойка сетчатки, церебральные кровоизлияния, отслойка плаценты и геморрагический шок [5, 69, 70, 166]; для плода и новорожденных – синдрома задержки роста плода (СЗРП), синдрома дыхательных расстройств, перинатального поражения центральной нервной системы, внутриутробной гибели плода и мертворождения [93, 167].

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения)» (2016) и национальным рекомендациям Российского кардиологического общества «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности» (2013) постановка диагноза АГ у беременных основывается на двукратном определении повышения артериального давления (АД) более 140/90 мм рт. ст. с интервалом не менее 4 часов [19, 23]. При показателях систолического АД 160 мм рт. ст. и выше, а диастолического АД – 110 мм рт. ст. и выше АГ считается тяжелой.

Понятие «гипертензивные расстройства при беременности» объединяет разные нозологические формы, которые различаются по патофизиологическим механизмам и рискам неблагоприятного прогноза для матери и плода [90]. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения)» (2016) и национальным рекомендациям Российского кардиологического общества «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности» (2013) различают четыре типа гипертензивных нарушений у беременных: хроническую и гестационную гипертензию, преэклампсию и эклампсию, а также преэклампсию на фоне ХАГ [19, 23, 24, 37, 185].

Под ХАГ подразумевают АГ, диагностированную до наступления беременности или до 20-й недели ее развития; а также АГ, возникшую после 20-й недели гестации и не исчезнувшую после родов в течение 12 недель. ХАГ имеется у 1–5% беременных [97], однако в последние годы наблюдается тенденция к росту числа женщин, беременность которых протекает на фоне ХАГ, что связано с увеличением возраста беременных, частоты метаболических нарушений у них и все более широким применением вспомогательных репродуктивных технологий [181].

Гестационная артериальная гипертензия впервые диагностируется после 20-й недели беременности и не сопровождается протеинурией; диагноз ставится лишь на период беременности; определяется заболевание у 5–6% беременных [19].

Преэклампсия/эклампсия – состояние, которое развивается после 20-й недели беременности, характеризуется подъемом АД в сочетании с протеинурией (более 0,3 г/л в суточной моче), нередко с отеками и проявлениями полиорганной недостаточности [68]. Частота встречаемости преэклампсии, по данным разных авторов, варьирует от 1–2 до 6–8% [2, 5, 179, 180].

Преэклампсия на фоне хронической АГ диагностируется в случае первичного появления протеинурии после 20-й недели беременности или увеличения показателя имевшейся ранее протеинурии, резкого повышения уровня АД и развития

симптомов полиорганной недостаточности [68]. В 20% случаев у женщин с ХАГ беременность осложняется развитием преэклампсии [11, 136].

История развития представлений о гипертензивных расстройствах при беременности

О заболевании, которое связано с беременностью, известно еще с античных времен. Так, в IV в. до н. э. Гиппократ дал описание состояния беременных, развивающегося внезапно и характеризующегося судорогами. В Средние века заболевание считали разновидностью эпилепсии, возникновение которой провоцируется беременностью. Впервые собственно эклампсия беременных была определена в 1763 г. французским акушером Соважем [80]. В 1843 г. английский врач J. C. W. Lever впервые связал развитие судорожного синдрома в родах с наличием протеинурии, отеков и головной боли при беременности [80].

Значительный вклад в изучение природы преэклампсии внесли выдающиеся русские ученые Г. А. Захарьин, опубликовавший в 1853 г. работу под названием «Взаимоотношение белковой мочи и родимца беременных», и Н. И. Пирогов, который примерно в эти же годы на заседании научного общества доложил результаты своих исследований «Об альбуминурии при эклампсии» [80].

В 90-е гг. XIX в. возникло мнение о том, что причина развития заболевания состоит в специфических токсинах, вырабатываемых в плаценте, что определило появление термина «токсикоз» или «токсемия беременных», который был предложен в начале XX в. W. A. Freund [80].

В 1913 г. немецкий врач W. Zangemeister определил основную триаду симптомов токсикоза беременных, получившей название «триада Цангемейстера»: АГ, протеинурия и отеки [80].

В 1972 г. Американское общество акушеров-гинекологов ввело термин «гестоз». В нашей стране в 1985 г. в обиход вошел термин «ОПГ-гестоз», принятый

ранее Международной федерацией акушеров-гинекологов (EPH-gestose: eodema – отеки, proteinuria – протеинурия, hypertension – артериальная гипертензия). В 1996 г. на Всероссийском пленуме акушеров-гинекологов термин «гестоз» был принят официально [80].

В 2012 г. на I Всероссийском междисциплинарном образовательном конгрессе «Осложненная беременность и преждевременные роды: от вершин науки к повседневной практике» было принято решение об использовании термина «преэклампсия» вместо термина «гестоз» (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-Х)) [80].

В настоящее время в клинической практике согласно МКБ-Х выделяют: существовавшую ранее (хроническую) гипертензию (шифр O10), существовавшую ранее гипертензию с присоединившейся протеинурией (преэклампсией) (шифр O11), вызванную беременностью гипертензию (шифр O13), преэклампсию средней тяжести и тяжелую (шифр O14.0, O14.1), эклампсию (шифр O15).

Несмотря на то что существует более 40 теорий возникновения преэклампсии, в настоящее время нет единой концепции ее развития. Полиорганность поражения, участие многих патогенетических звеньев в возникновении и прогрессировании гестационной гипертензии обуславливают трудности в определении первичности конкретного механизма формирования патологии.

По мнению большинства авторов, гипертензивные нарушения при беременности являются результатом сочетанного действия многих факторов, определяющих развитие своеобразного патогенетического порочного круга [36, 189].

В качестве первопричины развития преэклампсии разными авторами были изучены генетические [9, 14, 16, 73, 76, 84], иммунологические [34, 55, 85, 106], сосудистые [2, 13] и гуморальные факторы [189], однако окончательно генез этого осложнения беременности не ясен. Не вызывает сомнений тот факт, что главенствующую роль в развитии преэклампсии играет плацента, поскольку данное патологическое состояние связано с беременностью и купируется родоразрешением [61].

Необходимо подчеркнуть, что деление факторов риска развития преэклампсии, равно как и другого полифакторного состояния, на генетические, иммунологические, гуморальные и другие свидетельствует только об уровне исследования проблемы: проводится ли данное исследование на уровне молекулы ДНК (структуры гена и активности его работы) или на уровне белковой молекулы, особенностей течения биохимических и иммунных процессов. Поскольку все гуморальные, иммунологические факторы, рецепторные молекулы к ним генетически детерминированы, все процессы, идущие в организме, в той или иной степени контролируются генотипом. Сбалансированное взаимодействие генотипа и факторов внешней среды определяет формирование нормального признака (процесса); нарушение любой составляющей данного взаимодействия (генотипа или среды) или обеих составляющих, нарушение равновесия определяет развитие патологического процесса – полифакторного заболевания.

Впервые наследственная теория развития гестоза была предложена L. C. Chesley в 1968 г. [124]. По данным автора, у сестер и дочерей женщин, беременность которых осложнялась гестозом, частота развития этого осложнения в 2,5 раза выше по сравнению с его распространенностью в популяции. Близнецовые исследования скандинавских и австралийских ученых определили коэффициент наследуемости гипертензивных расстройств при беременности в пределах 30–54% [99, 140, 198]. Семейный характер наследования данной патологии отмечали многие авторы, говоря о передаче предрасположенности к гестозу как по материнской, так и по отцовской линиям [31, 126, 140, 144, 164, 198]. В последние годы участие фетальных генов отцовского происхождения в формировании наследственной предрасположенности к преэклампсии связывают с явлением геномного импринтинга – ролью отцовских генов в инвазии цитотрофобласта и развитии плаценты при противодействующей функции материнских генов, участвующих в формировании адаптивного иммунного ответа при беременности [128].

На сегодняшний день доля наследственной составляющей в генезе преэклампсии большинством авторов определяется в 50%. Показана зависимость частоты преэклампсии от расовой и этнической принадлежности: у европеоидов –

3,71%; представителей негроидной расы – 3,97%; американских индейцев – 4,81%; китайцев – 1,44%; японцев – 1,84%; жителей Филиппин – 2,88% [144].

В последние десятилетия проводится активное изучение связи различных генов и их полиморфных вариантов с развитием осложненного течения беременности, в частности преэклампсии, исследуются гены вазоактивных белков, тромбофилии, гипофибринолиза, окислительного стресса, метаболизма липидов, повреждения эндотелия и контроля иммунного статуса [9, 16, 18, 38, 60, 123].

Под полиморфизмом понимают изменение структуры молекулы ДНК, заключающееся, как правило, в единичных нуклеотидных заменах, что определяет синтез белковой молекулы с измененными физико-химическими свойствами, в результате чего вероятно возникновение нарушения функциональной активности белка. На организменном уровне полиморфный аллельный вариант не имеет такого яркого фенотипического эффекта, как собственно мутация, но может вносить свой негативный вклад в генез полифакторной патологии.

Частота встречаемости различных аллельных вариантов генов в разных популяциях различна, поскольку генофонд каждой расы, нации и этноса специфичен. Кроме того, степень участия определенного аллельного варианта в формировании наследственной составляющей полифакторной патологии у представителей разных этносов может существенно различаться: определенные полиморфизмы являются одинаково негативными для представителей разных народов; некоторые полиморфизмы оцениваются исследователями как этноспецифические [14].

Среди причин развития гипертензивных осложнений беременности существенное место занимают нарушения системы гемостаза. Наследственные дефекты свертываемости крови известны давно. Они являются причиной длительных угрожающих жизни кровотечений, однако различные нарушения тромбообразования, осложняющиеся развитием тромбозов и тромбоэмболий, привлекли внимание исследователей лишь несколько десятилетий назад [60].

Понятие «тромбофилия» объединяет неоднородную группу нарушений свертываемости крови, которые сопровождаются существенным повышением риска развития артериального или венозного тромбоза [172]. Термин «тромбофи-

лия» был предложен норвежским клиницистом О. Egeberg [130]. Наследственные тромбофилии впервые описаны F. L. J. Jordan и A. Nandorff [161].

В настоящее время под «тромбофилией» подразумевают нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания, в основе которых лежат приобретенные и генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемостаза и гемореологии [58, 59]. Наследственная тромбофилия обусловлена недостатком или дефектом тех или иных факторов свертывания крови, рецепторов тромбоцитов либо первичным дефицитом естественных антикоагулянтов и снижением активности фибринолиза [58, 60].

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на изучении роли наследственной тромбофилии в развитии гестационных осложнений: невынашивания беременности [10, 43, 49, 82, 88]; хронической плацентарной недостаточности (ПН) и СЗРП [3, 91, 203]; отслойки плаценты [29]; преэклампсии [9, 11, 15, 27, 45, 53]. По данным А. Kosar (2011), тромбофилия служит фактором риска развития синдрома потери плода в 39,1% случаев, тяжелой преэклампсии – 18,2%, отслойки хориона – 11,5%, тромбоза во время беременности и послеродовом периоде, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – в 13,63% случаев [205]. По мнению А. Д. Макацария (2007), тромбофилия имеется у 80% пациенток с тяжелой преэклампсией [45]. Эпидемиологические исследования, проведенные Н. К. Дегемерзановой и др. (2014) свидетельствуют о том, что в 40–75% случаев наследственная тромбофилия матери предрасполагает к развитию патогенетических механизмов осложнений беременности [87].

На наследственные и приобретенные аномалии гемостаза как причину развития акушерской патологии указывает значительное число исследований [11, 71, 76]. По мнению А. Д. Макацария (2007), при тромбофилии создаются условия для нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активизируется провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови [45, 50].

Показано, что при тромбофилии в плаценте на ранних сроках беременности формируются морфологические изменения, характеризующиеся повреждением эндотелия сосудов и синцитиотрофобласта, разобщением цито- и синцитиотрофобласта, микродефектами синцитиотрофобласта ворсин с закрывающими их фибриновыми слепками, задержкой децидуализации стромы эндометрия, неполной гестационной перестройкой спиральных артерий вследствие недостаточности первой волны интравазальной трофобластической инвазии [50].

К числу наиболее изученных генных маркеров наследственных тромбофилий относятся мутации в генах фактора V (*FV* 1691G>A, rs6025) и протромбина (*FII* 20210G>A, rs1799963), а также полиморфизмы в генах фибриногена (*FGB* (-455)G>A, rs1800790), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (*PAI-1* (-675)5G>4G, rs1799899) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR* C677T, rs1801133) [9, 27, 41, 45, 54, 76].

Протромбин, или коагуляционный фактор II, является одним из главных компонентов свертывающей системы крови. Он представляет собой витамин-К-зависимый гликопротеин, который синтезируется в печени и циркулирует в крови в неактивной форме. Активация протромбина в тромбин осуществляется комплексом фосфолипидов, ионов кальция, активированного фактора V и активированного фактора X [60]. Замена гуанилового нуклеотида (G) на адениловый (A) в позиции 20 210 молекулы ДНК приводит к повышенной экспрессии гена и, как следствие, избыточной продукции протромбина. Мутация наследуется по ауто-сомно-доминантному типу, что определяет повышенный риск тромбообразования даже у гетерозигот, которые среди представителей европейской расы встречаются в 2–3% случаев; у представителей негроидной и монголоидной рас данная мутация выявляется крайне редко.

Ген *FV* кодирует коагуляционный фактор V, функция которого заключается в активации реакции образования тромбина из протромбина. Полиморфизм *FV* 1691G>A характеризуется заменой гуанилового нуклеотида (G) на адениловый (A) в положении 1691 молекулы ДНК и соответствующей заменой аргинина на глутамин в позиции 506 молекулы белка. Вследствие данной аминокислотной за-

мены фактор V приобретает устойчивость к расщепляющему действию протеина C, что способствует гиперкоагуляции. Впервые генная природа нарушений свертывания крови, возникающих при данной мутации, была расшифрована в 1993 г. Лейденской группой исследования тромбофилии [171, 193]. Лейденская мутация встречается в основном среди представителей европеоидной расы; частота её в среднем составляет 5–8%, достигая в отдельных регионах 15% (Греция, Швеция, Ливан). Лейденская мутация практически не регистрируется в популяциях Африки и Азии [81].

В последние годы большое количество исследований было посвящено изучению вопроса о причастности мутаций *FII 20210A* и *FV 1691A* к развитию акушерской патологии, патогенетически сопряженной с тромбофилическими процессами: синдрома потери плода [88], ПОНРП и преждевременных родов [28, 158, 159], СЗРП [1, 29, 137, 153, 202] и преэклампсии [41, 53, 138, 160, 204].

Мнения авторов о распространенности данных мутаций и их вкладе в генез осложненного течения беременности неоднозначны. Так, согласно результатам исследования И. В. Медянской и Ж. В. Гудинова (2012), данные полиморфизмы, ассоциированные с тромбгеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, имеют низкую распространенность среди женщин российской популяции: *FII 20210A* – 3% и *FV 1691A* – 2% [49]. Низкая частота встречаемости полиморфизмов в генах коагуляционных факторов II и V подтверждена исследованием беременных с наследственными тромбофилиями в курской популяции [33].

Вместе с тем ряд исследователей отмечает высокую частоту встречаемости мутаций в генах коагуляционных факторов II и V у женщин с осложненным течением беременности. По данным А. С. Абдулраб (2006), среди беременных с СЗРП мутации *FII* и *FV* выявляются соответственно у 6 и 10% обследованных, в то время как генетические аномалии гемостаза в целом имеют место у 60% женщин с СЗРП [1]. Высокий показатель выявления лейденской мутации (10%) и мутации в гене протромбина (6%) у женщин с СЗРП был показан в работе М. И. Чурносова и О. С. Кокориной (2014). По данным авторов, мутации в генах системы гемостаза диагностируются у 60% беременных с СЗРП [91].

Повышенное тромбообразование в акушерской практике относят к одной из значимых причин синдрома потери плода [47]. По данным А. А. Чермашенцева, 69,1% пациенток с невынашиванием беременности на ранних сроках имеют в генотипе негативные полиморфизмы в генах системы гемостаза, лейденская мутация выявляется в 18,3% случаев [88]. Результаты исследования М. Karakantza (2008) в греческой популяции свидетельствуют об увеличении риска ПОНРП в 9,1 раза у женщин – гетерозиготных носительниц лейденской мутации [158]. По данным М. С. Зайнуллиной (2005), лейденская мутация встречается у каждой 4-й женщины с гипертензивными расстройствами при беременности, тогда как при нормально протекающей беременности полностью отсутствует [28].

Большинство исследований, проведенных в различных популяциях мира, свидетельствуют об ассоциации мутаций в генах *FV* и *FII* с преэклампсией [41, 53, 138]. По данным Р. Ivanov (2009) и М. J. Simchen (2010) частота встречаемости мутаций в генах *FV* и *FII* у пациенток с преэклампсией, декомпенсированной ПН, отслойкой плаценты и мертворождением варьирует от 40 до 53,7% [160, 204]. Согласно результатам исследования Е. А. Трифионовой (2010), проведенного в сибирской популяции, наличие у русских женщин таких маркеров наследственной тромбофилии, как *MTHFR C677T* и *MTHFR A1298C*, *FII 20210A*, *FV 1691A*, *PAI 1 -675 4G*, значительно увеличивает риск развития преэклампсии различной степени тяжести [53]. Наличие ассоциации между мутацией в гене V фактора свертывания крови и тяжелой преэклампсией было показано И. А. Зайнуллиным (2009) в Уральском регионе [27], а также А. Ю. Ворожищевой (2014) в сибирской популяции для русских женщин и не подтверждено для якутов и бурят [14].

Ген *FVII* кодирует свертывающий фактор VII (проконвертин) – белок, являющийся активатором факторов свертывания крови X (F10) и IX (F9). Повышение активности фактора VII в крови, по мнению ряда авторов, является неоспоримой предрасположенностью к тромбозу [81, 151]. Полиморфизм гена *FVII G10976A* связан с заменой гуанилового нуклеотида на адениловый в позиции 10976 молекулы ДНК, вследствие чего в молекуле белка в 353-м положении происходит замена аминокислоты аргинина на глутамин (Arg353Gln). В результате

такой аминокислотной замены значительно уменьшается активность проконвертина, что определяет снижение риска тромбообразования. Полиморфизм гена *FVII* изучается в основном у больных с сердечно-сосудистой патологией; имеются сведения, что аллель *FVII* 10976А ассоциирован со снижением риска развития инфаркта миокарда, тромбоэмболии даже при наличии ангиографически подтвержденного тяжелого коронарного атеросклероза. Частота встречаемости аллеля *FVII* 10976А в европейской популяции составляет 10,0% [138]. Количество работ, посвященных изучению ассоциации полиморфных вариантов гена проконвертина с развитием акушерской патологии, невелико [91, 138]. В ходе исследования, проведенного в Центрально-Черноземном регионе России, у беременных с ПН и СЗРП средней и тяжелой степени была выявлена наибольшая частота встречаемости аллеля *FVII* 10976G (92,99%) и генотипа *FVII* 10976GG (85,98%). Полученные результаты подтверждают мнение об увеличении риска развития тромбофилических процессов у носителей аллеля «дикого» типа гена проконвертина.

Ген *F13A1* кодирует белок – фибринстабилизирующий фактор, ответственный за конечную стадию в каскаде свертывания крови; он представляет собой плазматический гликопротеин, циркулирующий в плазме крови в комплексе с белком фибриногеном. Активированный белок F13A катализирует «сшивание» мономеров фибрина. Полиморфный вариант гена *F13A1* 103Т определяет замену валина на лейцин в 34-й позиции белковой молекулы. Данный участок располагается в непосредственной близости от сайта взаимодействия фактора XIII с тромбином. В результате замены изменяются биохимические свойства белка F13A, а именно, его способность «сшивать» фибриновые мономеры, вследствие чего фибриновые сгустки становятся более тонкими и нестабильными, что снижает риск развития тромбозов [139].

По данным А. И. Малышкиной и др. (2018), у женщин с физиологически протекающей беременностью и своевременными родами частота встречаемости аллеля *F13A1* 103Т достоверно выше, чем у пациенток с угрожающими и реализовавшимися преждевременными родами. По мнению авторов, гетерозиготное носительство варианта Т в обеих группах было сходным, однако гомозиготное

носительство данного аллеля у женщин контрольной группы практически в четыре раза превышало аналогичный показатель у пациенток с угрожающими преждевременными родами [66]. Вместе с тем есть мнение, что изменение способности фибринстабилизирующего фактора правильно организовать фибриновые мономеры в полимерную молекулу фибрина предполагает более высокий риск кровотечения и в ряде случаев может явиться причиной акушерской патологии [6].

Ген *FGB* кодирует бета-полипептидную цепь белка фибриногена (фактор I свёртывания крови), который под действием тромбина преобразуется в фибрин, представляющий собой основу сгустка крови и образующий впоследствии тромб, завершая процесс свертывания.

Замена гуанилового нуклеотида на адениловый в регуляторной области гена в позиции -455 приводит к повышению интенсивности работы гена, в результате чего продукция белка-фибриногена увеличивается. Частота встречаемости аллеля *FGB* (-455)A в европейской популяции составляет 20,0% [118]. Носительство аллеля *FGB* (-455)A связывают с повышенным риском развития атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, привычного невынашивания беременности, особенно у лиц, страдающих АГ, имеющих повышенный уровень сахара в крови и у курильщиков [39, 44, 118]. Однако многие авторы не выявили достоверных отличий от здоровой выборки в частоте встречаемости полиморфных вариантов гена фибриногена у женщин с преэклампсией [90].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) является основным антагонистом тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator, tPA). Недавние исследования показали, что PAI-1 представляет собой один из наиболее важных ферментов в маточно-плацентарной циркуляции [27]. В промоторной (регуляторной) области гена *PAI-1* описан инсерционно-делеционный полиморфизм 4G/5G: присутствие в молекуле ДНК четырех или пяти гуаниловых нуклеотидов (rs1799889). Полиморфизм *PAI-1* (-675)4G определяет повышенную экспрессию гена и увеличение активности фермента PAI-1, что приводит к снижению активности фибринолитической системы и повышению риска тромбообразования. Мнение большинства ученых, изучавших роль поли-

морфизма данного гена при осложненном течении беременности, сводится к тому, что присутствие в генотипе женщины аллеля *PAI-1* (-675)4G способствует повышению рисков нарушения функции плаценты и невынашивания беременности [10, 28], развития преэклампсии [14, 22, 27, 33, 41, 71]. По мнению А. Д. Макацария (2007), при наличии в генотипе аллеля *PAI-1* (-675)4G происходит повышение депозиции фибрина в маточных сосудах, снижение маточно-плацентарного кровотока и снижение степени инвазии трофобласта на ранних сроках беременности, что создает предпосылки для развития в дальнейшем преэклампсии [45]. Согласно результатам работы А. Ю. Ворожищевой, исследовавшей генетическую компоненту предрасположенности к преэклампсии в русской, якутской и бурятской популяциях Сибири, полиморфизм 4G гена серпина следует относить не к этноспецифическим маркерам повышенного риска осложненного течения беременности, а к общим, характерным для разных этносов. По данным Е. А. Трифионовой и др. (2011), носительство негативных полиморфизмов гена метилентетрагидрофолатредуктазы в сочетании с полиморфизмом (-675)4G гена *PAI-1* значительно увеличивает риск развития преэклампсии различной степени тяжести [21]. Однако мнения авторов в данном вопросе неоднозначны. Так, Г. С. Демин, изучив полиморфизм генов «сосудистой системы» и «эндотелиальной дисфункции» у женщин с преэклампсией в Северо-Западных регионах России и Греции, показал, что развитие данного осложнения беременности ассоциировано с дисбалансом в одних и тех же системах генов, но при этом молекулярные маркеры заболевания в разных странах различные [22]. Ассоциация между аллелем *PAI-1* (-675)4G и развитием преэклампсии была показана для греческой популяции и не подтверждена для популяции северо-западного региона России [22]. Не были найдены отличия в частоте встречаемости полиморфных вариантов гена серпина у женщин с физиологическим течением беременности и гипертензивными осложнениями беременности в Уральском регионе Российской Федерации [90].

Особое значение в тромбофилических процессах отводится функционированию тромбоцитарных рецепторов (интегринов), которые участвуют во взаимодействии тромбоцитов с белками тканей во время повреждения сосудистой стен-

ки, что является важным условием в активации следующих компонентов в цепной реакции свертывания крови [60].

Ген *ITGA2* (α 2-интегрин, GPIa) определяет строение тромбоцитарного рецептора к коллагену, за счет которого осуществляется адгезия тромбоцитов к суб-эндотелиальному слою сосудистой стенки [60]. При нуклеотидной замене С807Т в гене происходит изменение свойств белков-рецепторов тромбоцитов, увеличивается скорость их склеивания, что повышает риск тромбоза [113, 149, 207]. Носительство аллеля *ITGA2* 807Т обнаруживают у 35% населения европейских стран [188]. Оно сопровождается увеличением риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта в возрасте до 62 лет [115]. Вместе с тем в других исследованиях связи между развитием тромбозов артериальных сосудов и присутствием в генотипе данного полиморфизма не обнаружено [120, 188]. Ген *ITGB3* (b-интегрин, GPIIb) определяет строение тромбоцитарного рецептора фибриногена, который играет ключевую роль в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов [60, 120]. Мутации генов, кодирующих α - и β -цепи фибриногенового рецептора тромбоцитов, могут повышать чувствительность рецептора к специфическим лигандам, что сопровождается повышенной агрегацией тромбоцитов и, следовательно, увеличением риска тромбообразования [60]. Наиболее изучен полиморфизм *ITGB3* T1565C (rs5918) – замена тиминового нуклеотида на цитозиновый в позиции 1565 2-го экзона гена, кодирующего β 3-субъединицу рецептора. Мутация описана Р. J. Newman и др. в 1989 г., частота встречаемости в европейской популяции составила 16–25% [174]. По мнению ряда авторов, полиморфизм генов, регулирующих экспрессию тромбоцитарных рецепторов, может влиять на течение и исход любого заболевания, в патогенез которого вовлечена система гемостаза, в частности гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца, острой ишемии мозга [7, 35, 60], а также осложненному течению беременности [33, 83, 91]. Показана ассоциация между полиморфизмом *ITGB3* 1565С и первичной ПН. Высказывается мнение, что роль полиморфизма определяется его участием в коагуляционных, воспалительных и аутоиммунных реакциях на этапе имплантации плодного яйца; присутствие данного аллеля в генотипе повышает риск нарушения микроструктуры

хориона и плацентарного ложа матки, развития кровоизлияний в париетальный эндометрий и *d. basalis*, а также париетального и базального децидуита [83, 91].

Полиморфизм генов, контролирующих тонус сосудистой стенки

Известно, что главным регулятором сосудистого тонуса является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), активация которой приводит к повышению АД за счет возрастания объема циркулирующей крови и увеличения активности других вазоконстрикторных факторов [20]. В функционировании РААС важнейшая роль принадлежит ангиотензину II, образуемому из ангиотензиногена под действием ренина и ангиотензинпревращающего фермента. Ангиотензин II взаимодействует с рецепторами 1-го и 2-го типов, оказывая противоположное действие. Путем воздействия на рецепторы 1-го типа реализуется сосудосуживающий эффект ангиотензина II, экспрессия факторов роста и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [9, 63, 74, 107]. Основными эффектами взаимодействия ангиотензина с рецепторами 2-го типа являются вазодилатация, повышение натрийуреза и сдерживание пролиферативного процесса [142]. Ангиотензин II участвует в контроле синтеза альдостерона – минералокортикоида, который усиливает реабсорбцию ионов Na^+ в почечных канальцах и способствует повышению АД. Фермент альдостеронсинтаза катализирует синтез альдостерона из дезоксикортикостерона [121].

Синтез компонентов РААС находится под генным контролем. Полиморфные варианты генов определяют различную функциональную активность белковых субстратов, что определенным образом отражается на работе РААС и может иметь неблагоприятный фенотипический эффект. Имеются сведения о причастности аллельного полиморфизма генов РААС (гены *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*) к развитию АГ [42], гипертензивных осложнений во время беременности [4, 73, 90, 101, 102, 211], развитию угрозы преждевременных родов и недонашиванию

беременности [66], развитию синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий [89].

Ген *AGT* контролирует синтез ангиотензиногена – полипептида, предшественника ангиотензина II. В гене ангиотензиногена описано более десяти полиморфизмов. Ассоциация с АГ показана для двух: T704C (rs699), при котором в белковой молекуле в положении 235 происходит замена метионина на триптофан, и C521T (rs4762), когда в белке происходит аминокислотная замена T174M. Оба полиморфных аллеля определяют повышенную экспрессию гена, что приводит к усиленной продукции ангиотензиногена и дает гипертензивный эффект. Частота встречаемости аллеля *AGT* 704C в европейской популяции составляет 41,0%, в африканской – 87,0% [200].

Ассоциация между присутствием в генотипе женщины негативных полиморфизмов в гене ангиотензиногена и повышенным риском развития преэклампсии была показана для разных этносов в мире, в том числе в Российской Федерации: для аллеля *AGT* 704C [41, 57, 73, 102, 195] и для аллеля *AGT* 521T [4, 73, 90, 102]. О. В. Радьков, основываясь на результатах обследования пациенток с преэклампсией и беременных с ХАГ, относит аллель гена ангиотензиногена 521T к генетическим маркерам наследственной предрасположенности к развитию преэклампсии, а аллель *AGT* 704C – к факторам риска развития и преэклампсии, и ХАГ [73]. Результаты исследования иранских ученых позволяют относить полиморфизм *AGT* 704C к основным маркерам повышенного риска развития преэклампсии [104]. Результаты метаанализа, включавшего 22 исследования, проведенного Ni S. et al. (2012) позволили авторам сделать вывод, что генотип *AGT* 704CC может играть критическую роль в развитии преэклампсии [98].

R. Lin et al. (2012) был проведен метаанализ для изучения связи между полиморфизмами в гене ангиотензиногена и риском развития преэклампсии: для *AGT* 704C – на основании результатов 31 исследования с участием 2 555 пациентов с ПЭ и 6 114 женщин контроля и для *AGT* 521T – на основании шести исследований с участием 681 пациенток и 2 076 женщин контроля. Результаты метаанализа показали наличие ассоциации между аллелем *AGT* 704C и преэклампсии,

и не подтвердили связь между повышенным риском развития преэклампсии и полиморфным вариантом *AGT* 521T [102].

Ген *AGTR1* – рецептора ангиотензина II 1-го типа – локализуется на длинном плече 3-й хромосомы (3q21-25). Из более 50 описанных полиморфизмов гена наиболее изученным является A1166C полиморфизм. Было показано, что в регуляторной области гена в 1166-м положении возможна точечная замена аденилового нуклеотида на цитозильный, что приводит к повышенной экспрессии гена и образованию большего количества рецепторов [107, 143, 150]. Механизм усиления был показан в работе P. Sethupathy et al. (2007): в ходе синтеза белка рецептора с некодирующими участками мРНК, транскрипированной с аллеля *AGTR1* 1166A, по принципу комплементарности взаимодействуют микроРНК *miR155*, что тормозит процесс трансляции и способствует снижению синтеза белка. С полиморфным аллелем *AGTR1* 1166C микроРНК связываться не могут, в результате чего увеличивается синтез белкового продукта и изменяется функциональная активность рецепторов. Интересно, что ген *miR155* картирован на 21-й хромосоме, что позволило авторам связать феномен сниженного кровяного давления у пациентов с болезнью Дауна и возможной оверэкспрессией *miR155* [155]. Распространенность варианта *AGTR1* 1166C у представителей европеоидных популяций составляет 27,0% [155].

Поскольку путем воздействия на этот тип рецепторов реализуется сосудосуживающее действие ангиотензина II, большинство авторов относят полиморфизм гена *AGTR1* A1166C к маркерам повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии [42, 63]. Как и для других полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обилие публикаций по клинической значимости варианта *AGTR1* 1166C в сумме часто дает противоречивые результаты [170]. Одно из первых исследований, в котором A. Bonnardeaux et al. была показана связь аллеля *AGTR1* 1166C с ГБ в европейской популяции, было опубликовано в 1994 г. [100]. Данная ассоциация подтверждается и в других популяционных группах [147], за исключением японской [163]. Тем не менее многие исследователи ставят под сомнение самостоятельную роль полиморфизма *AGTR1* 1166C в генезе АГ, указывая

на необходимость совместного исследования полиморфизма всех составляющих ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [117].

Основными эффектами рецептора для ангиотензина 2-го типа являются вазодилатация, повышение натрийуреза, регуляция апоптоза, что является сдерживающим механизмом пролиферативного эффекта стимуляции рецептора 1-го типа. Иначе говоря, через рецепторы 2-го типа реализуются депрессорный и антипролиферативные эффекты ангиотензина [142].

Ген рецептора ангиотензина II 2-го типа расположен на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq22-q23 [17, 127]. В данном гене различают несколько полиморфных участков, наибольший интерес среди которых представляет полиморфизм A1675G [182, 187]. Полиморфизм *AGTR2* 1675A является низкофункциональным аллельным вариантом, при котором экспрессия гена снижается, в результате чего наблюдается снижение количества рецепторов 2-го типа и частичная потеря ими функции (участие в продукции NO, дилатация сосудов), что и способствует увеличению риска развития АГ [15]. Частота встречаемости аллеля *AGTR2* 1675A в европейской популяции составляет 56,0% [190]. В литературе накоплены данные об ассоциации аллеля *AGTR2* 1675G с развитием ишемической болезни сердца [62, 154, 190], гипертрофии левого желудочка [112], ГБ [191, 199]. Ряд авторов сообщает об увеличении частоты низкофункционального аллеля гена у женщин с преэклампсией [4, 15]. Изучение влияния гена *AGTR2* на риск формирования преэклампсии было проведено на 155 пациентках и 97 добровольцах. Результаты эксперимента позволили определить, что наличие G аллели гена *AGTR2* повышает риск развития эклампсии [125].

Согласно последним исследованиям, проведенным в популяции чернокожих женщин Южной Африки, наличие ассоциации с осложненным течением беременности было подтверждено только для аллеля *AGT* 704C и не показано для полиморфизмов гена ренина и рецепторов 1-го и 2-го типов ангиотензина II [110].

Ген *CYP11B2* кодирует второй полипептид цитохрома P450 семейства 11, подсемейства В (cytochrome P450, subfamily XIB, polypeptide 2; CYP11B2) – альдостеронсинтазу, которая катализирует последнюю стадию синтеза гормона аль-

достерона из дезоксикортикостерона. Ген локализован в длинном плече 8-й хромосомы (8q24.3). Описан полиморфизм *CYP11B2* C(-344)T, который связан с заменой цитозинового нуклеотида на тиминный в позиции -344 регуляторной области гена (rs1799998). Этот участок является сайтом связывания стероидогенного фактора транскрипции SF-1, регулятора экспрессии гена альдостеронсинтазы. Аллель *CYP11B2* (-344)T определяет усиление продукции альдостерона, что приводит к повышенной реабсорбции натрия в почечных канальцах и дает гипертензивный эффект [121]. Кроме того, гиперпродукция альдостерона способствует усилению экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1, что влечет за собой развитие эндотелиальной дисфункции [148]. В лиц европеоидной расы аллель *CYP11B2* (-344)T встречается с частотой 45,0% [121].

Уровень АД в определенной степени зависит от регуляции баланса натрия в организме, который осуществляется (Na^+ , K^+)-АТФазой, участвующей в переносе ионов натрия и калия в почечных канальцах. Аддуктин представляет собой полипептид, оказывающий влияние на активность (Na^+ , K^+)-АТФазы. Синтез аддуктина контролируется геном *ADD1* (4p16.3). Описан полиморфизм гена *ADD1* G1378T (rs4961), при котором в молекуле белка в 460-й позиции глицин замещается на триптофан. Аллель *ADD1* 1378T приводит к увеличенной активности (Na^+ , K^+)-АТФазы в эпителии почечных канальцев, что сопровождается повышенной реабсорбцией натрия и подъемом АД [157]. В литературе имеются данные, что у 30–40% пациентов с АГ, имеющих негативный полиморфизм гена *ADD1* и повышенный уровень эндогенного убаина (кардиотонического стероида), в генезе развития заболевания присутствует «аддуктиновый механизм» [94]. Аллель *ADD1* 1378T встречается у 22% европейцев [94].

Гуанин-связывающие белки (G-белки) экспрессируются во всех клетках организма и играют главную роль в передаче сигналов от множества рецепторов с поверхности клетки. Ген *GNB3* кодирует бета-3-субъединицу G-белка. Полиморфизм C825T (rs5443) заключается в единичной замене цитозинового нуклеотида на тиминный в 10-м экзоне гена *GNB3*. В результате альтернативного сплайсинга аллеля *GNB3* 825T теряется 498–620 нуклеотидов в 9-м экзоне, что определяет

синтез укороченного белка, обладающего повышенной биологической активностью, и способствует усиленной сигнальной трансдукции [122, 194]. Частота встречаемости аллеля *GNB3* 825T в европейской популяции составляет 31,0% [122, 197].

Рядом исследователей подтверждена связь генетического маркера *GNB3* 825T с развитием с эндотелиальной дисфункции [122, 197], инсулинорезистентности, сахарного диабета II типа и избыточной массы тела [111, 122, 173]. В части ранних работ показано, что вариант *GNB3* 825T является фактором риска развития преэклампсии независимо от состава исследуемой популяции [194]. Вместе с тем имеются сведения о наличии связи данного полиморфизма с преэклампсией только в случае присоединения HELLP-синдрома и отсутствия ассоциации между аллелем *GNB3* 825T и эндотелиальной дисфункцией при чистом варианте преэклампсии [122]. Исследование, проведенное в популяции Тверской области Российской Федерации, показало, что носительство варианта 825T гена *GNB3* увеличивает риск развития преэклампсии в 1,6 раза [26, 72].

Важную роль в регуляции функционального состояния эндотелия и сосудистого тонуса играет оксид азота, биологическая роль которого в организме многогранна: он оказывает регулирующее влияние на сосудистый тонус, адгезию клеток и проницаемость сосудов [12, 141]. Оксид азота известен как сильный эндогенный агент, который вызывает расслабление гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов, повышает проницаемость эндотелия и подавляет адгезию тромбоцитов к стенке сосуда. Снижение активности оксида азота приводит к вазоконстрикции, в результате чего повышается АД и увеличивается вероятность развития тромбозов. Оксид азота также участвует в стимуляции нейронов, в передаче нейронами импульсов, в регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и органов дыхательной и мочеполовой систем, в формировании обонятельной памяти, синаптических связей и в ангиогенезе. Одним из патогенетических механизмов, которые могут привести к АГ, является нарушение сосудистой регуляции АД, ассоциированное со сниженным содержанием оксида азота в крови.

Образование оксида азота катализирует группа ферментов – синтазы оксида азота (NO-синтазы) [169]. Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) и ген, контролирующий данный фермент, были описаны в 1992–1993 гг. [192]. Локализация гена на хромосоме – 7q36.1. Активность гена *eNOS* сопряжена с рядом полиморфизмов: G894T (Glu298Asp) (rs1799983), T(-786)C (rs2070744), 4b/a, A27C, G10T [62, 183]. Варианты *eNOS* 894T и *eNOS* (-786)C определяют пониженную активность NO-синтазы, как следствие, падение уровня оксида азота, что вносит свой вклад в генез эндотелиальной дисфункции, являющейся, по мнению большинства авторов, ключевым звеном в генезе преэклампсии [9].

В литературе накоплены данные о связи негативных полиморфных вариантов гена *eNOS* с повышенным риском развития метаболического синдрома и сахарного диабета II типа [119], микро- и макроангиопатий [162], рака предстательной железы [108] и мочевого пузыря [177], ишемической болезни сердца, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких [75, 96], становления и прогрессирования АГ [59, 133, 129], в том числе и у подростков [175].

Большинство авторов, исследовавших роль вазоактивных генов в формировании наследственной предрасположенности к АГ и гипертензивным расстройствам при беременности [2, 26, 72, 73], придерживаются мнения о наличии ассоциации между заболеванием и полиморфизмами гена синтазы оксида азота: T(-786)C [90, 129, 184, 201], G894T [73, 114, 152]. Результаты исследования, проведенного в восточно-европейской популяции, свидетельствуют о том, что гетерозиготный генотип *eNOS* 894GT увеличивает риск развития преэклампсии в 2,45 раза, а носительство аллеля *eNOS* 894T – в 1,92 раза. Напротив, присутствие аллеля *eNOS* 894G или генотипа *eNOS* 894GG ассоциируется с уменьшением вероятности гестационного повышения АД. Кроме того, носительство гаплотипа 894T-786C-4b гена *NOS3* связано с двукратным увеличением риска развития преэклампсии при сравнении с гаплотипом 894G-786T-4b [135]. Однако есть сведения об отсутствии причастности полиморфных вариантов гена к развитию гипертензивных осложнений беременности [176]. Результаты обширных мультипопуляционных исследований типа случай-контроль противоречат утверждению о связи полиморфизма *eNOS3* 894T с преэклампсией [132, 186].

Частота встречаемости T-аллеля в европейской популяции составляет 32% [134]. По данным отечественных авторов, аллель *eNOS* 894T имеет независимый эффект в формировании наследственной предрасположенности к развитию преэклампсии, в то время как полиморфизм *eNOS* (-786)T вносит вклад в фенотипическую реализацию этого осложнения беременности преимущественно за счет синергического взаимодействия с полиморфным локусом *GNB3* C825T [72].

На сегодняшний день большинство исследователей признают, что ключевым звеном патогенеза преэклампсии, определяющим её клинические проявления, является эндотелиальная дисфункция. Гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарного комплекса, вызывает локальное повреждение эндотелия, которое в последующем приобретает генерализованный характер [40]. Повреждение и следующая за ним дисфункция эндотелия приводят к нарушению регуляции сосудистого тонуса, сосудистой проницаемости, что лежит в основе клинических проявлений преэклампсии: гипертензии, протеинурии, отеков, маточно-плацентарной недостаточности, изменений свертывающей системы крови [40, 50, 77].

В заключение необходимо отметить, что при полигенных заболеваниях, к которым относятся АГ и преэклампсия, аллельное сочетание генов, значимо влияющее на развитие признака, может возникать в результате суммирования малых подпороговых вкладов аллелей, входящих в сочетание [165]. По мнению В. С. Чулкова (2016), большое клиническое и эпидемиологическое значение при гипертензивных осложнениях беременности имеют ген-генные ассоциации, при которых возможно усугубление протромботического статуса и эндотелиальной дисфункции на фоне сочетания различных патогенетических механизмов [90]. Полигенный характер наследования АГ и преэклампсии предполагает, что уровень риска заболевания у конкретной пациентки обусловлен суммарным вкладом неблагоприятных генетических вариантов. Так, в исследовании С. А. Dalmaz et al. (2006) показано отсутствие ассоциации отдельных генетических полиморфизмов (*MTHFR*, *FII*, *FV* и *PAI-1*) с преэклампсией, в то же время было обнаружено их совместное влияние на развитие этого осложнения [184].

Таким образом, состояние вопроса о роли аллельных вариантов генов системы гемостаза и генов, регулирующих тонус сосудистой стенки, а также их сочетаний в генезе развития различных форм гипертензивных осложнений беременности остается открытым. Исследование данной проблемы предполагает использование унифицированной системы формирования групп наблюдения согласно современной классификации гипертензивных осложнений беременности, включение в исследование пациенток одной этнической принадлежности.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация и объем исследований

Исследование выполнялось на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследование включено 242 женщины с беременностью на сроке 20–36 недель. Обследованные были разделены на группы, согласно МКБ-Х и клиническим рекомендациям МЗ РФ «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения)» [19].

Основную группу составили 187 женщин с гипертензивными расстройствами при беременности, которые в зависимости от генеза АГ были разделены на следующие подгруппы:

1-я подгруппа – 49 беременных с существовавшей ранее АГ (шифр по МКБ-Х – О10.0). Критерии включения: АГ с уровнем систолического АД 140 мм рт. ст. и выше, диастолического АД – 90 мм рт. ст. и выше, диагностированная до наступления или до 20-й недели беременности.

2-я подгруппа – 95 женщин с преэклампсией (шифр по МКБ-Х – О14), из них 55 беременных с преэклампсией средней тяжести и 40 – с тяжелой преэклампсией. Критерии включения: пациентки с АГ, возникшей после 20-й недели беременности, в сочетании с протеинурией в суточной моче, равной 0,3 г/л и более, либо в двух пробах мочи, взятых с интервалом в 6 часов.

3-я подгруппа – 43 женщины с ХАГ с присоединившейся преэклампсией (шифр по МКБ-Х – О11), из них 23 пациентки с преэклампсией средней тяжести, 20 – с тяжелой преэклампсией. Критерии включения: диагностированная ранее АГ и появившаяся после 20 недель протеинурия (уровень белка в суточной моче 0,3 г и более) и/или внезапное нарастание протеинурии, если таковая имела до 20 недель беременности; внезапная прогрессирующая АГ, которая до 20 недель беременности контролировалась.

Контрольную группу составили 55 женщин без признаков гипертензивных расстройств с неосложненным течением беременности на момент обследования.

Все обследованные являлись жительницами Ивановской области и были русскими по национальной принадлежности.

От всех обследованных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова Минздрава России (протокол № 4 от 19.10.15).

Критерии исключения: симптоматические АГ (шифры по МКБ-Х – О10.1–О10.4), острые и обострение хронических воспалительных заболеваний и аллергические реакции на момент обследования, злокачественные новообразования различной локализации, системные заболевания соединительной ткани, хроническая почечная недостаточность.

2.2. Методы исследования

Все женщины обследованы согласно приказу МЗ РФ № 572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» и стандарту специализированной медицинской помощи при отеках, протеинурии, гипертензивных расстройствах во время беременности, родов и в послеродовом периоде (зарегистрирован в Минюсте России 26.02.2013, № 27344).

Всем беременным было проведено обследование, которое включало в себя: сбор анамнестических данных; общеклиническое (физикальное) обследование; наружное и внутреннее акушерское обследование; лабораторное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи и суточная потеря белка, биохимическое исследование крови, гемостазиограмма); инструментальное исследование (электрокардиография, суточное мониторирование АД). Проводилось наблюдение за состоянием плода с использованием кардиотокографии, ультразвукового сканирования и доплерометрического исследования кровотока в сосудах матки, артерии

пуповины и средней мозговой артерии плода. Кроме клинико-лабораторного обследования женщины были проконсультированы терапевтом, окулистом, по показаниям проведены консультации кардиолога, невролога, эндокринолога.

На каждую пациентку заполнялась специально разработанная «Карта обследования», в которую выкопировывались результаты исследований и наблюдений из индивидуальной карты беременной и родильницы, истории родов, истории развития новорожденного.

Для решения поставленных в работе задач были проведены специальные лабораторные молекулярно-генетические исследования.

1. Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь из локтевой вены; было выполнено однократное обследование. Кровь забирали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой.

2. ДНК выделяли с использованием реактивов «Проба-Рapid-Генетика» («ДНК-технология», Россия).

3. Определение полиморфизмов генов факторов и компонентов системы гемостаза (табл. 1) и генов, контролирующих сосудистую стенку (табл. 2) осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием анализатора (DT praim) («ДНК-технология», Россия) и наборов реагентов «Кардиогенетика. Тромбофилия» и «Кардиогенетика. Артериальная гипертензия» («ДНК-технология», Россия).

Таблица 1 – Полиморфизмы генов системы гемостаза

Ген	Локализация гена	Полиморфизм
<i>F2</i> (протромбин, фактор II свертывания крови)	11p11.2	G20210A rs1799963
<i>F5</i> (фактор V свертывания крови)	1q23	G1691A rs6025
<i>F7</i> (фактор VII свертывания крови)	13q34	G10976A rs6046
<i>F13A1</i> (фактор XIII свертывания крови)	F13A1	G103T rs5985

Окончание табл. 1

Ген	Локализация гена	Полиморфизм
<i>FGB</i> (фибриноген, фактор I свертывания крови)	4q31.3	G(-455)A rs1800790
<i>PAI-1</i> (серпин 1, антагонист тканевого активатора плазминогена)	7q22.1	5G(-675)4G rs1799889
<i>ITGA2</i> (α 2-интегрин, тромбоцитарный рецептор к коллагену, GpIa)	5q11.2	C807T rs1126643
<i>ITGB3</i> (β -интегрин, тромбоцитарный рецептор фибриногена, GPIIb)	17q21.32	T1565C rs5918

Таблица 2 – Полиморфизмы генов, контролирующих тонус сосудистой стенки

Ген	Локализация гена	Полиморфизм
<i>ADD1</i> (α -аддуктин)	4p16.3	G1378T rs4961
<i>AGT</i> (ангиотензиноген)	1q42-q43	T704C rs699
<i>AGT</i> (ангиотензиноген)	1q42-q43	C521T rs4762
<i>AGTR1</i> (рецептор ангиотензина II тип 1)	3q21-q25	A1166C rs5186
<i>AGTR2</i> (рецептор ангиотензина II тип 2)	Xq23	G1675A rs1403543
<i>CYP11B2</i> (альдостеронсинтаза)	8q21	C (-344) T rs1799998
<i>GNB3</i> (бета 3 субъединица G-белка) – гуанин-связывающий белок	12p13.31	C825T rs5443
<i>NOS3</i> (эндотелиальная синтаза оксида азота)	7q36 NOS3	T (-786)C rs2070744
<i>NOS3</i> (эндотелиальная синтаза оксида азота)	7q36 NOS3	G894T rs1799983

2.3. Статистическая обработка данных

Описание количественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов. Сравнение независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением значений выполнялось с использованием t-критерия Стьюдента. Сравнение независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков осуществлялось непараметрическим методом с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона или двустороннего точечного критерия Фишера.

За качественный признак принимали наличие или отсутствие определенного аллеля, генотипа, гаплотипа или их сочетания в нескольких генах. При сравнении частот признаков, оцениваемых в двух выборках с использованием критерия χ^2 , выполнялся следующий расчет:

$$\chi^2 = \frac{N_1 \cdot N_2 \cdot (p_1 - p_2)^2}{N \cdot \bar{p}(1 - \bar{p})}. \quad (1)$$

где N_1 и N_2 – численность выборки;

$N = N_1 + N_2$ – общая численность;

n_1 и n_2 – числа особей с изучаемым признаком в этих двух выборках;

$n = n_1 + n_2$ – общее число таких особей.

$P_1 = n_1 / N_1, P_2 = n_2 / N_2$ – частота признака, $\bar{p} = \frac{(p_1 N_1 + p_2 N_2)}{N}$ – средневзвешенная

частота признака.

Уровень значимости p определялся по χ^2 – распределению с одной степенью свободы.

В случае, когда стандартный критерий χ^2 применить не удавалось ($N_1 < 20$ или $N_2 < 20$, $n_1 < 5$ или $n_2 < 5$), использовался точный критерий Фишера, где точный уровень значимости p определяется следующим образом:

$$p = \begin{cases} \sum_{i=i_1}^{n_1} P(i) + \sum_{i=i_0}^{i_1} P(i), & \text{если } p_1 < p_2, \\ \sum_{i=i_1}^{i_0} P(i) + \sum_{i=n_1}^{i_2} P(i), & \text{если } p_1 > p_2, \end{cases} \quad (2)$$

$$\text{где } P(i) = \frac{n!(N-n)!N_1!N_2!}{N!i!(n-i)!(N_1-i)!(N_2-n+i)!};$$

$$i_1 = \max\{0, n - N_2\}, i_2 = \min\{n, N_1\};$$

где i_0 – такой номер, начиная с которого $P(i) \leq P(n)$ ($i < i_0$ для $p_1 > p_2$ и $i > i_0$ для $p_1 < p_2$).

Отношение шансов (odds ratio – OR) проявления патологии при определенном генотипе рассчитывалось по модифицированной формуле для малых выборок, а также для тех случаев, когда в одной из клеток четырехпольной таблицы находится 0:

$$OR = \frac{(a + 0.5)(d + 0.5)}{(b + 0.5)(c + 0.5)}, \quad (3)$$

где $a = n_1$, $b = N_1 - n_1$, $c = n_2$, $d = N_2 - n_2$.

В наших расчетах OR указан с 95%-ным доверительным интервалом. Границы доверительного интервала вычисляли по формулам:

$$OR_{\min} = OR^{(1-1.96/\sqrt{\chi^2})} \text{ и } OR_{\max} = OR^{(1+1.96/\sqrt{\chi^2})}. \quad (4)$$

Многофакторный логистический регрессионный анализ проводился с использованием методики со свободным членом, без свободного члена, с последовательным включением и исключением независимых переменных. Для статистической обработки результатов исследований использовался пакет анализа данных программы Microsoft Excel 2013.

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1. Особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Сравнительная характеристика клинических данных обследованных представлена в таблицах 3–5.

Возраст обследованных женщин колебался от 17 до 42 лет (табл. 3). Средний возраст беременных контрольной группы и подгрупп основной группы статистически значимо не различался ($p > 0,05$ во всех случаях). По профессиональной принадлежности женщины с ХАГ и преэклампсией достоверно чаще женщин контрольной группы были рабочими ($p < 0,05$ в обоих случаях), безработных в данных подгруппах также было больше по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ в обоих случаях). Анализ социального статуса обследованных показал, что пациентки с гипертензивными нарушениями всех подгрупп достоверно чаще по сравнению с контролем имели среднее образование ($p < 0,05$ во всех случаях). В преобладающем числе случаев обследованные всех групп состояли в зарегистрированном браке ($p > 0,05$ во всех случаях).

Анализ структуры экстрагенитальной патологии у обследованных показал, что соматически здоровыми были 46,2% женщин контрольной группы и 18,9% пациенток с преэклампсией (табл. 4).

Среди пациенток с ХАГ и с ХАГ с присоединившейся преэклампсией преобладали женщины, у которых до беременности была диагностирована ГБ I стадии; ГБ III стадии не была отмечена ни в одном случае. Степень АГ, ее стаж у женщин с ХАГ и пациенток с ХАГ и преэклампсией были сопоставимы (табл. 4). Указания в родословной на АГ у родственников I–II степени родства достоверно

чаще по сравнению с контролем имели женщины с ХАГ (1-я и 3-я подгруппы основной группы) ($p < 0,05$ в обоих случаях), причем у женщин с ХАГ и присоединившейся преэклампсией – достоверно чаще, чем у пациенток с преэклампсией ($p < 0,05$).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика возрастного состава и социального статуса обследованных женщин

Социальный статус	Контрольная группа, N = 55	1-я подгруппа (ХАГ), N = 49	2-я подгруппа (ПЭ), N = 95	3-я подгруппа (ХАГ + ПЭ) N = 43
Средний возраст, M ± m, лет	28,96 ± 1,33	33,36 ± 1,74	28,82 ± 2,52	29,77 ± 2,21
Рабочие [†]	11 (20,0)	28 (57,1)*	40 (42,1)*	13 (31,0)**
Служащие	41 (74,6)	11 (22,5)*	34 (35,8)*	24 (55,4)* **
Учащиеся	2 (3,6)	1 (2,0)	0 (0,0)	2 (4,5)
Неработающие	1 (1,8)	9 (18,4)*	21 (22,1)*	4 (9,1)
Образование:				
высшее	43 (78,2)	16 (32,6)*	45 (48,4)*	18 (41,9)*
среднее	12 (21,8)	33 (67,3)*	50 (52,6)*	25 (58,1)*
Замужние	45 (81,8)	38 (77,5)	79 (83,2)	34 (79,1)
Беременность вне брака	10 (18,2)	11 (22,5)	16 (16,8)	9 (20,9)
Городские жители	47 (85,5)	21 (42,9)	68 (71,6)	29 (67,4)
Сельские жители	8 (14,5)	28 (57,1)	27 (28,4)	14 (32,6)

[†] Все цифровые данные, кроме возраста, представлены в виде абсолютного и относительного (%) числа случаев.

Примечание. * – различия с контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$), ** – различия с 1-й подгруппой (ХАГ) статистически значимы ($p < 0,05$). ПЭ – преэклампсия, ХАГ – хроническая артериальная гипертензия.

Таблица 4 – Характеристика перенесенных заболеваний и экстрагенитальной патологии обследованных женщин

Экстрагенитальная патология	Контрольная группа, N = 55	1-я подгруппа (ХАГ), N = 49	2-я подгруппа (ПЭ), N = 95	3-я подгруппа (ХАГ + ПЭ) N = 43
Заболевания сердечно-сосудистой системы				
Гипертоническая болезнь [†] :				
I стадии	–	36 (73,5)	–	30 (69,8)
II стадии	–	13 (26,5)	–	13 (30,2)
III стадии	–	–	–	–
Степень АГ:				
1-я	–	35 (71,4)	–	28 (65,1)
2-я	–	13 (26,5)	–	13 (30,2)
3-я	–	1 (2,1)	–	2 (4,7)
Стаж АГ, M ± m, лет	–	7,49 ± 0,51	–	7,26 ± 0,67
АГ в семейном анамнезе; OR (95% ДИ)	12 (21,8)	34 (69,4)*; 6,27 (2,66–14,82)	23 (24,2)	31 (72,1)* ** *; 7,20 (2,84–18,3)
Варикозная болезнь нижних конечностей; OR (95% ДИ)	3 (5,5)	8 (16,3)	7 (7,4)	24 (55,8)* ** * *; 5,70 (2,21–14,70)**
Закрытая черепно-мозговая травма в анамнезе	4 (7,3)	6 (12,2)	4 (4,2)	0,0
Заболевания мочевыделительной системы				
Общее число случаев; OR (95% ДИ)	5 (9,1)	12 (24,5)	29 (30,5)*; 3,33 (1,29–8,58)	27 (62,8)* ** * * 4,97 (2,00–12,34) ^Y
Мочекаменная болезнь	4 (7,3)	3 (6,1)	6 (6,3)	2 (4,7)
Хронический пиелонефрит	1 (1,8)	12 (24,5)*	21 (22,1)*	9 (20,9)*
Хронический цистит	1 (1,8)	9 (18,3)*	9 (9,5)	5 (11,6)

Окончание табл. 4

Экстрагенитальная патология	Контрольная группа, N = 55	1-я подгруппа (ХАГ), N = 49	2-я подгруппа (ПЭ), N = 95	3-я подгруппа (ХАГ + ПЭ) N = 43
Ожирение (при постановке на диспансерный учет):				
Общее число случаев; OR (95% ДИ)	2 (3,6)	40 (81,6%)*; 80,62 (25,88–251,19)	23 (24,2)*; 5,74 (1,72–19,14)	34 (79,0)* [×] ; 55,49 (17,10–180,13)
Стадии ожирения:				
1-я (ИМТ 30,0–34,9 кг/м ²)	2 (3,6)	20 (40,8)*	23 (24,2)*	24 (55,8)*
2-я (ИМТ 35,0–39,9 кг/м ²)	0	12 (24,5)*	0	5 (11,6)
3-я (ИМТ ≥ 40,0 кг/м ²)	0	8 (16,3)*	0	5 (11,6)
Сахарный диабет	0	8 (16,3)*	8 (8,4)*	6 (13,9)*
Заболевания желудочно-кишечного тракта				
Хронический гастрит и/или гастродуоденит	10 (18,1)	13 (26,5)	9 (9,5)	9 (20,9)
Язвенная болезнь	2 (3,6)	0	2 (2,1)	0
Дискинезия желчевыводящих путей и желчно-каменная болезнь	1 (1,8)	15 (30,6)*	3 (3,2)	15 (34,9)*
Заболевания органов дыхания				
Общее число случаев	5 (9,1)	9 (18,4)	11 (11,6)	8 (18,6)
Бронхит	5 (9,1)	6 (12,2)	4 (4,2)	5 (11,6)
Бронхиальная астма	1 (1,8)	3 (6,1)	4 (4,2)	3 (7,0)
Заболевания щитовидной железы	2 (3,6)	1 (2,0)	9 (9,5)	0
Соматически здоровы	30 (46,2)	0	18 (18,9)*	0

[†] Все цифровые данные, кроме возраста, представлены в виде абсолютного и относительного (%) числа случаев.

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$): * – с контрольной группой, ** – с 1-й подгруппой (ХАГ), [×] – со 2-й подгруппой (ПЭ). АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ПЭ – преэклампсия, ХАГ – хроническая артериальная гипертензия.

Варикозная болезнь нижних конечностей достоверно чаще выявлялась у женщин 3-й подгруппы по сравнению с контролем, 1-й и 2-й подгруппами ($p < 0,05$ в обоих случаях), повышая риск развития преэклампсии у беременных с ХАГ в 5,7 раза (95% ДИ 2,21–14,7).

Во 2-й и 3-й подгруппах по сравнению с группой контроля чаще встречались заболевания мочевыделительной системы, причем наибольшая их частота отмечена в подгруппе пациенток с ХАГ с присоединившейся преэклампсией – 62,8% ($p < 0,05$ по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$ по сравнению с женщинами с ХАГ), что повышало риск присоединения преэклампсии в 4,97 раза (95% ДИ 2,00–12,34), а преэклампсии – в 3,33 раза (95% ДИ 1,29–8,58). Хронический пиелонефрит чаще выявлялся у беременных с гипертензивными расстройствами ($p < 0,05$ во всех случаях); хронический цистит – у женщин с ХАГ ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (см. табл. 4).

Анализ ИМТ показал, что среди женщин с гипертензивными расстройствами при беременности достоверно чаще, чем в контрольной группе, встречались пациентки с ожирением ($p < 0,05$ во всех случаях). Причем у беременных с ХАГ вне зависимости от наличия преэклампсии, достоверно чаще ожирение диагностировано и по сравнению с подгруппой пациенток с преэклампсией ($p < 0,05$ в обоих случаях). Наличие ожирения является фактором риска развития преэклампсии (95% ДИ 1,72–19,14).

Сахарным диабетом страдали только больные с гипертензивными расстройствами при беременности ($p < 0,05$ в обоих случаях), причем наибольшее число больных было выявлено среди пациенток с ХАГ и ХАГ с присоединившейся преэклампсией (см. табл. 4).

Было установлено, что среди пациенток всех групп широко распространены заболевания ЖКТ. В контрольной группе 23,6% обследованных имели патологию ЖКТ, преимущественно хронический гастрит или гастродуоденит (18,1%); язвенную болезнь желудка (3,6%), дискинезию желчевыводящих протоков (1,8%) (см. табл. 4). Сходные с контролем показатели и по частоте встречаемости, и по спектру заболеваний наблюдались у женщин с преэклампсией ($p > 0,05$)

(см. табл. 4). У женщин, беременность которых развивалась на фоне ХАГ (1-я и 3-я подгруппы основной группы), имело место достоверное увеличение частоты встречаемости заболеваний ЖКТ по сравнению с контролем и пациентками 2-й подгруппы ($p < 0,05$ в обоих случаях). В структуре заболеваний ЖКТ у женщин 1-й и 3-й подгрупп по сравнению с контролем достоверно чаще отмечены дискинезия желчевыводящих путей и желчекаменная болезнь (30,6 и 34,9% соответственно; $p < 0,05$ в обоих случаях).

Частота заболеваний органов дыхания, щитовидной железы достоверно не различалась между подгруппами ($p > 0,05$) (см. табл. 4).

При анализе данных акушерско-гинекологического анамнеза обследованных (табл. 5) отмечено, что у женщин со всеми формами гипертензивных расстройств при беременности имело место достоверное увеличение частоты встречаемости отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ во всех случаях (табл. 5), что повышало риск развития преэклампсии в 3,01 раза (95% ДИ 1,40–6,46).

Женщины с ХАГ достоверно чаще по сравнению с контролем имели в анамнезе эндомиометрит ($p < 0,05$) (табл. 5).

Анализ структуры гинекологической патологии у пациенток, беременность которых протекала на фоне ХАГ (1-я и 3-я подгруппы), показал, что у них достоверно чаще, чем у женщин контрольной группы и пациенток с преэклампсией в анамнезе имелось нарушение менструального цикла (38,8 и 20,9% соответственно) ($p < 0,05$ в обоих случаях). Бесплодие в анамнезе достоверно чаще было отмечено у женщин с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся преэклампсией по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ в обоих случаях). При этом первичное бесплодие встречалось достоверно чаще во всех подгруппах пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности при отсутствии такового в контрольной группе ($p < 0,05$ во всех случаях).

У пациенток всех подгрупп основной группы достоверно чаще, чем в контроле, в анамнезе были указания на самопроизвольные аборты ($p < 0,05$ во всех случаях), преждевременные роды ($p < 0,05$ во всех случаях), гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл. 5).

Таблица 5 – Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин, абс. (%)

Клинические данные	Контрольная группа, N = 55	1-я подгруппа (ХАГ), N = 49	2-я подгруппа (ПЭ), N = 95	3-я подгруппа (ХАГ + ПЭ) N = 43
Гинекологические заболевания отсутствуют	30 (54,5)	8 (16,3)*	17 (17,9)*	7 (16,3)*
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез; OR (95% ДИ)	25 (45,5)	41 (83,7)*	78 (82,1)*; 3,01 (1,40–6,46)	36 (83,7)*
Кольпит	15 (27,3)	24 (49,0)	37 (38,9)	17 (39,5)
Аднексит	8 (14,5)	13 (26,5)	16 (16,8)	8 (18,6)
Эндомиометрит	1 (1,8)	7 (14,3)*	4 (4,2)	3 (7,0)
Неопухолевые заболевания шейки матки	16 (29,1)	16 (32,6)	33 (34,7)	18 (41,9)
Эндометриоз	2 (3,6)	1 (1,8)	6 (6,3)	3 (7,0)
Нарушения менструальной функции	2 (3,6)	19 (38,8)*	6 (6,3)	9 (20,9)* ** ×
Кисты яичников	3 (5,5)	5 (10,2)	5 (5,3)	3 (7,0)
Миома матки	0	6 (12,2)*	10 (10,5)*	9 (20,9)*
Бесплодие, в том числе:	2 (3,6)	9 (18,4)*	10 (10,5)	10 (23,3)*
I	0	5 (10,2)*	8 (8,4)*	6 (14,0)*
II	2 (3,6)	4 (8,2)	3 (3,2)	4 (9,3)
Первобеременные	31 (56,4)	15 (30,6)	41 (43,2)	18 (41,9)
Повторнобеременные	24 (43,6)	34 (69,4)	54 (56,8)	25 (58,1)
Медицинские аборт	12 (21,8)	17 (34,7)	28 (29,5)	15 (34,9)
Выкидыши; OR (95% ДИ)	2 (3,6)	10 (20,4)*	19 (20,0)*; 4,28 (1,24–14,74)	12 (27,9)*

Окончание табл. 5

Клинические данные	Контрольная группа, N = 55	1-я подгруппа (ХАГ), N = 49	2-я подгруппа (ПЭ), N = 95	3-я подгруппа (ХАГ + ПЭ) N = 43
Внематочные беременности	0	5 (10,2)*	1 (1,1)	0
Погибшие беременности	5 (9,1)	6 (12,2)	11 (11,6)	7 (16,3)
Перинатальные потери	0	2 (3,6)	0	1(2,3)
Преждевременные роды; OR (95% ДИ)	1 (1,8)	12 (24,5)*	13 (13,7)*; 4,58 (1,24–14,74)	15 (34,9)*
Гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях; OR (95% ДИ)	0	19 (38,8)*	26 (27,4)*; 38,68 (6,60–226,75)	11 (25,6)*

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$): * – с контрольной группой, ** – с 1-й подгруппой (ХАГ), [×] – со 2-й подгруппой (ПЭ). ПЭ – преэклампсия, ХАГ – хроническая артериальная гипертензия.

Высокая частота самопроизвольных выкидышей в анамнезе у женщин с преэклампсией повышала риск ее развития в 4,28 раза (95% ДИ 1,24–14,74), преждевременных родов – в 4,58 раза (95% ДИ 1,24–14,74), гипертензивных расстройств при предыдущих беременностях – в 38,68 раза (6,60–226,75).

3.2. Особенности течения и исходов беременности у пациенток обследованных групп

Анализ данных диспансерного наблюдения обследованных, особенностей течения и осложнений беременности представлен в табл. 6. Все обследованные женщины состояли на диспансерном учете в женской консультации. В подавля-

ющем большинстве случаев и в контрольной, и в основной группах имела место ранняя явка по беременности ($p > 0,05$).

Таблица 6 – Особенности течения и структура осложнений беременности у обследованных женщин

Клинические данные	Контрольная группа, N = 55	1-я подгруппа (ХАГ), N = 49	2-я подгруппа (ПЭ), N = 95	3-я подгруппа (ХАГ + ПЭ) N = 43
Постановка на диспансерный учет [†] :				
до 12 недель	50 (90,9)	41 (83,7)	89 (93,7)	34 (79,1)
после 12 недель	5 (9,1)	8 (16,3)	6 (6,3)	9 (20,9)
ИМТ при постановке на учет, кг/м ²	22,34 ± 0,38	30,98 ± 0,76 ^X	23,15 ± 0,34	29,43 ± 0,39*
Среднее АД при постановке на учет, мм рт. ст.	75,3 ± 0,8	89,9 ± 0,7* ×	84,5 ± 1,6*	98,8 ± 1,3* ×
Среднее АД при постановке на учет выше 95 мм рт. ст.; OR (95% ДИ)	0	19 (38,8)* ×	19 (18,9)*; 28,29 (4,47–179,23)	29 (67,4)* ** ×; 3,15 (1,29–7,67)**
Диастолическое АД при постановке на учет выше 80 мм рт. ст.; OR (95% ДИ)	0	21 (42,9)* ×	9 (9,5)*; 9,62 (1,14–81,40)	16 (37,2)* ×
Антигипертензивная терапия до беременности:				
проводилась регулярно	–	23 (46,9)	–	10 (23,6)
отсутствовала	–	26 (53,1)	–	33 (76,4)**
OR (95% ДИ)				2,86 (1,13–7,3)**

Продолжение табл. 6

Клинические данные	Контрольная группа, N = 55	1-я подгруппа (ХАГ), N = 49	2-я подгруппа (ПЭ), N = 95	3-я подгруппа (ХАГ + ПЭ) N = 43
Антигипертензивная терапия во время беременности:				
проводилась	–	44 (89,8)	88 (92,6)	38 (88,4)
с I триместра		27 (55,1)	–	19 (44,2)
со II триместра		15 (30,6)	46 (48,4)	18 (41,9)
с III триместра		2 (4,1)	42 (44,2)	1 (2,3)
не проводилась	–	5 (10,2)	7 (7,3)	5 (11,6)
Угроза прерывания:				
в I триместре	9 (16,4)	12 (24,5)	11 (11,6)	9 (20,9)
во II триместре	5 (9,1)	10 (20,4)	9 (9,5)	9 (20,9)
в III триместре	3 (5,5)	5 (10,2)	3 (3,2)	2 (4,7)
Ранний гестоз; OR (95% ДИ)	6 (10,9)	7 (14,3)	32 (33,7)*; 3,26 (1,33–8,00)	19 (44,2)* **; 4,19 (1,57–11,16)**
Анемия	7 (12,7)	21 (42,9)*	39 (41,1)*	12 (27,9)
Заболевания мочевыводящих путей при беременности; OR (95% ДИ)	1 (1,8)	6 (12,3)	33 (34,7)*; 15,89 (4,29–58,87)	15 (34,9)* **; 3,46 (1,23–9,73)**
Обострение хронического пиелонефрита; OR (95% ДИ)	0	6 (12,3)*	11 (11,6)*; 11,06 (1,34–91,30)	6 (14,0)*
Гестационный пиелонефрит; OR (95% ДИ)	1 (1,8)	1 (2,0)	22 (24,2)*; 9,78 (2,44–39,21)	9 (20,9)* **; 8,27 (1,80–38,05)**
Острое респираторное заболевание при беременности	12 (21,8)	13 (26,5)	20 (21,1)	10 (23,3)

Окончание табл. 6

Клинические данные	Контрольная группа, N = 55	1-я подгруппа (ХАГ), N = 49	2-я подгруппа (ПЭ), N = 95	3-я подгруппа (ХАГ + ПЭ) N = 43
Гестационный диабет	0	12 (24,5)*	5 (5,3)	11 (25,6)*
Плацентарная недостаточность; OR (95% ДИ)	5 (9,1)	15 (30,6)*; 7,51 (2,90–19,44)	43 (45,3)*; 7,61 (3,19–18,14)	23 (53,5)*; 10,53 (4,05–27,37)
Задержка развития плода; OR (95% ДИ)	1 (1,8)	11 (22,5)*; 10,85 (2,62–44,98)	56 (58,9)*; 8,10 (1,99–32,98)	25 (58,2)* ** ×; 4,62 (1,96–10,87)**
Многоводие	1 (1,8)	6 (12,4)	7 (7,4)	7 (16,3)*
Маловодие	1 (1,8)	2 (4,1)	5 (5,3)	3 (7,0)
Внутриутробные инфекции; OR (95% ДИ)	5 (9,1)	19 (38,8)*; 4,90 (1,81–13,25)	37 (38,9)*; 4,91 (1,95–12,32)	17 (39,5)*; 4,74 (1,65–13,57)
Аntenатальная гибель плода	0	0	3 (3,2)	2 (4,7)
Беременность без осложнений; OR (95% ДИ)	32 (58,2)	1 (2,0)*	0	0

† Все цифровые данные, кроме АД и ИМТ, представлены в виде абсолютного и относительного (%) числа случаев.

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$): * – с контрольной группой, ** – с 1-й подгруппой (ХАГ), × – со 2-й подгруппой (ПЭ). АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ПЭ – преэклампсия, ХАГ – хроническая артериальная гипертензия.

ИМТ при постановке на учет у обследованных 1-й и 3-й подгрупп основной группы достоверно превышал таковой в контрольной группе ($p < 0,05$ в обоих случаях) (см. табл. 6).

Более высокое исходное среднее АД имели все беременные с гипертензивными расстройствами по сравнению с таковым в группе контроля ($p < 0,05$ во всех случаях), а женщины 1-й и 3-й подгрупп – и по сравнению со 2-й ($p < 0,05$ в обоих случаях). При постановке на учет среднее АД выше 95 мм рт. ст. и диастолическое АД выше 80 мм рт. ст. достоверно чаще по сравнению с контролем отмечалось во всех трех подгруппах основной группы ($p < 0,05$ во всех случаях), при этом в 1-й и 3-й подгруппах чаще, чем во второй ($p < 0,05$ в обоих случаях). Уровень среднего АД выше 95 мм рт. ст. при постановке на диспансерный учет являлся фактором риска развития преэклампсии, повышая его в 28,29 раза (95% ДИ 4,47–179,23), присоединения к ХАГ – в 3,15 раза (95% ДИ 1,29–7,67). Уровень диастолического АД выше 80 мм рт. ст. при постановке на диспансерный учет повышал риск развития преэклампсии в 9,62 раза (95% ДИ 1,14–81,4).

Регулярно антигипертензивную терапию до беременности достоверно чаще получали больные с ХАГ 46,9% против 23,6% обследованных с ХАГ и присоединившейся преэклампсией ($p < 0,05$), что повышало риск ее присоединения в 2,86 раза (95% ДИ 1,13–7,3).

Ранний гестоз достоверно чаще встречался у пациенток 2-й и 3-й подгрупп по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ в обоих случаях), и в 3-й подгруппе достоверно чаще, чем в 1-й ($p < 0,05$) (см. табл. 6). При наличии раннего гестоза риск развития преэклампсии повышается в 3,26 раза (95% ДИ 1,33–8,00), присоединения ее к ХАГ – в 4,19 раза (95% ДИ 1,57–11,16).

У пациенток 1-й и 2-й подгрупп основной группы достоверно чаще по сравнению с контролем имела место анемия беременных (42,9 и 41,1% соответственно) ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Обследованные 2-й и 3-й подгрупп достоверно чаще имели заболевания мочевыделительной системы по сравнению с контролем ($p < 0,05$ в обоих случаях), а пациентки 3-й – достоверно чаще, чем 1-й ($p < 0,05$). При наличии заболеваний мочевыделительной системы риск развития преэклампсии повышается в 15,89 раза (95% ДИ 4,29–58,87). Обострение хронического пиелонефрита достоверно чаще наблюдалось во всех подгруппах основной группы ($p < 0,05$ во всех

случаях). Гестационный пиелонефрит у женщин, беременность которых осложнилась развитием преэклампсии (2-я и 3-я подгруппы), был отмечен достоверно чаще, чем в контроле ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Гестационный диабет у пациенток с ХАГ наблюдался в 24,5% случаев, у женщин с ХАГ и присоединившейся преэклампсией – в 25,6%, что было достоверно чаще, чем в контроле, где данное осложнение не встречалось. В группе пациенток с преэклампсией данное осложнение имело место в 5,3% случаев (см. табл. 6).

Развитием ПН с нарушением маточно-плацентарного и/или плодово-плацентарного кровотоков достоверно чаще осложнялась беременность у всех пациенток с гипертензивными расстройствами ($p < 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой). ПН имела место у 22,5% обследованных с ХАГ (OR = 7,51 (2,90–19,44)), у 45,3% женщин с преэклампсией (OR = 7,61 (3,19–18,14)) и у 53,5% женщин с ХАГ и присоединившейся преэклампсией (OR = 10,53 (4,05–27,37)).

Задержка роста плода (ЗРП) у всех пациенток с гипертензивными расстройствами имела место достоверно чаще, чем в контрольной группе, где была диагностирована в единичном случае ($p < 0,05$ во всех подгруппах). У пациенток с ХАГ ЗРП определялась в 22,5% случаев (OR = 10,85 (2,62–44,98)), у женщин с преэклампсией – в 58,9% (OR = 8,10 (1,99–32,98)); у обследованных с ХАГ и присоединившейся преэклампсией – в 58,2% (OR = 4,62 (1,96–10,87)).

Патология околоплодных вод в виде многоводия достоверно чаще встречалась у пациенток 3-й подгруппы по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Внутриутробные инфекции, наличие которых было подтверждено данными ультразвукового сканирования, иммуноферментного анализа и/или полимеразной цепной реакции, достоверно чаще, чем в контроле, выявлены во всех трех подгруппах пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности: в 38,8; 38,9 и 39,5% случаев соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях).

Аntenатальная гибель плода имела место только у пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности: у 3 женщин

с преэклампсией (3,2%) и у 2 больных с ХАГ и присоединившейся преэклампсией (4,7%).

Средний срок беременности на момент родоразрешения в контрольной группе составил $39,07 \pm 0,04$ недели, у пациенток с ХАГ – $37,05 \pm 0,36$ недели, у женщин с преэклампсией и с ХАГ и присоединившейся преэклампсией – $33,18 \pm 0,59$ и $33,22 \pm 0,42$ недели соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой).

Анализ исходов беременности (табл. 7) показал, что в контрольной группе в 100% случаев беременность завершилась своевременными родами. У пациенток с гипертензивными нарушениями при беременности частота своевременных родов была достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0,05$ во всех случаях), причем в 3-й подгруппе ниже, чем в 1-й ($p < 0,05$). Высокий показатель частоты преждевременных родов наблюдался во всех подгруппах основной группы ($p < 0,05$ во всех случаях), у пациенток 3-й подгруппы чаще, чем в 1-й ($p < 0,05$).

У женщин с ХАГ преждевременные роды преимущественно произошли в срок 34-37 недель беременности (22,4%), очень ранние преждевременные роды имели место у одной пациентки (2,0%), ранние – у двух пациенток (4,0%). У пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, более чем в 40,0% случаев имели место ранние преждевременные роды, что было достоверно чаще, чем у пациенток 1-й подгруппы (табл. 7). Очень ранние преждевременные роды у пациенток 2-й и 3-й подгрупп отмечены в 6,3 и 7,0% случаев соответственно (табл. 7).

Индукцированные роды имели место только у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности (табл. 7); максимальное число индуцированных родов наблюдалось у женщин 2-й и 3-й подгрупп (в 84,2 и 86,0% соответственно), что было достоверно чаще, чем у пациенток с ХАГ (10,2%, $p < 0,05$).

Мертворождение имело место только у пациенток с гипертензивными осложнениями, специфичными для беременности (в 3,2 и 4,7% во 2-й и 3-й подгруппах соответственно).

Таблица 7 – Характеристика исходов беременности у обследованных женщин

Клинические данные	Контрольная группа, N = 55	1-я подгруппа (ХАГ), N = 49	2-я подгруппа (ПЭ), N = 95	3-я подгруппа (ХАГ + ПЭ) N = 43
Срок родоразрешения [†] , недель гестации)	39,07 ± 0,04	37,05 ± 0,36*	33,18 ± 0,59*	33,22 ± 0,42*
Своевременные роды	55 (100,0)	35 (71,4)*	18 (18,9)*	8 (18,6)* **
Преждевременные роды; OR (95% ДИ)	0	14 (28,6)*	77 (81,1)*; 39,0 (101,70–1472,68)	35 (81,4)* **; 10,88 (4,09–28,93)**
Роды на сроке:				
22–27 недель	–	1 (2,0)	5 (6,3)	3 (7,0)
28–33 недель	–	2 (4,0)	39 (41,1)**	20 (46,5)**
34–37 недель	–	11 (22,4)	33 (34,7)	12 (27,9)
Живорожденные	55 (100,0)	49 (100,0)	92 (96,8)	41 (95,3)
Мертворожденные	0	0	3 (3,2)	2 (4,7)
Роды <i>per vias naturales</i>	36 (65,5)	20 (40,8)*	17 (17,9)*	8 (18,6)* **
Кесарево сечение	19 (34,5)	29 (59,2)*	78 (82,1)*	35 (81,4)* **
Индукцированные роды	0	5 (10,2)*	80 (84,2)*	36 (86,0)* **
Осложнения родов:				
несвоевременное излитие околоплодных вод аномалия родовой деятельности	12 (21,8)	7 (14,3)	2 (2,1)*	2 (4,7)*
патология после- родового периода	4 (7,3)	5 (10,2)	2 (2,1)	0
послеродовое кровотечение (раннее)	2 (3,6)	4 (8,2)	1 (1,0)	2 (4,7)
	0	4 (8,2)	2 (2,0)	2 (4,7)

[†] Все цифровые данные, кроме срока родоразрешения, представлены в виде абсолютного и относительного (%) числа случаев.

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$): * – с контрольной группой, ** – с 1-й подгруппой (ХАГ), ПЭ – преэклампсия, ХАГ – хроническая артериальная гипертензия.

Путем кесарева сечения достоверно чаще родоразрешались пациентки основной группы по сравнению с контрольной (см. табл. 7). Максимальная частота кесарева сечения наблюдалась у пациенток с преэклампсией (82,1%) и женщин с ХАГ и присоединившейся преэклампсией (81,4%), что достоверно выше аналогичного показателя в контрольной группе (34,5%) и в группе пациенток с ХАГ (59,2%). Основными показаниями к оперативному родоразрешению в контрольной группе были: рубец на матке (15,2%), тазовое предлежание (6,5%), анатомически/или клинически узкий таз (8,7%). У пациенток с гипертензивными осложнениями, специфичными для беременности, достоверно чаще, чем в контроле и в группе пациенток с ХАГ, показаниями к родоразрешению путем кесарева сечения являлись утяжеление преэклампсии (46,8 и 73,5% во 2-й и 3-й подгруппах соответственно) и внутриутробное страдание плода (21,7; 45,6 и 58,8% в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах соответственно, для 1-й и 3-й подгрупп $p < 0,05$). Максимальная частота вышеперечисленных показаний к оперативному родоразрешению имела место у пациенток с ХАГ и присоединившейся преэклампсией.

Анализ состояния детей при рождении, а также средние массо-ростовые показатели у новорожденных в контрольной и основной группах представлены в табл. 8.

Недоношенными родились 80,4% детей от пациенток с преэклампсией и 80,58% – от женщин с ХАГ и присоединившейся преэклампсией, что было достоверно выше, чем в группе пациенток с ХАГ (32,7%) и в контрольной группе (табл. 8).

Перинатальная патология достоверно чаще диагностирована у новорожденных от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл. 9).

Наибольшее число новорожденных с перинатальной патологией имели пациентки с преэклампсией и с ХАГ и присоединившейся преэклампсией, что достоверно превышало аналогичный показатель в контроле и в 1-й подгруппе ($p < 0,05$) (табл. 9).

Таблица 8 – Состояние детей обследованных женщин при рождении

Клинические данные	Доношенность	Контрольная группа, N = 55	1-я подгруппа (ХАГ), N = 49	2-я подгруппа (ПЭ), N = 92	3-я подгруппа (ХАГ + ПЭ) N = 41
Число детей, абс. (%)	Доношенные	55 (100,0)	33 (67,3)*	18 (19,6)* **	8 (19,5)* **
	Недоношенные	0	16 (32,7)*	74 (80,4)* **	33 (80,5)* **
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, М ± m, баллы	Доношенные	7,53 ± 0,06	7,55 ± 0,15	7,35 ± 0,25	7,54 ± 0,19
	Недоношенные	–	5,45 ± 0,29	4,80 ± 0,45	4,85 ± 0,15
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, М ± m, баллы	Доношенные	8,70 ± 0,05	8,51 ± 0,06	8,28 ± 0,34	8,60 ± 0,20
	Недоношенные	–	6,53 ± 0,05	6,02 ± 0,15	6,05 ± 0,33
Оценка по шкале Downs, М ± m, баллы		–	3,50 ± 0,30	2,33 ± 0,15	2,38 ± 0,55
Средняя масса тела, М ± m, г	Доношенные	3478,2 ± 38,8	3425,4 ± 35,5	2865,8 ± 155,0	3105,0 ± 135,7
	Недоношенные	–	1925,3 ± 150,0	1664,8 ± 123,2	1648,5 ± 73,8
Средний рост, М ± m, см	Доношенные	51,43 ± 0,05	51,7 ± 0,6	50,1 ± 0,6	51,0 ± 0,5
	Недоношенные	–	43,4 ± 1,7	40,9 ± 0,9	41,5 ± 0,6

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$): * – с контрольной группой, ** – с 1-й подгруппой (ХАГ), [×] – со 2-й подгруппой (ПЭ). ПЭ – преэклампсия, ХАГ – хроническая артериальная гипертензия.

ЗРП достоверно чаще имела место у новорожденных основной группы по сравнению с контрольной ($p < 0,05$ во всех случаях), причем во 2-й и 3-й подгруппах чаще, чем в 1-й ($p < 0,05$ в обоих случаях). ЗРП III степени достоверно чаще встречалась в подгруппах пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, чем у женщин с ХАГ ($p < 0,05$ в обоих случаях) (табл. 9).

Перинатальные поражения ЦНС гипоксического генеза имели место у новорожденных и основной, и контрольной групп (табл. 9), однако частота их встречаемости у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности достоверно превышала аналогичный показатель в контрольной группе, достигая максимума у женщин, беременность которых осложнилась развитием преэклампсии (64,1 и 73,2% во 2-й и 3-й подгруппах соответственно) ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл. 9). Перинатальные поражения ЦНС геморрагического генеза были отмечены только у новорожденных основной группы, причем частота их встречаемости значимо увеличивалась в подгруппах пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, и достоверно превышала данные контроля и данные, полученные в подгруппе женщин с ХАГ ($p < 0,05$ в обоих случаях) (табл. 9).

Обращает внимание достоверное увеличение частоты встречаемости врожденной пневмонии и респираторного дистресс-синдрома у новорожденных пациенток, беременность которых осложнилась развитием преэклампсии (2-я и 3-я подгруппы), по сравнению и с контрольной группой, и с 1-й подгруппой основной группы ($p < 0,05$ в обоих случаях) (табл. 9). Дыхательная недостаточность 1-й, 2-й и 3-й степеней у новорожденных пациенток с ХАГ наблюдалась в единичных случаях, в то время как у новорожденных женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, наблюдался достоверный рост частоты встречаемости дыхательной недостаточности 2-й и 3-й степеней по сравнению с контролем и 1-й подгруппой ($p < 0,05$ в обоих случаях) (табл. 9).

Новорожденных, которым потребовалось лечение в отделении детской реанимации, было достоверно больше у всех женщин с гипертензивными наруше-

ниями в отличие от контроля ($p < 0,05$ во всех случаях), причем максимальное их число приходилось на подгруппу пациенток с преэклампсией (53,3%) и подгруппу женщин с ХАГ и присоединившейся преэклампсией (65,9%) ($p < 0,05$ в обоих случаях по сравнению с 1-й подгруппой) (табл. 9).

Таблица 9 – Структура перинатальной патологии детей обследованных женщин в неонатальном периоде

Клинические данные	Контрольная группа, N = 55	1-я подгруппа (ХАГ), N = 49	2-я подгруппа (ПЭ), N = 92	3-я подгруппа (ХАГ + ПЭ) N = 41
Без перинатальной патологии	43 (78,2)	23 (46,9)*	13 (14,1)* **	6 (14,6)* **
Задержка развития плода, в том числе:	2 (3,6)	13 (26,5)*	42 (45,7)* **	22 (53,7)* **
I степени	2 (3,6)	7 (14,3)*	14 (15,2)*	4 (9,9)
II степени	0	5 (10,2)*	11 (12,0)	9 (21,9)*
III степени	0	1 (2,0)	17 (18,5)* **	9 (21,9)* **
Перинатальное поражение ЦНС:				
гипоксического генеза	6 (10,9)	11 (22,4)*	59 (64,1)* **	30 (73,2)* **
геморрагического генеза	0	4 (8,2)*	31 (33,4)* **	17 (41,5)* **
Врожденная пневмония	0	2 (4,1)	29 (31,5)* **	17 (41,5)* **
Респираторный дистресс-синдром	0	5 (10,2)*	37 (40,2)* **	19 (46,3)* **
Дыхательная недостаточность:				
I степени	0	1 (2,0)	9 (9,8)*	2 (4,9)
II степени	0	1 (2,0)	11 (12,0)*	8 (19,5)* **
III степени	0	1 (2,0)	17 (18,5)* **	9 (21,9)* **
Энтероколит	0	1 (2,0)	4 (4,3)	2 (4,9)

Окончание табл. 9

Клинические данные	Контрольная группа, N = 55	1-я подгруппа (ХАГ), N = 49	2-я подгруппа (ПЭ), N = 92	3-я подгруппа (ХАГ + ПЭ) N = 41
Конъюгационная желтуха	4 (7,3)	7 (16,7)	10 (10,9)	2 (4,9)
Пролечены в детское реанимационное отделение	0	8 (16,3)*	49 (53,3)* **	27 (65,9)* **
Выписаны домой	49 (89,1)	33 (67,3)*	15 (16,3)* **	6 (15,0)* **
Переведены в другой стационар	6 (10,9)	16 (32,7)*	74 (80,4)* **	34 (82,9)* **
Умерли в неонатальный период	0	0	3 (3,3)	1 (2,4)

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$): * – с контрольной группой, ** – с 1-й подгруппой (ХАГ), ПЭ – преэклампсия, ХАГ – хроническая артериальная гипертензия.

Детей, переведенных в другие стационары для дальнейшего наблюдения и лечения, было достоверно больше в основной группе, чем в контрольной ($p < 0,05$ во всех случаях), причем во 2-й и 3-й подгруппах больше, чем в 1-й ($p < 0,05$ в обоих случаях). В неонатальный период умерло четверо новорожденных (см. табл. 9).

Таким образом, наличие гипертензивных расстройств негативно влияет на течение и исходы беременности. Показано, что максимально негативный эффект на исходы беременности и состояние новорожденных оказывает развитие преэклампсии как на фоне предшествующей беременности ХАГ, так и вне данного негативного соматического фона. На основании проведенного исследования уточнены факторы риска развития преэклампсии и присоединения преэклампсии к ХАГ.

Глава 4. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

4.1. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с неосложненным течением беременности

Результаты исследования полиморфизма генов системы гемостаза у русских женщин с неосложненным течением беременности в популяции Ивановской области представлены в табл. 10.

Таблица 10 – Генные и генотипические частоты в генах системы гемостаза у женщин с хронической артериальной гипертензией и пациенток без гипертензивных расстройств при беременности

Аллель и генотип	ХАГ			Контроль			p	OR (OR _{min} –OR _{max})
	n	N	%	n	N	%		
<i>F2 20210G</i>	97	98	99,0	107	110	97,3	0,624	2,116 (0,091–2,441)
<i>F2 20210A</i>	1	98	1,0	3	110	2,7	0,624	0,473 (0,091–2,441)
<i>F2 20210G/G</i>	48	49	98,0	52	55	94,5	0,62	2,156 (0,407–11,404)
<i>F2 20210G/A</i>	1	49	2,0	3	55	5,5	0,62	0,464 (0,088–2,454)
<i>F5 1691G</i>	94	98	95,9	110	110	100,0	0,048	0,095 (0,011–0,821)
<i>F5 1691A</i>	4	98	4,1	0	110	0,0	0,048	10,524 (1,208–90,897)
<i>F5 1691G/G</i>	45	49	91,8	55	55	100,0	0,046	0,091 (0,010–0,800)
<i>F5 1691G/A</i>	4	49	8,2	0	55	0,0	0,046	10,978 (1,249–96,454)
<i>F7 10976G</i>	90	98	91,8	99	108	91,7	1	1,017 (0,492–2,102)
<i>F7 10976A</i>	8	98	8,2	9	108	8,3	1	0,984 (0,476–2,034)
<i>F710976 G/G</i>	41	49	83,7	45	54	83,3	1	1,019 (0,453–2,293)
<i>F7 10976 G/A</i>	8	49	16,3	9	54	16,7	1	0,981 (0,436–2,207)
<i>F13A1 103G</i>	68	98	69,4	73	110	66,4	0,659	1,146 (0,646–2,032)
<i>F13A1 103T</i>	30	98	30,6	37	110	33,6	0,659	0,873 (0,492–1,548)

Окончание табл. 10

Аллель и генотип	ХАГ			Контроль			p	OR (OR _{min} –OR _{max})
	n	N	%	n	N	%		
<i>F13A1</i> 103G/G	23	49	46,9	22	55	40,0	0,553	1,32 (0,615–2,834)
<i>F13A1</i> 103G/T	22	49	44,9	29	55	52,7	0,44	0,735 (0,345–1,567)
<i>F13A1</i> 103T/T	4	49	8,2	4	55	7,3	1	1,132 (0,272–4,716)
<i>FGB</i> (-455)G	50	68	73,5	60	82	73,2	1	1,015 (0,559–1,845)
<i>FGB</i> (-455)A	18	68	26,5	22	82	26,8	1	0,985 (0,542–1,790)
<i>FGB</i> (-455)G/G	19	34	55,9	22	41	53,7	1	1,09 (0,452–2,629)
<i>FGB</i> (-455)G/A	12	34	35,3	16	41	39,0	0,813	0,859 (0,349–2,109)
<i>FGB</i> (-455)A/A	3	34	8,8	3	41	7,3	1	1,222 (0,236–6,319)
<i>PAI-1</i> (-675)5G	40	98	40,8	55	104	52,9	0,092	0,617 (0,356–1,07)
<i>PAI-1</i> (-675)4G	58	98	59,2	49	104	47,1	0,092	1,62 (0,934–2,808)
<i>PAI-1</i> (-675)5G/5G	7	49	14,3	15	52	28,8	0,094	0,427 (0,167–1,095)
<i>PAI-1</i> (-675)5G/4G	26	49	53,1	25	52	48,1	0,692	1,216 (0,565–2,616)
<i>PAI-1</i> (-675)4G/4G	16	49	32,7	12	52	23,1	0,374	1,596 (0,680–3,743)
<i>ITGA2-a2</i> 807C	8	12	66,7	29	52	55,8	0,537	1,505 (0,471–4,811)
<i>ITGA2-a2</i> 807T	4	12	33,3	23	52	44,2	0,537	0,665 (0,208–2,125)
<i>ITGA2-a2</i> 807C/C	2	6	33,3	10	26	38,5	1	0,873 (0,28–2,724)
<i>ITGA2-a2</i> 807C/T	4	6	66,7	9	26	34,6	0,194	3,316 (0,649–16,932)
<i>ITGA2-a2</i> 807T/T	0	6	0,0	7	26	26,9	0,296	0,2 (0,022–1,794)
<i>ITGB3-b</i> 1565T	83	98	84,7	94	108	87,0	0,691	0,827 (0,382–1,791)
<i>ITGB3-b</i> 1565C	15	98	15,3	14	108	13,0	0,691	1,21 (0,558–2,621)
<i>ITGB3-b</i> 1565T/T	34	49	69,4	41	54	75,9	0,51	0,724 (0,310–1,693)
<i>ITGB3-b</i> 1565T/C	15	49	30,6	12	54	22,2	0,375	1,528 (0,647–3,605)
<i>ITGB3-b</i> 1565C/C	0	49	0,0	1	54	1,9	1	0,36 (0,045–2,914)

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе.

Из 55 женщин контрольной группы трое являлись гетерозиготными носительницами мутации в гене протромбина (2,7%). Присутствия лейденской мутации в генотипе не было выявлено ни в одном случае. Результаты настоящего исследования сопоставимы с данными других авторов, согласно которым частота присутствия варианта *F2 20210A* у лиц европеоидной расы колеблется от 2,0 до 3,0%. Распространенность полиморфизма *F5 1691A* у представителей белой расы, по данным литературы, составляет в среднем 5,0–8,0%. Результаты нашего исследования подтверждают мнение о том, что присутствие в генотипе лейденской мутации у лиц с ненарушенной репродуктивной функцией является чрезвычайно редким фактом.

Полиморфный вариант *F7 10976A* был выявлен в 8,3% случаев; 9 из 54 обследованных являлись гетерозиготными носительницами данного аллеля (16,7%). Согласно результатам исследования других авторов частота аллельного варианта *F7 10976A* в европейских популяциях составляет около 10,0% [138].

Распространенность аллеля *T* гена фактора свертывания крови XIII у женщин с неосложненным течением беременности в настоящем исследовании составила 33,6%, что превышает данные по другим европейским популяциям – 23,0% [139]. Гетерозиготное носительство данного аллеля было выявлено у 52,7% обследованных; четыре пациентки из 55 являлись гомозиготами по данному полиморфизму (7,3%). В литературе имеются сведения, что гомозиготный генотип *F13A1 T/T* оказывает протективное действие относительно развития венозного тромбоза и инфаркта миокарда [139].

Частота встречаемости полиморфного варианта *FGB (-455)A*, ассоциированного с повышенным содержанием фибриногена в крови, у женщин контрольной группы составила 26,8%. Лишь три пациентки из 41 являлись гомозиготами по данному аллелю; в 39,0% случаев определялось гетерозиготное носительство аллеля *A* в гене фибриногена. Согласно данным литературы частота присутствия аллеля *FGB (-455)A* в европейской популяции составляет порядка 20,0% [118].

Аллель *4G* гена антагониста тканевого активатора плазминогена у пациенток с неосложненным течением беременности определялся в 47,1% случаев; 48,1% об-

следованных являлись гетерозиготами по полиморфизму *PAI-1* 5G(-675)4G; гомозиготный генотип *PAI-1*(-675)4G/4G был выявлен у 12 из 52 обследованных контрольной группы (23,1%).

Частота встречаемости аллеля Т гена тромбоцитарного рецептора к коллагену в настоящем исследовании в контрольной группе составила 44,2%. Столь высокая распространенность полиморфизма *ITGA2* 807Т у лиц европеоидной расы (до 40,0%) подтверждается результатами исследований других авторов [188]. Гомозиготный генотип по данному аллелю в группе с неосложненным течением беременности был выявлен у 26,9% обследованных, гетерозиготный – у 34,6%.

Полиморфный вариант 1565С гена тромбоцитарного рецептора фибриногена, ассоциированный с повышенной адгезией тромбоцитов, у женщин контрольной группы выявлялся с частотой 13,0%. Гомозиготный генотип *ITGB3* 1565С/С был диагностирован лишь у одной из 54 пациенток (1,9%), генотип *ITGB3* 1565Т/С – у 12, что составило 22,2%. По нашим данным, частота встречаемости аллеля *ITGB3* 1565С у лиц с ненарушенной репродуктивной функцией несколько ниже, чем в других исследованиях, согласно которым в европейской популяции частота данного аллеля колеблется от 16,0 до 25,0% [174].

4.2. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с хронической артериальной гипертензией

Результаты исследования полиморфизма генов системы гемостаза у русских женщин с ХАГ в популяции Ивановской области представлены в табл. 10.

Из 49 женщин, у которых беременность протекала на фоне ХАГ, лишь одна являлась гетерозиготной носительницей аллеля 20210А в гене протромбина (2,0%). Достоверных различий в генных и генотипических частотах по полиморфизму *F2* G20210А между пациентками с ХАГ и женщинами с неосложненным течением беременности в настоящем исследовании выявлено не было (см. табл. 10).

Частота встречаемости аллеля *F5 1691A* в группе пациенток с ХАГ составила 4,1% при отсутствии данного аллеля у лиц контрольной группы ($p = 0,048$; $OR = 10,524 (1,218-90,897)$). Из 49 пациенток с ХАГ четыре являлись гетерозиготными носительницами лейденской мутации (8,2%); гомозиготный генотип по негативному аллелю выявлен не был.

Аллель *10976A* гена проконвертина в группе пациенток с ХАГ и группе женщин с неосложненным течением беременности был отмечен с одинаковой частотой (8,2 и 8,3% соответственно). Генотип *F7 10976 G/A* имели 16,3 и 16,7% пациенток основной и контрольной групп соответственно; гомозиготного генотипа по данному аллелю не было отмечено ни в одном случае в обеих группах.

У пациенток с ХАГ и женщин с неосложненным течением беременности была отмечена сходная частота встречаемости для полиморфизма *F13A1 103T* (30,6 и 33,6% соответственно); причем гетерозиготный генотип был выявлен у четырех пациенток в каждой группе, что составило 8,2 и 7,3% соответственно.

В гене фибриногена также было отмечено сходство распределения генных и генотипических частот по полиморфизму *G(-455)A* у пациенток с ХАГ и женщин контрольной группы: аллель *FGB (-455)A* выявлялся в 26,5 и 26,8% случаев соответственно; генотип *FGB (-455)A/A* – в 8,8 и 7,3%.

Анализ полиморфизма гена антагониста тканевого активатора плазминогена *PAI-1 5G(-675)4G* у пациенток обеих групп показал, что частота негативного аллеля *PAI-1(-675)4G* у женщин с ХАГ была несколько выше, чем у женщин с неосложненным течением беременности, но разница не достигала уровня статистической значимости (59,2 и 47,1% соответственно). Распространенность гомозиготного генотипа по негативному аллелю в основной группе также превышала аналогичный показатель в контроле, но разница не была статистически достоверной (32,7 и 23,1%). Гетерозиготный генотип *PAI-1(-675)5G/4G* в обеих группах был отмечен в сходном числе случаев (см. табл. 10).

Анализ полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора к коллагену *ITGA2 C807T* и гена тромбоцитарного рецептора фибриногена *ITGB3 T1565C* показал отсутствие достоверных различий в генных и генотипических частотах между пациентками обеих групп (см. табл. 10).

4.3. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с преэклампсией

Результаты исследования полиморфизма генов системы гемостаза у русских женщин с преэклампсией в популяции Ивановской области представлены в табл. 11.

Таблица 11 – Генные и генотипические частоты в генах системы гемостаза у женщин с преэклампсией при беременности и женщин без гипертензивных осложнений при беременности

Аллель и генотип	ПЭ			Контроль			p	OR (OR _{min} –OR _{max})
	n	N	%	n	N	%		
<i>F2 20210G</i>	186	190	97,9	107	110	97,3	0,71	1,349 (0,245–7,443)
<i>F2 20210A</i>	4	190	2,1	3	110	2,7	0,71	0,741 (0,134–4,088)
<i>F2 20210G/G</i>	91	95	95,8	52	55	94,5	0,707	1,356 (0,244–7,517)
<i>F2 20210G/A</i>	4	95	4,2	3	55	5,5	0,707	0,738 (0,133–4,091)
<i>F5 1691G</i>	184	190	96,8	110	110	100,0	0,089	0,128 (0,015–1,088)
<i>F5 1691A</i>	6	190	3,2	0	110	0,0	0,089	7,786 (0,919–65,95)
<i>F5 1691G/G</i>	89	95	93,7	55	55	100,0	0,086	0,124 (0,014–1,065)
<i>F5 1691G/A</i>	6	95	6,3	0	55	0,0	0,086	8,061 (0,939–69,241)
<i>F7 10976G</i>	169	190	88,9	99	108	91,7	0,55	0,753 (0,358–1,581)
<i>F7 10976A</i>	21	190	11,1	9	108	8,3	0,55	1,329 (0,632–2,791)
<i>F7 10976G/G</i>	74	95	77,9	45	54	83,3	0,526	0,723 (0,326–1,606)
<i>F7 10976G/A</i>	21	95	22,1	9	54	16,7	0,526	1,382 (0,623–3,067)
<i>F13A1 103G</i>	140	190	73,7	73	110	66,4	0,189	1,419 (0,853–2,364)
<i>F13A1 103T</i>	50	190	26,3	37	110	33,6	0,189	0,704 (0,423–1,173)
<i>F13A1 103G/G</i>	52	95	54,7	22	55	40,0	0,092	1,797 (0,928–3,478)
<i>F13A1 103G/T</i>	36	95	37,9	29	55	52,7	0,089	0,551 (0,284–1,067)
<i>F13A1 103T/T</i>	7	95	7,4	4	55	7,3	1	0,97 (0,61–15,444)

Окончание табл. 11

Аллель и генотип	ПЭ			Контроль			p	OR (OR _{min} –OR _{max})
	n	N	%	n	N	%		
<i>FGB</i> (-455)G	76	120	63,3	60	82	73,2	0,17	0,639 (0,351–1,164)
<i>FGB</i> (-455)A	44	120	36,7	22	82	26,8	0,17	1,564 (0,859–2,847)
<i>FGB</i> (-455)G/G	26	60	43,3	22	41	53,7	0,32	0,666 (0,305–1,455)
<i>FGB</i> (-455)G/A	24	60	40,0	16	41	39,0	1	1,037 (0,500–2,153)
<i>FGB</i> (-455)A/A	10	60	16,7	3	41	7,3	0,231	2,287 (0,705–7,420)
<i>PAI-1</i> (-675)5G	69	190	36,3	55	104	52,9	0,007	0,51 (0,316–0,824)
<i>PAI-1</i> (-675)4G	121	190	63,7	49	104	47,1	0,007	1,96 (1,213–3,166)
<i>PAI-1</i> (-675)5G/5G	14	95	14,7	15	52	28,8	0,051	0,43 (0,193–0,962)
<i>PAI-1</i> (-675)5G/4G	41	95	43,2	25	52	48,1	0,606	0,821 (0,419–1,610)
<i>PAI-1</i> (-675)4G/4G	40	95	42,1	12	52	23,1	0,03	2,364 (1,138–4,911)
<i>ITGA2-a2</i> 807C	30	46	65,2	29	52	55,8	0,41	1,473 (0,665–3,262)
<i>ITGA2-a2</i> 807T	16	46	34,8	23	52	44,2	0,41	0,679 (0,307–1,504)
<i>ITGA2-a2</i> 807C/C	12	23	52,2	10	26	38,5	0,396	1,708 (0,575–5,078)
<i>ITGA2-a2</i> 807C/T	6	23	26,1	9	26	34,6	0,552	0,684 (0,217–2,162)
<i>ITGA2-a2</i> 807T/T	5	23	21,7	7	26	26,9	0,748	0,773 (0,233–2,562)
<i>ITGB3-b</i> 1565T	165	190	86,8	94	108	87,0	1	0,996 (0,840–1,180)
<i>ITGB3-b</i> 1565C	25	190	13,2	14	108	13,0	1	1,004 (0,847–1,190)
<i>ITGB3-b</i> 1565T/T	70	95	73,7	41	54	75,9	0,846	0,899 (0,452–1,791)
<i>ITGB3-b</i> 1565T/C	25	95	26,3	12	54	22,2	0,694	1,23 (0,593–2,550)
<i>ITGB3-b</i> 1565C/C	0	95	0,0	1	54	1,9	0,362	0,187 (0,016–2,211)

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе.

Аллель 20210A гена протромбина у пациенток с преэклампсией и женщин с неосложненным течением беременности встречался в сходном числе случаев (2,1 и 2,7% соответственно). Из 95 обследованных больных с преэклампсией

четыре являлись гетерозиготными носительницами негативного аллеля *F2 20210A* (4,2%), гомозиготного генотипа по негативному аллелю выявлено не было.

Присутствие в генотипе лейденской мутации было определено у шести пациенток с преэклампсией (6,3%) при отсутствии таковой у женщин контрольной группы, однако разница в генных и генотипических частотах по полиморфизму *F5 G1691A* между пациентками обеих групп не достигала уровня статистической значимости (см. табл. 11).

Частота встречаемости аллеля 10976A гена проконвертина в основной группе незначительно превышала таковую в контрольной (11,1 и 8,3% соответственно). Гомозиготный генотип по данному аллелю не был выявлен ни в одном случае; гетерозиготами по полиморфизму *F7 G10976A* среди пациенток с преэклампсией и женщин с неосложненным течением беременности являлись соответственно 22,1 и 16,7%.

Достоверных отличий в распространенности аллельных вариантов гена фактора свертывания крови XIII по полиморфизму G103T между пациентками основной и контрольной групп выявлено не было (см. табл. 11). С одинаковой частотой был отмечен генотип *F13A1 103T/T* (7,4 и 7,3% в основной и контрольной группах соответственно).

Аллель (-455)A в гене фактора свертывания крови I, ассоциированный с повышенной продукцией фибриногена, у женщин с преэклампсией выявлялся чаще, чем у пациенток с неосложненным течением беременности, однако разница не достигала уровня статистической значимости (36,7 и 26,8% соответственно). Генотип *FGB (-455)A/A* был отмечен у 16,7% обследованных с преэклампсией и у 7,3% женщин контрольной группы. Гетерозиготное носительство негативного аллеля у пациенток обеих групп было сходным (см. табл. 11).

Было определено, что частота встречаемости аллеля (-675)4G в гене антагониста тканевого активатора плазминогена у женщин с преэклампсией была достоверно выше, чем в группе пациенток с неосложненным течением беременности (63,7 и 47,1% соответственно, $p = 0,007$, $OR = 1,96$ (1,213–3,166)). Анализ распределения генотипических частот по полиморфизму *PAI-1 5G(-675)4G* показал, что

из 95 больных с преэклампсией 40 являлись гомозиготами по негативному аллелю (42,1%), в контрольной группе подобный генотип определялся лишь в 23,1% случаев ($p = 0,03$, $OR = 2,364$ (1,138–4,911)). Гетерозиготное носительство негативного аллеля в обеих группах определялось в сходном числе случаев (см. табл. 11).

Анализ полиморфизмов в генах тромбоцитарного рецептора к коллагену *ITGA2* C807T и тромбоцитарного рецептора фибриногена *ITGB3* T1565C показал отсутствие достоверной разницы в генных и генотипических частотах между пациентками с преэклампсией и неосложненным течением беременности (см. табл. 11). Следует отметить, что частота присутствия в генотипе негативного аллеля *ITGA2* 807T у женщин обеих групп (34,8 и 44,2% в основной и контрольной группах соответственно) значительно превышала распространенность аллеля *ITGB3* 1565C (13,2 и 13,0%).

4.4. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией

Мутация в гене протромбина выявлена у трех пациенток в каждой группе (3,5 и 2,7% в основной и контрольной соответственно). Все шесть женщин являлись гетерозиготными носительницами мутации *F2* 20210A. Достоверных отличий в генных и генотипических частотах по полиморфизму *F2* G20210A между группами установлено не было (табл. 12).

Лейденская мутация имела место в генотипе одной пациентки с ХАГ и преэклампсией (1,2%) при отсутствии таковой у женщин контрольной группы.

Аллель *F7* 10976A у женщин основной и контрольной групп выявлялся с одинаковой частотой (8,3 и 8,3% соответственно). Распространенность генотипов *F7* 10976G/G и *F7* 10976G/A у пациенток обеих групп также была идентичной (табл. 12).

Таблица 12 – Генные и генотипические частоты в генах системы гемостаза у пациенток с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией и женщин без гипертензивных расстройств при беременности

Аллель и генотип	ХАГ + ПЭ			Контроль			p	OR (OR _{min} –OR _{max})
	n	N	%	n	N	%		
<i>F2</i> 20210G	83	86	96,5	107	110	97,3	1	0,777 (0,155–3,899)
<i>F2</i> 20210A	3	86	3,5	3	110	2,7	1	1,287 (0,257–6,462)
<i>F2</i> 20210G/G	40	43	93,0	52	55	94,5	1	0,771 (0,151–3,94)
<i>F2</i> 20210G/A	3	43	7,0	3	55	5,5	1	1,296 (0,254–6,621)
<i>F5</i> 1691G	85	86	98,8	110	110	100,0	0,439	0,258 (0,025–2,684)
<i>F5</i> 1691A	1	86	1,2	0	110	0,0	0,439	3,877 (0,373–40,349)
<i>F5</i> 1691G/G	42	43	97,7	55	55	100,0	0,439	0,255 (0,255–2,688)
<i>F5</i> 1691G/A	1	43	2,3	0	55	0,0	0,439	3,918 (0,372–41,258)
<i>F7</i> 10976 G	77	84	91,7	99	108	91,7	1	0,987 (0,964–1,01)
<i>F7</i> 10976A	7	84	8,3	9	108	8,3	1	1,014 (0,99–1,037)
<i>F7</i> 10976G/G	35	42	83,3	45	54	83,3	1	0,988 (0,968–1,009)
<i>F7</i> 10976G/A	7	42	16,7	9	54	16,7	1	1,012 (0,991–1,033)
<i>F13A1</i> 103G	67	86	77,9	73	110	66,4	0,082	1,766 (0,943–3,309)
<i>F13A1</i> 103T	19	86	22,1	37	110	33,6	0,082	0,566 (0,302–1,061)
<i>F13A1</i> 103G/G	26	43	60,5	22	55	40,0	0,066	2,255 (1,021–4,979)
<i>F13A1</i> 103G/T	15	43	37,9	29	55	52,7	0,102	0,489 (0,22–1,084)
<i>F13A1</i> 103T/T	2	43	4,7	4	55	7,3	0,692	0,689 (0,177–2,678)
<i>FGB</i> (-455)G	32	50	64,0	60	82	73,2	0,33	0,653 (0,309–1,383)
<i>FGB</i> (-455)A	18	50	36,0	22	82	26,8	0,33	1,531 (0,723–3,241)
<i>FGB</i> (-455)G/G	11	25	44,0	22	41	53,7	0,461	0,687 (0,262–1,805)
<i>FGB</i> (-455)G/A	10	25	40,0	16	41	39,0	1	1,047 (0,334–3,281)
<i>FGB</i> (-455)A/A	4	25	16,0	3	41	7,3	0,412	2,302 (0,529–10,021)
<i>PAI-1</i> (-675)5G	32	86	37,2 ^x	55	104	52,9	0,04	0,532 (0,3–0,944)

Окончание табл. 12

Аллель и генотип	ХАГ + ПЭ			Контроль			p	OR (OR _{min} –OR _{max})
	n	N	%	n	N	%		
<i>PAI-1</i> (-675)4G	54	86	62,8	49	104	47,1	0,04	1,88 (1,06–3,336)
<i>PAI-1</i> (-675)5G/5G	6	43	14,0	15	52	28,8	0,09	0,419 (0,158–1,115)
<i>PAI-1</i> (-675)5G/4G	20	43	46,5	25	52	48,1	1	0,941 (0,428–2,067)
<i>PAI-1</i> (-675)4G/4G	17	43	39,5	12	52	23,1	0,117	2,14 (0,906–5,056)
<i>ITGA2-a2</i> 807C	11	14	78,6	29	52	55,8	0,217	2,617 (0,775–8,837)
<i>ITGA2-a2</i> 807T	3	14	21,4	23	52	44,2	0,217	0,382 (0,113–1,29)
<i>ITGA2-a2</i> 807C/C	4	7	57,1	10	26	39,5	0,422	2,02 (0,428–9,547)
<i>ITGA2-a2</i> 807C/T	3	7	42,9	9	26	34,6	0,686	1,433 (0,249–8,259)
<i>ITGA2-a2</i> 807T/T	0	7	0,0	7	26	26,9	0,299	0,173 (0,019–1,597)
<i>ITGB3-b</i> 1565T	75	86	87,2	94	108	87,0	1	1,007 (0,672–1,509)
<i>ITGB3-b</i> 1565C	11	86	12,8	14	108	13,0	1	0,993 (0,663–1,487)
<i>ITGB3-b</i> 1565T/T	32	43	74,4	41	54	75,9	1	0,919 (0,35–2,412)
<i>ITGB3-b</i> 1565T/C	11	43	25,6	12	54	22,2	0,811	1,203 (0,471–3,073)
<i>ITGB3-b</i> 1565C/C	0	43	0,0	1	54	1,9	1	0,41 (0,058–2,877)

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе.

У женщин с неосложненным течением беременности аллель *F13A1* 103T выявлялся несколько чаще, чем у пациенток с ХАГ и преэклампсией (33,6 и 22,1% соответственно), однако разница не достигала уровня статистической значимости. Соответственно и частоты гетеро- и гомозиготного генотипов по аллелю 103T в гене фактора свертывания крови XIII у женщин основной группы несколько превалировали над аналогичными показателями у больных с ХАГ и ПЭ, но достоверных отличий показано не было (см. табл. 12).

В гене фибриногена аллель *FGB* (-455)A был отмечен у 36,0% пациенток с ХАГ и преэклампсией против 26,8% в контроле. Частота встречаемости геноти-

па *FGB* (-455)A/A в основной группе более чем в 2 раза превышала таковую в контрольной группе, однако разница не была статистически значимой (16,0 и 7,3% соответственно).

Распространенность аллеля *PAI-1* (-675)4G у пациенток с ХАГ и преэклампсией была достоверно выше, чем у женщин с неосложненным течением беременности (62,8 и 47,1%, $p = 0,04$, $OR = 1,88$ (1,06–3,336)). Характерно, что аллель (-675)4G в гене антагониста тканевого активатора плазминогена у женщин с преэклампсией был отмечен в генотипе с одинаковой частотой вне зависимости от того факта, развилось ли данное осложнение беременности на фоне ХАГ или вне данного неблагоприятного соматического фона у пациентки. В обеих группах (преэклампсия и ХАГ + преэклампсия) частота варианта *PAI-1* (-675)4G были идентичны и в обеих группах достоверно превышала аналогичный показатель в контрольной группе (см. табл. 12).

Гомозиготный генотип *PAI-1* (-675)4G/4G среди пациенток с ХАГ и преэклампсией был отмечен в два раза чаще, чем среди женщин контрольной группы (39,5 и 23,1% соответственно), однако разница не была статистически значимой. Гетерозиготный генотип по полиморфизму *PAI-1* 5G(-675)4G в основной и контрольной группах выявлялся в сходном числе случаев (см. табл. 12).

В гене тромбоцитарного рецептора к коллагену аллель 807T у женщин контрольной группы был отмечен с бóльшей частотой, чем у пациенток основной группы (44,2 и 21,4% соответственно), но уровня статистической значимости различие не достигало. Также не было выявлено достоверных различий в генотипических частотах по полиморфизму *ITGA2* C807T между женщинами обеих групп.

Анализ полиморфизма *ITGB3* T1565C показал, что генные и генотипические частоты в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена у пациенток с ХАГ и присоединившейся преэклампсией и женщин с неосложненным течением беременности были сходны (см. табл. 12).

Глава 5. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ТОНУС СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ, У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

5.1. Полиморфизм генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с неосложненным течением беременности

В настоящем исследовании аллель *ADD1* 1378Т у женщин с неосложненным течением беременности выявлялся с частотой 17,0%. Гомозиготное носительство полиморфизма *ADD1* 1378Т было отмечено у 8,5%, гетерозиготное – у 17,0% обследованных контрольной группы. Наши данные сопоставимы с результатами других авторов, согласно которым данный аллель гена аддуктина у европейцев встречается в 22,0% случаев [94].

В гене ангиотензиногена полиморфизм 704С у женщин контрольной группы в популяции Ивановской области был отмечен с частотой 50,9%. Половина обследованных имела гетерозиготный генотип по полиморфизму *AGT* T704С, одна четвертая часть – гомозиготный *AGT* 704СС (табл. 13). Согласно данным литературы этот аллель имеет широкое распространение у представителей разных рас: от 41,0% у европейцев до 87,0% у африканцев [200].

Полиморфизм 521Т в гене ангиотензиногена у пациенток контрольной группы встречался с частотой 12,7% случаев, причем гомозиготами по данному полиморфизму являлись лишь две пациентки из 55 (3,6%).

Анализ полиморфизма *AGTR1* A1166С у женщин с нормальной репродуктивной функцией в популяции Ивановской области показал, что частота встречаемости аллеля 1166С в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа составляет 23,1%; гомозиготное носительство данного аллеля выявлено у одной пациентки контрольной группы (2,6%), гетерозиготное – в 41,0% случаев (табл. 13). Согласно данным литературы распространенность варианта *AGTR1* 1166С у представителей европеоидных популяций составляет 27,0% [155].

Таблица 13 – Генные и генотипические частоты в генах, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с хронической артериальной гипертензией и женщин без гипертензивных расстройств при беременности

Аллель и генотип	ХАГ			Контроль			p	OR (OR _{min} –OR _{max})
	n	N	%	n	N	%		
<i>ADD1</i> 1378G	83	98	84,7	78	94	83,0	0,845	1,132 (0,533–2,408)
<i>ADD1</i> 1378T	15	98	15,3	16	94	17,0	0,845	0,883 (0,415–1,878)
<i>ADD1</i> 1378G/G	34	49	69,4	35	47	74,5	0,653	0,784 (0,331–1,858)
<i>ADD1</i> 1378G/T	15	49	30,6	8	47	17,0	0,153	2,088 (0,828–5,266)
<i>ADD1</i> 1378T/T	0	49	0,0	4	47	8,5	0,054	0,098 (0,011–0,869)
<i>AGT</i> 704 T	56	98	57,1	53	108	49,1	0,266	1,379 (0,801–2,375)
<i>AGT</i> 704 C	42	98	42,9	55	108	50,9	0,266	0,725 (0,421–1,249)
<i>AGT</i> 704 T/T	15	49	30,6	13	54	24,1	0,51	1,381 (0,591–3,230)
<i>AGT</i> 704 C/T	26	49	53,1	27	54	50,0	0,844	1,128 (0,528–2,408)
<i>AGT</i> 704 C/C	8	49	16,3	14	54	25,9	0,336	0,572 (0,228–1,438)
<i>AGT</i> 521 C	88	98	89,8	96	110	87,3	0,666	1,266 (0,561–2,859)
<i>AGT</i> 521 T	10	98	10,2	14	110	12,7	0,666	0,79 (0,350–1,783)
<i>AGT</i> 521 C/C	39	49	79,6	43	55	78,2	1	1,081 (0,453–2,577)
<i>AGT</i> 521 C/T	10	49	20,4	10	55	18,2	0,808	1,152 (0,439–3,02)
<i>AGT</i> 521 T/T	0	49	0,0	2	55	3,6	0,497	0,216 (0,023–2,005)
<i>AGTR1</i> 1166A	28	34	82,4	60	78	76,9	0,621	1,341 (0,549–3,273)
<i>AGTR1</i> 1166C	6	34	17,6	18	78	23,1	0,621	0,746 (0,306–1,821)
<i>AGTR1</i> 1166A/A	11	17	64,7	22	39	56,4	0,768	1,376 (0,468–4,046)
<i>AGTR1</i> 1166A/C	6	17	35,3	16	39	41,0	0,772	0,805 (0,281–2,307)
<i>AGTR1</i> 1166C/C	0	17	0,0	1	39	2,6	1	0,733 (0,294–1,826)
<i>AGTR2</i> 1675G	20	32	62,5	39	74	52,7	0,399	1,474 (0,652–3,332)
<i>AGTR2</i> 1675A	12	32	37,5	35	74	47,3	0,399	0,678 (0,300–1,534)
<i>AGTR2</i> 1675G/G	6	16	37,5	16	37	43,2	0,768	0,807 (0,274–2,378)

Окончание табл. 13

Аллель и генотип	ХАГ			Контроль			p	OR (OR _{min} –OR _{max})
	n	N	%	n	N	%		
<i>AGTR2</i> 1675 G/A	8	16	50,0	7	37	18,9	0,043	4,067 (1,234–13,399)
<i>AGTR2</i> 1675A/A	2	16	12,5	14	37	37,8	0,103	0,279 (0,072–1,083)
<i>CYP11B2</i> (-344) C	55	96	57,3	45	92	48,9	0,306	1,396 (0,791–2,465)
<i>CYP11B2</i> (-344) T	41	96	42,7	47	92	51,1	0,306	0,716 (0,406–1,264)
<i>CYP11B2</i> (-344) C/C	16	48	33,3	10	46	21,7	0,253	1,765 (0,727–4,282)
<i>CYP11B2</i> (-344) C/T	23	48	47,9	25	46	54,3	0,544	0,777 (0,352–1,717)
<i>CYP11B2</i> (-344) T/T	9	48	18,8	11	46	23,9	0,618	0,742 (0,286–1,929)
<i>GNB3</i> 825C	75	98	76,5	76	102	74,5	0,746	1,113 (0,592–2,092)
<i>GNB3</i> 825T	23	98	23,5	26	102	25,5	0,746	0,899 (0,478–1,689)
<i>GNB3</i> 825C/C	27	49	55,1	30	51	58,8	0,84	0,862 (0,396–1,874)
<i>GNB3</i> 825C/T	21	49	42,9	16	51	31,4	0,301	1,623 (0,731–3,606)
<i>GNB3</i> 825T/T	1	49	2,0	5	51	9,8	0,205	0,261 (0,052–1,307)
<i>NOS3</i> (-786) T	59	98	60,2	81	110	73,6	0,054	0,545 (0,306–0,971)
<i>NOS3</i> (-786)C	39	98	39,8	29	110	26,4	0,054	1,834 (1,030–3,265)
<i>NOS3</i> (-786)T/T	18	49	36,7	31	55	56,4	0,052	0,457 (0,212–0,984)
<i>NOS3</i> (-786)T/C	23	49	46,9	19	55	34,5	0,233	1,66 (0,767–3,594)
<i>NOS3</i> (-786)C/C	8	49	16,3	5	55	9,1	0,375	1,881 (0,619–5,715)
<i>NOS3</i> 894G	71	98	72,4	77	100	77,0	0,514	0,788 (0,419–1,484)
<i>NOS3</i> 894T	27	98	27,6	23	100	23,0	0,514	1,268 (0,674–2,387)
<i>NOS3</i> 894G/G	26	49	53,1	32	50	64,0	0,311	0,642 (0,292–1,409)
<i>NOS3</i> 894G/T	19	49	38,8	13	50	26,0	0,202	1,776 (0,776–4,066)
<i>NOS3</i> 894T/T	4	49	8,2	5	50	10,0	1	0,818 (0,237–2,820)

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе.

В гене рецептора ангиотензина II 2-го типа частота аллеля 1675A у женщин контрольной группы составила 47,3%, причем гомозиготное носительство данного варианта имело место у 37,8% обследованных (см. табл. 13). Данные литературы подтверждают факт широкой распространенности аллеля *AGTR2* 1675A в европейской популяции, согласно мнению некоторых авторов, частота встречаемости данного полиморфизма у европейцев достигает 56,0% [190].

Согласно результатам настоящего исследования в популяции Ивановской области у женщин с неосложненным течением беременности аллель *CYP11B2* (-344)T встречался с частотой 51,1%. Гомозиготы по данному полиморфизму были выявлены в 23,9%, гетерозиготы – в 54,3% случаев. По данным других авторов, вариант (-344)T в гене альдостеронсинтазы у лиц европеоидной расы встречается с частотой 45,0% [121].

Частота встречаемости аллеля *GNB3* 825T в настоящем исследовании у женщин контрольной группы составила 25,5%; гомозиготное носительство данного аллеля имело место у 9,8%, гетерозиготное – у 31,4% обследованных. Полученные нами данные согласуются с мнением других авторов, согласно которому частота встречаемости аллеля *GNB3* 825T в европейской популяции составляет 31,0% [122, 197].

Анализ полиморфизмов T(-786)C и G894T в гене синтазы оксида азота у женщин с неосложненным течением беременности показал, что частота встречаемости аллеля *eNOS* (-786)C составила 26,4%, аллеля *eNOS* 894T – 23,0%. Пять из 55 обследованных имели генотип *eNOS* (-786)C/C (9,1%), гетерозиготный генотип определялся у 34,5%. Гомозиготное носительство аллеля *eNOS* 894T имело место у 10,0% пациенток контрольной группы, гетерозиготное – у 26,0% (см. табл. 13). Наши данные согласуются с результатами исследований других авторов, согласно которым в европейских популяциях негативные аллели в гене синтазы оксида азота встречаются с частотой около 30,0% [134].

5.2. Полиморфизм генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с хронической артериальной гипертензией

Частота встречаемости аллеля *ADD1* 1378Т у пациенток с ХАГ и женщин с неосложненным течением беременности в популяции Ивановской области была сходной (15,3 и 17,0% соответственно). Гетерозиготное носительство полиморфизма *ADD1* 1378Т у пациенток основной группы в два раза превышало аналогичный показатель в контрольной группе (30,6 и 17,0% соответственно), однако разница не была статистически значимой. Гомозиготный генотип *ADD1* 1378Т/Т в основной группе не был выявлен ни в одном случае, в то время как в контрольной 8,5% обследованных являлись гомозиготами по данному полиморфизму ($p = 0,054$, $OR = 0,098$ (0,011 – 0,869)).

Полиморфизм 704С гена ангиотензиногена в популяции Ивановской области имел широкое распространение как среди пациенток с ХАГ, так и среди женщин с неосложненным течением беременности (42,9 и 50,9% соответственно). Генотипические частоты по полиморфизму *AGT* T704C были сопоставимы в обеих группах (см. табл. 13).

Значительно меньшее распространение в исследуемой популяции было показано для полиморфизма *AGT* 521Т (10,2 и 12,7% в основной и контрольной группах соответственно). Достоверных различий в частоте гетеро- и гомозиготного носительства негативного аллеля показано не было (см. табл. 13).

Частота встречаемости полиморфизма 1166С в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа у женщин основной и контрольной групп была сходной (17,6 и 23,1% соответственно). Гомозиготный генотип по негативному аллелю был выявлен лишь у одной женщины контрольной группы (2,6%), при отсутствии у пациенток основной (0,0%). Частота гетерозиготного носительства аллеля *AGTR1* 1166С в обеих группах была сопоставима (см. табл. 13).

Анализ полиморфизма *AGTR2* G1675A показал, что у женщин с ХАГ по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности достоверно

чаще имеет место гетерозиготное носительство негативного аллеля (50,0 и 18,9% соответственно, $p = 0,043$, $OR = 4,067$ (1,234–13,399)).

Полиморфизм *CYP11B2* (-344)Т в популяции Ивановской области был отмечен с высокой частотой как среди беременных с ХАГ (42,7%), так и среди женщин с неосложненным течением беременности (51,1%). Частота встречаемости гомозиготного генотипа *CYP11B2* (-344)Т/Т в основной группе (18,8%) достоверно не отличалась от аналогичного показателя в контрольной (23,9%). Гетерозиготный генотип по полиморфизму *CYP11B2* С(-344)Т был отмечен также в сходном проценте случаев в обеих группах (см. табл. 13).

Генные и генотипические частоты по полиморфизму *GNB3* С825Т достоверно не различались в основной и контрольной группах (см. табл. 13).

Анализ полиморфизма в гене синтазы оксида азота показал, что у пациенток с ХАГ значительно чаще, чем у женщин с неосложненным течением беременности в генотипе присутствует аллель (-786)С (39,8 и 26,4% соответственно, $p = 0,054$, $OR = 1,834$ (1,03–3,265)). Разница в частоте гомо- и гетерозиготного носительства негативного аллеля у пациенток с ХАГ не достигала статистически достоверных показателей по сравнению с контрольной группой (см. табл. 13), однако частота гомозиготного генотипа по аллелю «дикого» типа у женщин с неосложненным течением беременности значимо превышала таковую у пациенток с ХАГ (56,4 и 36,7% соответственно, $p = 0,052$, $OR = 0,457$ (0,212–0,984)).

Характер распределения генных и генотипических частот по полиморфизму *eNOS* G894Т в обеих группах был сходным (см. табл. 13).

5.3. Полиморфизм генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с преэклампсией

Частота встречаемости аллеля *ADD1* 1378Т в настоящем исследовании у пациенток с преэклампсией и женщин с неосложненным течением беременности была идентичной (16,8 и 17,0% соответственно). Генотипические частоты

по полиморфизму G1378T в гене аддуктина также были сходны у пациенток обеих групп (табл. 14).

Таблица 14 – Генные и генотипические частоты в генах, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с преэклампсией и женщин без гипертензивных осложнений при беременности

Аллель и генотип	ПЭ			Контроль			p	OR (OR _{min} –OR _{max})
	n	N	%	n	N	%		
<i>ADD1</i> 1378G	158	190	83,2	78	94	83,0	1	1,025 (0,285–3,69)
<i>ADD1</i> 1378T	32	190	16,8	16	94	17,0	1	0,976 (0,271–3,512)
<i>ADD1</i> 1378G/G	68	95	71,6	35	47	74,5	0,842	0,877 (0,432–1,781)
<i>ADD1</i> 1378G/T	22	95	23,2	8	47	17,0	0,514	1,423 (0,627–3,228)
<i>ADD1</i> 1378T/T	5	95	5,3	4	47	8,5	0,479	0,587 (0,146–2,37)
<i>AGT</i> 704 T	93	190	48,9	53	108	49,1	1	0,995 (0,613–1,614)
<i>AGT</i> 704 C	97	190	51,1	55	108	50,9	1	1,005 (0,62–1,63)
<i>AGT</i> 704 T/T	21	95	22,1	13	54	24,1	0,84	0,887 (0,378–2,081)
<i>AGT</i> 704 T/C	51	95	53,7	27	54	50,0	0,734	1,157 (0,597–2,243)
<i>AGT</i> 704 C/C	23	95	24,2	14	54	25,9	0,845	0,905 (0,392–2,09)
<i>AGT</i> 521 C	169	190	88,9	96	110	87,3	0,71	1,185 (0,553–2,54)
<i>AGT</i> 521 T	21	190	11,1	14	110	12,7	0,71	0,844 (0,394–1,81)
<i>AGT</i> 521 C/C	75	95	78,9	43	55	78,2	1	1,058 (0,387–2,898)
<i>AGT</i> 521 C/T	19	95	20,0	10	55	18,2	0,833	1,105 (0,539–2,263)
<i>AGT</i> 521 T/T	1	95	1,1	2	55	3,6	0,555	0,34 (0,049–2,371)
<i>AGTR1</i> 1166A	46	58	79,3	60	78	76,9	0,836	1,138 (0,532–2,434)
<i>AGTR1</i> 1166C	12	58	20,7	18	78	23,1	0,836	0,879 (0,411–1,881)
<i>AGTR1</i> 1166A/A	17	29	58,6	22	39	56,4	1	1,089 (0,436–2,721)
<i>AGTR1</i> 1166A/C	12	29	41,4	16	39	41,0	1	1,017 (0,323–3,207)
<i>AGTR1</i> 1166C/C	0	29	0,0	1	39	2,6	1	0,435 (0,067–2,845)
<i>AGTR2</i> 1675G	27	50	54,0	39	74	52,7	1	1,052 (0,524–2,109)
<i>AGTR2</i> 1675A	23	50	46,0	35	74	47,3	1	0,951 (0,474–1,907)

Окончание табл. 14

Аллель и генотип	ПЭ			Контроль			p	OR (OR _{min} –OR _{max})
	n	N	%	n	N	%		
<i>AGTR2</i> 1675G/G	9	25	36,0	16	37	43,2	0,608	0,75 (0,279–2,014)
<i>AGTR2</i> 1675G/A	9	25	36,0	7	37	18,9	0,151	2,341 (0,775–7,076)
<i>AGTR2</i> 1675A/A	7	25	28,0	14	37	37,8	0,585	0,657 (0,236–1,832)
<i>CYP11B2</i> (-344)C	84	188	44,7	45	92	48,9	0,525	0,844 (0,513–1,388)
<i>CYP11B2</i> (-344)T	104	188	55,3	47	92	51,1	0,525	1,185 (0,72–1,948)
<i>CYP11B2</i> (-344)C/C	19	94	20,2	10	46	21,7	0,828	0,898 (0,327–2,463)
<i>CYP11B2</i> (-344)C/T	46	94	48,9	25	46	54,3	0,592	0,808 (0,404–1,617)
<i>CYP11B2</i> (-344)T/T	29	94	30,9	11	46	23,9	0,432	1,39 (0,652–2,963)
<i>GNB3</i> 825C	130	190	68,4	76	102	74,5	0,286	0,747 (0,442–1,263)
<i>GNB3</i> 825T	60	190	31,6	26	102	25,5	0,286	1,338 (0,792–2,262)
<i>GNB3</i> 825C/C	45	95	47,4	30	51	58,8	0,225	0,635 (0,324–1,246)
<i>GNB3</i> 825C/T	40	95	42,1	16	51	31,4	0,217	1,57 (0,783–3,147)
<i>GNB3</i> 825T/T	10	95	10,5	5	51	9,8	1	1,038 (0,607–1,777)
<i>NOS3</i> (-786)T	113	190	59,5	81	110	73,6	0,017	0,53 (0,321–0,877)
<i>NOS3</i> (-786)C	77	190	40,5	29	110	26,4	0,017	1,886 (1,141–3,12)
<i>NOS3</i> (-786)T/T	30	95	31,6	31	55	56,4	0,003	0,362 (0,186–0,707)
<i>NOS3</i> (-786)T/C	53	95	55,8	19	55	34,5	0,017	2,356 (1,206–4,602)
<i>NOS3</i> (-786)C/C	12	95	12,6	5	55	9,1	0,601	1,375 (0,534–3,539)
<i>NOS3</i> 894G	130	190	68,4	77	100	77,0	0,135	0,654 (0,381–1,124)
<i>NOS3</i> 894 T	60	190	31,6	23	100	23,0	0,135	1,529 (0,89–2,628)
<i>NOS3</i> 894 G/G	45	95	47,4	32	50	64,0	0,08	0,513 (0,258–1,019)
<i>NOS3</i> 894 G/T	40	95	42,1	13	50	26,0	0,07	2,027 (0,983–4,179)
<i>NOS3</i> 894 T/T	10	95	10,5	5	50	10,0	1	1,016 (0,743–1,39)

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе.

Высокий уровень сходства был показан для генных и генотипических частот по полиморфизмам T704C и C521T в гене ангиотензиногена в обоих контин-

гентах обследованных (см. табл. 14). Причем аллель *AGT* 704С имел значительно бóльшую распространенность по сравнению с аллелем *AGT* 521Т у женщин как с осложненным, так и неосложненным течением беременности (см. табл. 14).

Аллель *AGTR1* A1166С был выявлен в 20,7 и 23,1% случаев в основной и контрольной группах соответственно. Во всех случаях за единственным исключением в контрольной группе имело место гетерозиготное носительство данного полиморфизма (41,4 и 41,0% в основной и контрольной группах соответственно).

Частота встречаемости аллелей 1675G и 1675A в гене рецептора ангиотензина II 2-го типа у женщин обеих групп распределились практически поровну (см. табл. 14). Гетерозиготный генотип *AGTR2* 1675G/A в основной группе встречался в два раза чаще, чем в контрольной (36,0 и 18,9% соответственно), но разница не достигала уровня статистической значимости.

Для полиморфизма (-344)Т в гене альдостеронсинтазы была отмечена высокая частота встречаемости у женщин Ивановской области как с осложненным, так и неосложненным течением беременности (55,3 и 51,1% соответственно). Гомозиготное носительство данного аллеля у пациенток основной группы несколько превалировало по сравнению с таковым в контрольной, но не было статистически значимым (30,9 и 23,9% соответственно).

Распространенность аллеля *GNB3* 825Т, а также гомо- и гетерозиготного носительства данного варианта в настоящем исследовании у женщин обеих групп была сходной (см. табл. 14). Генотип *GNB3* 825Т/Т имели порядка 10,0% обследованных в обеих группах вне зависимости от характера течения беременности (см. табл. 14).

Частота встречаемости аллеля *eNOS* (-786)С у пациенток с преэклампсией достоверно превышала таковую у женщин с неосложненным течением беременности (40,5 и 26,4% соответственно, $p = 0,017$, $OR = 1,886$ (1,141–3,12)). В то время как в контрольной группе более половины обследованных являлись гомозиготами по аллелю «дикого» типа (56,4%), среди пациенток с преэклампсией подобный генотип был выявлен лишь у 31,6% обследованных ($p = 0,003$, $OR = 0,362$ (0,186–0,707)). Частота гетерозиготного носительства данного негативного аллеля

в гене синтазы оксида азота составляла 55,8 и 34,5% соответственно у пациенток обеих групп ($p = 0,017$, $OR = 2,356$ (1,206–4,602)).

Анализ полиморфизма G894T в гене синтазы оксида азота показал, что частота встречаемости полиморфного варианта 894T в основной группе несколько превышал таковую в контрольной (31,6 и 23,0% соответственно), однако разница не является статистически значимой. Гомозиготный генотип *eNOS* 894T/T в обеих группах отмечался с одинаковой частотой (10,5 и 10,0% в основной и контрольной группах соответственно). Гетерозиготами по полиморфизму *eNOS* G894T являлись 42,1% пациенток с преэклампсией и 26,0% женщин контрольной группы ($p = 0,07$). Частота гомозиготного генотипа по аллелю «дикого» типа среди женщин контрольной группы превышала таковую у пациенток с преэклампсией (64,0 и 47,4% соответственно), но разница не достигала уровня статистической значимости.

5.4. Полиморфизм генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией

Частота встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму G1378T в гене аддуктина у пациенток с ХАГ, беременность которых осложнилась развитием преэклампсии, и женщин с неосложненным течением беременности в популяции Ивановской области была сходной (табл. 15).

В гене ангиотензиногена генные и генотипические частоты по полиморфизмам T704C и C521T у пациенток обеих групп достоверно не различались (табл. 15). Аллель 704C имел более широкое распространение по сравнению с аллелем 521T; частота его встречаемости у женщин с ХАГ и преэклампсией несколько превалировала над показателем в контрольной группе, в то время как для полиморфизма 521T была показана идентичная распространенность у пациенток обеих групп (табл. 15).

Таблица 15 – Генные и генотипические частоты в генах, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с ХАГ и присоединившейся преэклампсией и женщин без гипертензивных осложнений беременности

Аллель и генотип	Преэклампсия + ХАГ			Контроль			p	OR (OR _{min} –OR _{max})
	n	N	%	n	N	%		
<i>ADD1</i> 1378G	73	86	84,9	78	94	83,0	0,84	1,144 (0,535–2,45)
<i>ADD1</i> 1378T	13	86	15,1	16	94	17,0	0,84	0,874 (0,408–1,871)
<i>ADD1</i> 1378G/G	30	43	69,8	35	47	74,5	0,645	0,796 (0,323–1,96)
<i>ADD1</i> 1378G/T	13	43	30,2	8	47	17,0	0,212	2,057 (0,792–5,345)
<i>ADD1</i> 1378T/T	0	43	0,0	4	47	8,5	0,118	0,111 (0,012–1,003)
<i>AGT</i> 704T	34	86	39,5	53	108	49,1	0,194	0,682 (0,387–1,200)
<i>AGT</i> 704C	52	86	60,5	55	108	50,9	0,194	1,467 (0,833–2,583)
<i>AGT</i> 704T/T	6	43	14,0	13	54	24,1	0,304	0,533 (0,198–1,433)
<i>AGT</i> 704C/T	22	43	51,2	27	54	50,0	1	1,047 (0,478–2,29)
<i>AGT</i> 704C/C	15	43	34,9	14	54	25,9	0,378	1,519 (0,645–3,575)
<i>AGT</i> 521 C	74	86	86,0	96	110	87,3	0,834	0,896 (0,379–2,118)
<i>AGT</i> 521T	12	86	14,0	14	110	12,7	0,834	1,117 (0,472–2,641)
<i>AGT</i> 521C/C	31	43	72,1	43	55	78,2	0,637	0,724 (0,292–1,798)
<i>AGT</i> 521C/T	12	43	27,9	10	55	18,2	0,33	1,72 (0,680–4,349)
<i>AGT</i> 521T/T	0	43	0,0	2	55	3,6	0,502	0,246 (0,028–2,167)
<i>AGTR1</i> 1166A	17	20	85,0	60	78	76,9	0,551	1,529 (0,530–4,411)
<i>AGTR1</i> 1166C	3	20	15,0	18	78	23,1	0,551	0,654 (0,227–1,887)
<i>AGTR1</i> 1166A/A	7	10	70,0	22	39	56,4	0,496	1,667 (0,462–6,016)
<i>AGTR1</i> 1166A/C	3	10	30,0	16	39	41,0	0,72	0,665 (0,190–2,330)
<i>AGTR1</i> 1166C/C	0	10	0,0	1	39	2,6	1	1,222 (0,567–2,636)
<i>AGTR2</i> 1675G	18	26	69,2	39	74	52,7	0,171	1,956 (0,797–4,802)
<i>AGTR2</i> 1675A	8	26	30,8	35	74	47,3	0,171	0,511 (0,208–1,255)
<i>AGTR2</i> 1675G/G	7	13	53,8	16	37	43,2	0,537	1,503 (0,448–5,049)
<i>AGTR2</i> 1675 G/A	4	13	30,8	7	37	18,9	0,445	1,926 (0,453–8,198)

Окончание табл. 15

Аллель и генотип	Преэклампсия + ХАГ			Контроль			p	OR (OR _{min} –OR _{max})
	n	N	%	n	N	%		
<i>AGTR2</i> 1675A/A	2	13	15,4	14	37	37,8	0,179	0,352 (0,090–1,386)
<i>CYP11B2</i> (-344)C	32	84	38,1	45	92	48,9	0,172	0,646 (0,357–1,168)
<i>CYP11B2</i> (-344)T	52	84	61,9	47	92	51,1	0,172	1,547 (0,856–2,797)
<i>CYP11B2</i> (-344)C/C	5	42	11,9	10	46	21,7	0,265	0,51 (0,174–1,498)
<i>CYP11B2</i> (-344)C/T	22	42	52,4	25	46	54,3	1	0,925 (0,407–2,107)
<i>CYP11B2</i> (-344)T/T	15	42	35,7	11	46	23,9	0,25	1,74 (0,710–4,261)
<i>GNB3</i> 825C	58	84	69,0	76	102	74,5	0,417	0,765 (0,405–1,445)
<i>GNB3</i> 825T	26	84	31,0	26	102	25,5	0,417	1,308 (0,692–2,471)
<i>GNB3</i> 825C/C	22	42	52,4	30	51	58,8	0,675	0,774 (0,345–1,735)
<i>GNB3</i> 825C/T	14	42	33,3	16	51	31,4	1	1,095 (0,454–2,640)
<i>GNB3</i> 825T/T	6	42	14,3	5	51	9,8	0,536	1,506 (0,452–5,020)
<i>NOS3</i> (-786) T	50	86	58,1	81	110	73,6	0,032	0,501 (0,277–0,906)
<i>NOS3</i> (-786)C	36	86	41,9	29	110	26,4	0,032	1,997 (1,104–3,612)
<i>NOS3</i> (-786)T/T	11	43	25,6	31	55	56,4	0,004	0,275 (0,120–0,630)
<i>NOS3</i> (-786)T/C	28	43	65,1	19	55	34,5	0,004	3,442 (1,537–7,705)
<i>NOS3</i> (-786)C/C	4	43	9,3	5	55	9,1	1	1,046 (0,090–12,154)
<i>NOS3</i> 894G	55	86	64,0	77	100	77,0	0,054	0,534 (0,285–1,002)
<i>NOS3</i> 894T	31	86	36,0	23	100	23,0	0,054	1,872 (0,998–3,510)
<i>NOS3</i> 894G/G	17	43	39,5	32	50	64,0	0,023	0,376 (0,167–0,848)
<i>NOS3</i> 894G/T	21	43	48,8	13	50	26,0	0,031	2,654 (1,147–6,143)
<i>NOS3</i> 894T/T	5	43	11,6	5	50	10,0	1	1,182 (0,323–4,319)

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе.

Частота встречаемости негативных полиморфных вариантов в генах рецепторов ангиотензина II 1-го и 2-го типов у женщин с неосложненным течением беременности несколько превышала таковые в группе пациенток с ХАГ и присо-

единившейся преэклампсией, но разница не достигала уровня статистической значимости (см. табл. 15). Достоверных различий в распределении генотипических частот по указанным полиморфизмам между пациентками обеих групп также не было показано (см. табл. 15).

Генная частота варианта (-344)Т гена альдостеронсинтазы, а также гомозиготное носительство данного аллеля у женщин с ХАГ и преэклампсией были несколько большими, чем у женщин контрольной группы, но достоверных различий в данных показателях между группами выявлено не было. Гетерозиготный генотип *CYP11B2* (-344)С/Т у пациенток обеих групп определялся с одинаковой частотой (см. табл. 15).

Анализ полиморфизма С825Т в гене гуанин-связывающего белка показал незначительное увеличение частоты встречаемости негативного аллеля *GNB3* 825Т, а также частоты гомозиготного генотипа по данному варианту у женщин с осложненным течением беременности по сравнению с контрольной группой (см. табл. 15).

Была установлена достоверно большая частота аллеля *eNOS* (-786)С у пациенток с ХАГ и преэклампсией по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности (41,9 и 26,4% соответственно, $p = 0,032$, OR = 1,997 (1,104–3,612)). Частота гомозиготного носительства данного аллеля у беременных обеих групп была идентичной (см. табл. 15), частота гетерозиготного генотипа по полиморфизму *eNOS* Т(-786)С у женщин с ХАГ и преэклампсией достоверно превышала таковую у пациенток контрольной группы (65,1 и 34,5% соответственно, $p = 0,004$, OR = 3,442 (1,537–7,705)).

Полиморфный вариант *eNOS* 894Т в основной и контрольной группах был отмечен с частотой 36,0 и 23,0% соответственно ($p = 0,054$, OR = 1,872 (0,998–3,51)). Женщины с осложненным течением беременности достоверно реже, чем пациентки контрольной группы, являлись гомозиготами по аллелю «дикого» типа *eNOS* 894G (39,5 и 64,0% соответственно, $p = 0,023$, OR = 0,376 (0,167–0,848)). Частота выявления гетерозиготного генотипа по полиморфизму *eNOS* G894Т в основной группе достоверно превышала таковую в контрольной (48,8 и 26,0%, $p = 0,031$, OR = 2,654 (1,147–6,143)). Гомозиготы по аллелю *eNOS* 894Т в обеих группах выявлялись в небольшом и сходном числе случаев (см. табл. 15).

Глава 6. АНАЛИЗ СОЧЕТАННОГО ПРИСУТСТВИЯ В ГЕНОТИПЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ТОНУС СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ, У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

6.1. Сравнительный анализ сочетанного присутствия в генотипе полиморфизмов генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у пациенток с гипертензивными осложнениями беременности и женщин контрольной группы

И АГ, и преэклампсия являются полифакторной патологией, в развитии которой значение имеет не только наличие в генотипе больного определенных негативных полиморфизмов, но и сочетанное присутствие неблагоприятных аллельных вариантов. Полигенный характер наследования негативного генетического фона предрасположенности к АГ и преэклампсии предполагает суммирование подпорогового действия отдельных полиморфизмов с усилением неблагоприятного фенотипического проявления. С учетом вышесказанного был проведен анализ сочетанного присутствия аллелей и генотипов по изученным локусам у пациенток с гипертензивными осложнениями беременности.

Анализ полиморфизма генов системы гемостаза и генов «сосудистой стенки» у пациенток с ХАГ показал, что в этой группе достоверно чаще по сравнению с контрольной группой отмечается лейденская мутация и гетерозиготное носительство негативного аллеля в гене рецептора ангиотензина II 2-го типа (табл. 16). В генах антагониста тканевого активатора плазминогена и эндотелиальной синтазы оксида азота неблагоприятные полиморфизмы у пациенток с ХАГ встречаются чаще, чем у женщин контрольной группы, однако разница не достигала уровня статистической значимости.

Анализ сочетанного присутствия в генотипе негативных полиморфизмов установил, что у пациенток, страдающих ХАГ, с высокой степенью достоверности по сравнению с контрольной группой в генотипе чаще наблюдается одновременное присутствие аллеля *PAII* (-675)4G, аллеля *NOS3* (-786)C и гетерозиготного генотипа в гене рецептора ангиотензина II 2-го типа (31,3 и 5,6% соответственно, $p = 0,012$, $OR = 6,6$ (1,508–28,884)). Таким образом, те аллели, частота которых у пациенток с ХАГ превышала таковые в контрольной группе, но не достигала уровня статистической значимости, при анализе их совместного присутствия в генотипе продемонстрировала достоверное увеличение распространенности по сравнению с контролем (табл. 16).

Данный факт подтверждает аддитивную модель при полигенном наследовании фона предрасположенности к развитию полифакторной патологии, который формируется в результате суммирования негативных эффектов отдельно взятых полиморфных вариантов разных групп генов. В данном случае имеет место сочетание негативных аллелей генов, регулирующих тонус сосудистой стенки (*AGTR2* и *NOS3*), и генов системы гемостаза (*PAII*). Присутствие низкофункционального аллеля *AGTR2* 1675A, который определяет снижение количества и функциональной активности рецепторов 2-го типа для ангиотензина [142], аллеля *NOS3* (-786)C, способствующего уменьшению содержания в крови оксида азота [90, 201], в сочетании с аллелем *PAII* (-675)4G, определяющим снижение фибринолитической активности крови [45], способствует увеличению риска развития АГ. Выявленное сочетание полиморфных вариантов может быть отнесено к наследственным факторам повышенного риска развития ХАГ.

У пациенток с нормальным исходным АД и преэклампсией по сравнению с женщинами контрольной группы была выявлена достоверно более высокая частота встречаемости аллелей в генах антагониста тканевого активатора плазминогена и эндотелиальной синтазы оксида азота (полиморфизм (-786)C). Указанные полиморфизмы отнесены к наследственным факторам развития преэклампсии. Полиморфизм *NOS3* 894T у женщин с ПЭ в генотипе присутствовал чаще, чем у женщин контрольной группы, однако разница не достигала уровня статистической значимости (табл. 16).

Анализ сочетанного присутствия в генотипе негативных полиморфизмов показал, что у женщин с преэклампсией чаще, чем у женщин контрольной группы, выявляется комбинация аллелей *PAII* (-675)4G; *NOS3* (-786)C и *NOS3* 894T (37,9 и 10,2% соответственно, OR = 4,96 (2,02–12,21)). Причем разница в распространенности данной комбинации полиморфизмов между пациентками обеих групп достигает высочайшей степени достоверности. Таким образом, к наследственным факторам повышенного риска развития преэклампсии относится не только присутствие аллелей *PAII* (-675)4G и *NOS3* (-786)C по отдельности, но и комбинация *PAII* (-675)4G и двух негативных полиморфизмов в гене синтазы оксида азота. Как известно, варианты *eNOS* 894T и *eNOS* (-786)C определяют пониженную активность NO-синтазы и, как следствие, падение уровня оксида азота, что вносит свой вклад в генез эндотелиальной дисфункции, являющейся, по мнению большинства авторов, ключевым звеном в генезе преэклампсии [9]. Присутствие в гене одновременно двух низкофункциональных полиморфизмов, вероятно, в силу синегрического действия усиливает неблагоприятный фенотипический эффект.

У пациенток с преэклампсией, развившейся на фоне ХАГ, частота встречаемости негативных аллелей в генах антагониста тканевого активатора плазминогена и эндотелиальной синтазы оксида азота была сходна с частотой, выявленной у больных с «чистой» формой преэклампсии, и достоверно превышала таковую в контрольной группе (для *PAII* (-675)4G и *eNOS* (-786)C). Частота полиморфизма *eNOS* 894T у женщин с ХАГ и преэклампсией значимо превышала данный показатель в контроле, но разница не достигала уровня статистической значимости ($p = 0,054$). Однако частота одновременного присутствия в генотипе аллелей *PAII* (-675)4G, *eNOS* 894T и *eNOS* (-786)C с высокой степенью достоверности превышала таковую у женщин контрольной группы (44,2 и 10,2% соответственно, $p < 0,001$, OR = 6,44 (2,403–17,256)). Достоверно чаще по сравнению с контролем у женщин данной группы определяется сочетанное присутствие гомозиготного генотипа *PAII* (-675)4G/4G и двух низкофункциональных аллелей в гене эндотелиальной синтазы оксида азота (табл. 16).

Таблица 16 – Сравнительный анализ генных, генотипических частот и их сочетаний при гипертензивных осложнениях беременности

№ п/п	Аллель и генотип	Контроль		ХАГ		ПЭ		ХАГ + ПЭ		ПЭ и ХАГ + ПЭ	
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
1.	<i>F5 1691A</i>	0	110	4 (4,1)*	98	–	–	–	–	–	–
2.	<i>PAII 4G</i>	49 (47,1)	104	58 (59,2)	98	121 (63,7)***	190	54 (62,8)*	86	175 (63,4)***	276
3.	<i>PAII 4G/4G</i>	12 (23,1)	52	16 (32,7)	49	40 (42,1)*	95	17 (39,5)	43	57(41,3)**	138
4.	<i>AGTR2 1675 G/A</i>	7 (18,9)	37	8 (50,0)*	16	9 (36,0)	25	4 (30,8)	13	–	
5.	<i>NOS3 (-786)C</i>	29 (26,4)	110	39 (39,8)	98	77 (40,5)**	190	36 (41,9)*	86	113 (40,9)***	276
6.	<i>NOS3 (-786) T/C</i>	19 (34,5)	55	23 (46,9)	49	53 (55,8)**	95	28 (65,1)***	43	81 (58,7)***	138
7.	<i>NOS3 (-786)T/T</i>	31 (56,4)	55	18 (36,7)*	49	30 (31,6)***	95	11 (25,6)***	43	41 (29,7)****	138
8.	<i>NOS3 894T</i>	23 (23,0)	100	27 (27,6)	98	60 (31,6)	190	31 (36,0)	86	91 (33,0)	276
9.	<i>NOS3 894G/T</i>	13 (26,0)	50	19 (38,8)	49	40 (42,1)	95	21 (48,8)*	43	61 (44,2)*	138
10.	<i>PAII 4G</i> <i>AGTR2 1675 G/A</i> <i>NOS3 (-786)C</i>	2 (5,6)	36	5 (31,3)** OR = 6,6 (1,508–28,884)	16	–	–	–	–	–	–
11.	<i>PAII 4G</i> <i>NOS3 (-786)C</i> <i>NOS3 894T</i>	5 (10,2)	49	–	–	36 (37,9)**** OR = 4,96 (2,018–12,209)	95	19 (44,2)**** OR = 6,44 (2,403–17,256)	43	55 (39,9)**** OR = 5,38 (2,268–12,75)	138

Окончание табл. 16

№ п/п	Аллель и генотип	Контроль		ХАГ		ПЭ		ХАГ + ПЭ		ПЭ и ХАГ + ПЭ	
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
12.	<i>PAI1</i> 4G/4G <i>NOS3</i> (-786)C <i>NOS3</i> 894T	2 (4,1)	49	–	–	–	–	9 (20,9)** OR = 5,23 (1,419–19,295)	43	24 (17,4)* OR = 4,1 (1,239–13,342)	138
13.	<i>PAI1</i> 4G <i>NOS3</i> (-786)C <i>NOS3</i> 894G/T	4 (8,2)	49	–	–	28 (29,5)*** OR = 4,27 (1,609–11,331)	95	16 (37,2)**** OR = 6,07 (2,126–17,311)	43	44 (31,9)**** OR = 4,76 (1,866–12,148)	138

Примечание: N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе. Различия с контрольной группой статистически значимы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.

Таким образом, молекулярно-генетическим предиктором повышенного риска формирования ХАГ и эндотелиальной синтазы оксида азота (полиморфизм *eNOS* (-786)C).

Молекулярно-генетическим маркером повышенного риска развития преэклампсии вне зависимости от соматического фона, на котором наступает и протекает беременность (наличие или отсутствие ХАГ), является одновременное присутствие в генотипе женщины аллеля *PAII* (-675)4G и двух низкофункциональных полиморфизмов в гене эндотелиальной синтазы оксида азота.

6.2. Сравнительный анализ сочетанного присутствия в генотипе полиморфизмов генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у пациенток с хронической артериальной гипертензией и женщин с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией

Сравнительный анализ особенностей полиморфизма изученных групп генов у женщин, беременность которых протекала на фоне ХАГ, но не была осложнена развитием преэклампсии, и у пациенток, у которых ХАГ при беременности осложнилась присоединившейся преэклампсией, показал, что генотипы этих контингентов больных значительно отличаются друг от друга.

У пациенток с ХАГ и преэклампсией достоверно чаще, чем у больных ХАГ, в генотипе присутствовали негативные аллели в генах ангиотензиногена (*AGT* 704C), альдостеронсинтазы (*CYP11B2* (-344)T) и гуанин-связывающего белка (*GNB3* 825T) (табл. 17). Гомозиготный генотип *AGT* 704 C/C среди пациенток с ХАГ и с ХАГ и преэклампсией имели соответственно 16,3 и 34,9% ($p = 0,04$, OR = 2,655 (1,044–6,752)). Также среди больных с с ХАГ и преэклампсией достоверно чаще, чем среди пациенток с ХАГ, определялись гомозиготы по

негативному аллелю в гене гуанин-связывающего белка (табл. 17). Сочетанное присутствие неблагоприятных полиморфизмов в генах ангиотензиногена и альдостеронсинтазы с гомозиготным генотипом *GNB3* 825Т/Т определялось у 14,6% обследованных с ХАГ и преэклампсией при отсутствии подобного сочетания у больных ХАГ (табл. 17). Также у женщин с ХАГ и преэклампсией достоверно чаще, чем у пациенток с ХАГ, имело место сочетанное присутствие в генотипе негативных аллелей в генах альдостеронсинтазы и гуанин-связывающего белка в гомозиготном состоянии и полиморфизма *AGT* 704С (9,8 и 0,0%, $p = 0,041$, OR = 11,64 (1,326–102,205)).

Таблица 17 – Сравнительный анализ генных, генотипических частот и их сочетаний у женщин с хронической артериальной гипертензией и женщин с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией

№ п/п	Аллель и генотип	ХАГ		ХАГ+ПЭ		p	OR	OR min–max
		n (%)	N	n (%)	N			
1.	<i>AGT</i> 704С	42 (42,9)	98	52 (60,5)	86	0,017	2,02	1,13–3,61
2.	<i>CYP11B2</i> (-344)Т	41 (42,7)	96	52 (61,9)	84	0,01	2,16	1,20–3,89
3.	<i>GNB3</i> 825Т/Т	1 (2,0)	49	6 (14,3)	42	0,029	5,76	1,19–27,68
4.	<i>AGT</i> 704С <i>CYP11B2</i> (-344)Т <i>GNB3</i> 825Т/Т	0 (0)	48	6 (14,6)	41	0,006	17,76	2,28–138,60

Нами был разработан способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с ХАГ, у которых в первом триместре беременности осуществляли забор венозной крови, выделение геномной ДНК, проведение ПЦР синтеза ДНК и исследование полиморфизма генов альдостеронсинтазы *CYP11B2* С(-344)Т и ангиотензиногена *AGT* Т704С, оценивали уровень среднего АД при первой явке в женскую консультацию до 12 недель беременности, учитывали факт наличия или отсутствия регулярной антигипертензивной терапии до наступления беременности, затем рассчитывали дискриминантную функцию (Y) по формуле:

$$Y = 0,21 \times \Phi_1 + 0,18 \times \Phi_2 + 0,31 \times \Phi_3 + 0,29 \times \Phi_4, \quad (5)$$

где Φ_1 – присутствие в генотипе женщины аллеля *AGT* 704C: да – 1 балл, нет – 0 баллов;

Φ_2 – присутствие в генотипе женщины аллеля *CYP11B2* (-344)T: да – 1 балл, нет – 0 баллов;

Φ_3 – среднее АД при первой явке в женскую консультацию до 12 недель беременности выше 95 мм рт. ст.: да – 1 балл, нет – 0 баллов;

Φ_4 – регулярная антигипертензивная терапия до наступления беременности: отсутствие – 1 балл, наличие – 0 баллов.

При значении Y , равном 0,68 или более, прогнозировали повышенный риск развития преэклампсии (рис.).

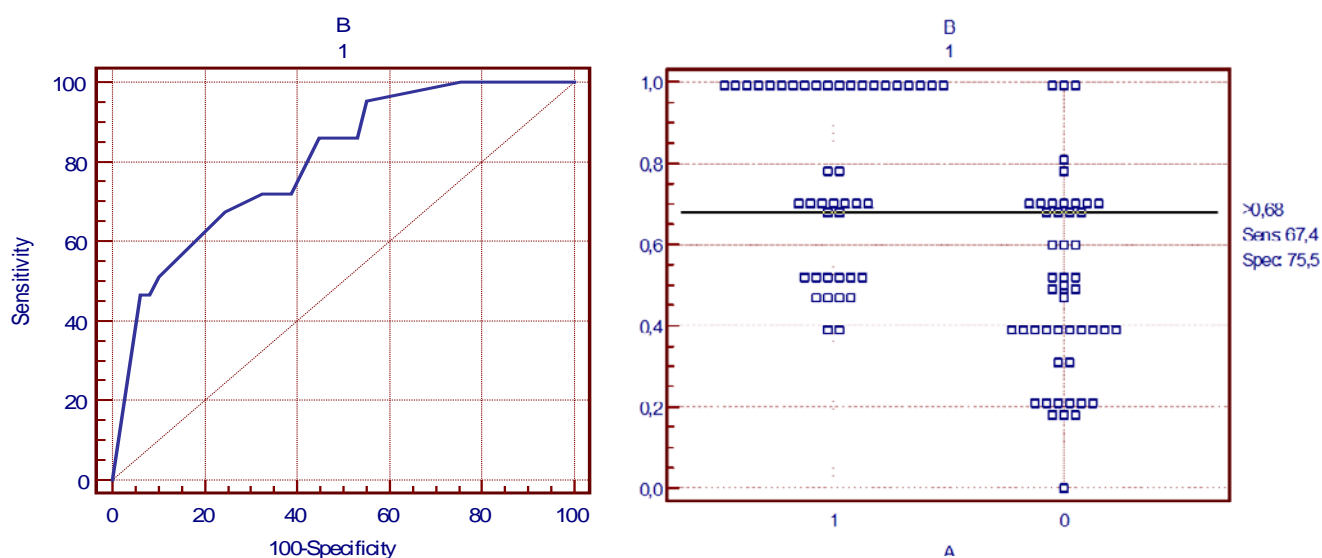


Рисунок – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя риска развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гипертензивные расстройства при беременности остаются актуальной проблемой в современном акушерстве, поскольку являются одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [48, 69].

Настоящее исследование посвящено изучению медико-социальных и генетических факторов риска развития различных форм гипертензивных расстройств при беременности. Было проведено клиническое и молекулярно-генетическое обследование 242 женщин в сроке беременности 20–36 недель, в том числе 187 пациенток с гипертензивными расстройствами (основная группа) и 55 женщин с неосложненным течением беременности (контрольная группа). В зависимости от генеза АГ основная группа была разделена на подгруппы: 1-ю подгруппу составили 49 беременных с существовавшей ранее АГ; 2-ю – 95 женщин с преэклампсией и 3-ю – 43 пациентки с ХАГ с присоединившейся преэклампсией. Все обследованные были уроженками Ивановской области и русскими по национальной принадлежности.

Возраст обследованных колебался от 17 до 42 лет. Средний возраст беременных всех групп достоверно не различался ($p > 0,05$ во всех случаях). Показано, что пациентки с гипертензивными расстройствами при беременности достоверно чаще женщин контрольной группы имели среднее образование, состояли в зарегистрированном браке. По профессиональной принадлежности женщины с ХАГ и преэклампсией достоверно чаще женщин контрольной группы были рабочими, безработных в данных подгруппах также было больше.

Анализ экстрагенитальной патологии у обследованных подтвердил мнение о том, что соматический статус женщины оказывает значимое влияние на течение беременности. Исходным условием формирования контингентов наблюдения было наличие ХАГ у женщин 1-й и 3-й подгрупп. Было показано, что у беременных обеих подгрупп преимущественно имеет место ГБ I стадии и 1-я степень АГ. У пациенток этих подгрупп была отмечена статистически значимая по сравнению

с контролем отягощенность родословной указаниями на наличие сердечно-сосудистых заболеваний у родственников I–II степеней родства, что подтверждает наследование «генов предрасположенности» у членов одной семьи к развитию идентичной патологии [9]. Пациентки 2-й подгруппы, до беременности не страдавшие АГ, тем не менее достоверно чаще женщин контрольной группы имели экстрагенитальную патологию; соматически здоровыми среди них были только 18,9% обследованных, в то время как в контрольной группе 46,2% женщин не имели соматических заболеваний.

У всех пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности ИМТ достоверно превышал таковой у женщин с неосложненным ее течением. Данное положение является вполне логичным, поскольку одним из патогенетических механизмов развития АГ является наличие у больных метаболического синдрома, характеризующегося избыточной массой тела. Наибольшая частота встречаемости ожирения имела место у больных с ХАГ 1-й и 3-й подгрупп (81,6 и 70,9% соответственно), однако статистически значимой разницы между этими подгруппами не определялось. Пациентки 2-й подгруппы по сравнению с женщинами контроля также чаще имели избыточную массу тела (OR = 5,74 (1,72–19,14)).

У пациенток 2-й и 3-й подгрупп основной группы наблюдалось увеличение распространенности заболеваний мочевыделительной системы по сравнению с контролем, и в 3-й – по сравнению со 2-й, что повышало риск развития преэклампсии в 3,3 раза, а ее присоединения к ХАГ – в 4,97 раза.

Варикозная болезнь нижних конечностей достоверно чаще отмечена у больных с ХАГ и присоединившейся преэклампсией по сравнению с контролем, 1-й и 2-й подгруппами (OR = 4,97 (2,00–12,34)).

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал достоверное увеличение акушерско-гинекологической патологии у пациенток с гипертензивными осложнениями беременности по сравнению с контролем. Достоверно чаще, чем в контроле, у пациенток с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся преэклампсией наблюдалось нарушение менструальной функции. Столь часто встречающееся

нарушение менструальной функции у женщин, страдающих ХАГ, вероятно, сопряжено с высокой распространенностью у этого контингента эндокринных нарушений, в частности метаболического синдрома и сахарного диабета. У пациенток этих подгрупп основной группы достоверно чаще по сравнению с контролем в анамнезе имелись указания на бесплодие, самопроизвольные прерывания беременности, преждевременные роды и гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях. Высокая частота самопроизвольных выкидышей в анамнезе у женщин с преэклампсией повышала риск ее развития в 4,28 раза (95% ДИ 1,24–14,74), преждевременных родов – в 4,58 раза (95% ДИ 1,24–14,74), гипертензивных расстройств при предыдущих беременностях – в 38,68 раза (95% ДИ 6,60–226,75).

Анализ особенностей течения и структуры осложнений беременности у обследованных показал, что пациентки 1-й и 3-й подгрупп имеют более высокий ИМТ при постановке на диспансерный учет по сравнению с контрольной группой и 2-й подгруппой. Более высокое исходное среднее АД имели все беременные с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля, а женщины 1-й и 3-й подгрупп и по сравнению со 2-й подгруппой. Среднее АД при постановке на учет выше 95 мм рт. ст. и диастолическое АД выше 80 мм рт. ст. достоверно чаще по сравнению с контролем отмечалось во всех трех подгруппах основной группы, при этом в 1-й и 3-й подгруппах чаще, чем во 2-й. Уровень среднего АД выше 95 мм рт. ст. при постановке на диспансерный учет являлся фактором риска развития преэклампсии, повышая его в 28,29 раза (95% ДИ 4,47–179,23), присоединения к ХАГ – в 3,15 раза (95% ДИ 1,29–7,67). Уровень диастолического АД выше 80 мм рт. ст. при постановке на диспансерный учет повышает риск развития преэклампсии в 9,62 раза (95% ДИ 1,14–81,4). Характерно, что у подавляющего числа больных, беременность которых наступила на фоне ХАГ, особенно в случае присоединения преэклампсии, имела место эпизодическая антигипертензивная терапия в период, предшествующий беременности (в 1-й и 3-й подгруппах в 53,1 и 76,4% случаев соответственно). Регулярно антигипертензивную терапию до беременности достоверно чаще получали больные с ХАГ – 46,9% – против 23,6%

обследованных с ХАГ и преэклампсией, что повышало риск присоединения преэклампсии в 2,86 раза (95% ДИ 1,13–7,3).

Среди осложнений беременности у пациенток основной группы по сравнению с контролем достоверно чаще были отмечены: ранний гестоз и заболевания мочевыделительного тракта, в частности гестационный пиелонефрит у пациенток с гипертензивными расстройствами, характерными для беременности, гестационный диабет – у больных с ХАГ (1-я и 3-я подгруппы); у пациенток всех подгрупп основной группы – ПН, ЗРП, внутриутробные инфекции и анемия. При наличии раннего гестоза риск развития преэклампсии повышен в 3,26 раза (95% ДИ 1,33–8,00), присоединения ее к ХАГ – в 4,19 раза (95% ДИ 1,57–11,16). Антенатальная гибель плода имела место только у пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности. Таким образом, в контрольной группе беременность протекала без осложнений более чем у половине женщин, а при наличии ХАГ – лишь в единственном случае.

Данному характеру течения гестационного процесса соответствовали и исходы беременности, и состояние новорожденных в основной и контрольной группах. У всех пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности достоверно чаще по сравнению с контролем имели место преждевременные роды; особенно у женщин, беременность которых осложнилась развитием преэклампсии (2-я и 3-я подгруппы). Соответственно срок родоразрешения у всех женщин с гипертензивными расстройствами, особенно у пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, был значимо ниже по сравнению с контролем. У всех пациенток основной группы достоверно чаще по сравнению с контрольной имело место оперативное родоразрешение; максимальная частота кесарева сечения наблюдалась у больных с преэклампсией (2-я и 3-я подгруппы). Показания к оперативному родоразрешению у пациенток обеих групп распределились следующим образом. Если в контрольной группе на первый план выходили такие показания, как рубец на матке и клинически/анатомически узкий таз, то у пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, в подавляющем большинстве случаев оперативное родоразрешение было обусловлено утяжелением течения преэклампсии и внутриутробным страданием

плода. Антенатальная гибель плода имела место только у больных с гипертензивными расстройствами при беременности.

У женщин с гипертензивными расстройствами при беременности достоверно чаще, чем у пациенток с неосложненным ее течением, новорожденные были недоношенными и имели перинатальную патологию. Особенно высокие показатели недоношенности и наличия перинатальной патологии наблюдались у новорожденных, матери которых при беременности страдали преэклампсией (2-я и 3-я подгруппы). В спектре перинатальной патологии у новорожденных основной группы преобладали ЗРП, перинатальное поражение ЦНС как гипоксического, так и геморрагического генеза, врожденная пневмония и респираторный дистресс-синдром. Случаи перинатальной смерти имели место только в группах женщин, имевших преэклампсию.

Таким образом, гипертензивные расстройства при беременности, особенно расстройства, специфичные для беременности, крайне негативно влияют на течение гестационного процесса, исходы беременности и состояние новорожденных. Результаты настоящего исследования согласуются с данными других авторов, относящих гипертензивные осложнения беременности, в частности преэклампсию, к наиболее серьезным и тяжелым осложнениям беременности по отношению к состоянию здоровья и витальному прогнозу как для матери, так и для плода [2, 4–6, 13, 19, 36, 37, 40, 48, 69, 70, 78–80, 85, 93, 179, 180, 210].

Медико-биологическими факторами риска развития преэклампсии являются: наличие заболеваний мочевыделительной системы (OR = 3,33), ожирения (OR = 5,74), отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (первичное бесплодие, самопроизвольное прерывание беременности, преждевременные роды, гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях) (OR = 3,01), среднего АД выше 95 мм рт. ст. (OR = 28,3) и диастолического АД выше 80 мм рт. ст. в первом триместре беременности (OR = 9,62), раннего гестоза (OR = 3,26). Факторами риска присоединения преэклампсии у женщин с ХАГ являются: наличие варикозной болезни нижних конечностей (OR = 5,7), заболеваний мочевыделительной системы (OR = 4,97), раннего гестоза (OR = 4,19), среднего АД выше

95 мм рт. ст. в первом триместре беременности (OR = 3,15), отсутствие регулярной антигипертензивной терапии до беременности (OR = 2,86).

Исследование полиморфизма генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности выявило ряд особенностей.

Мнения авторов относительно распространенности мутаций в генах факторов свертывания крови II и V среди пациенток с осложненным течением беременности неоднозначны. По данным ряда исследователей, негативные полиморфизмы в генах *FII* и *FV* у женщин Российской Федерации имеют низкую распространенность (2–3%) [33, 49]; некоторые авторы отмечают более высокую частоту встречаемости мутаций в генах коагуляционных факторов II и V у беременных с СЗРП (6,0 и 10,0% соответственно) [91]; максимальная частота лейденской мутации (18,3%) отмечена у пациенток с невынашиванием беременности [88]. Согласно результатам М. С. Зайнуллиной (2005), каждая четвертая пациентка с тяжелым гестозом является носительницей лейденской мутации, тогда как при нормально протекающей беременности данная мутация не выявляется [28].

В настоящем исследовании мутация в гене протромбина была выявлена у трех женщин контрольной группы (5,5%) и у восьми пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности: у одной пациентки с ХАГ (2,0%), четырех женщин с преэклампсией (4,2%) и трех – с ХАГ и преэклампсией (7,0%). Наши данные свидетельствуют о низкой распространенности мутации в гене протромбина в Центральном регионе России как среди женщин с ненарушенной репродуктивной функцией, так и среди пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности.

Лейденская мутация в настоящем исследовании была выявлена только у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности: в 8,2% случаев у женщин с ХАГ, в 6,3% – с преэклампсией и в 2,3% – с ХАГ и преэклампсией. Результаты нашего исследования подтверждают мнение о низкой частоте встречаемости данной мутации у русских Центрального региона России и о причастности аллеля *FV* 1691A к развитию гипертензивных осложнений беременности.

Несмотря на то что мнения авторов относительно влияния полиморфизма *F7 G10976A* на тромбофилические процессы неоднозначно, большинство ученых связывают повышенный риск тромбообразования и развития сердечно-сосудистых заболеваний с присутствием в генотипе аллеля «дикого» типа. Сведения о причастности данного полиморфизма к развитию осложненного течения беременности в литературе немногочисленны. Так, по данным М. И. Чурносова и др., в популяции Центрально-Черноземного региона России 85,98% беременных с ПН и СЗРП средней и тяжелой степени являются гомозиготами *FVII 10976GG*. Вместе с тем частота встречаемости аллеля *F7 10976A* в европейских популяциях, по данным литературы, не превышает 10% [138]. В нашем исследовании были выявлены сходные частоты встречаемости данного аллеля у женщин с гипертензивными осложнениями и неосложненным течением беременности, которые колебались от 8,2 до 11,1%. Достоверных различий в генотипических частотах по полиморфизму *F7 G10976A* между пациентками обследованных групп выявлено не было. Таким образом, результаты настоящего исследования не позволяют относить аллельные варианты гена проконвертина к факторам риска развития гипертензивных осложнений беременности.

Частота встречаемости аллеля Т гена фактора свертывания крови XIII в настоящем исследовании была максимальной в группе женщин с неосложненным течением беременности (33,6%), что превышает данные по другим европейским популяциям – 23,0% [139]. Исследование пациенток с гипертензивными осложнениями беременности показало, что аллельная частота *F13A1 103T* соответственно снижалась от 30,6 до 22,1% у обследованных с ХАГ, с преэклампсией и с ХАГ с присоединившейся преэклампсией, хотя разница по сравнению с контролем не была статистически значимой. В литературе имеются сведения о том, что аллель *F13A1 103T* определяет пониженную способность белковой молекулы фактора XIII «сшивать» фибриновые мономеры, вследствие чего сгустки фибрина становятся более тонкими и нестабильными, что снижает риск развития тромбозов [139]. Нам представляется неслучайным факт большей распространенности аллеля *F13A1 103T*, ассоциированного со снижением риска развития тромбофиличе-

ских осложнений, у женщин контрольной группы в настоящем исследовании. Возможно, полиморфизм *F13A1* 103G, не являясь лидирующим при определении повышенного риска тромбообразования, вносит свой вклад в аддитивное действие других неблагоприятных аллелей на развитие преэклампсии.

Частота встречаемости полиморфного варианта *FGB* (-455)A, ассоциированного с повышенным содержанием фибриногена в крови, в нашем исследовании у женщин контрольной группы и пациенток с ХАГ была практически идентичной и составила соответственно 26,8 и 26,5%. Частота гомозиготного носительства данного аллеля у обследованных с ХАГ незначительно превышала такую у женщин с неосложненным течением беременности (8,8 и 7,3% соответственно). Вместе с тем было показано, что у женщин с преэклампсией («чистой» или развившейся на фоне ХАГ) аллель *FGB* (-455)A присутствовал в генотипе значительно чаще, чем в контроле (в 36,7 и 36,0% случаев соответственно при преэклампсии и при ХАГ с преэклампсией), хотя разница и не достигает уровня статистической значимости. Гомозиготы по негативному аллелю среди пациенток с преэклампсией были отмечены в два раза чаще, чем среди женщин с неосложненным течением беременности. Аллель *FGB* (-455)A, по данным литературы, ассоциирован с повышенным риском развития инфаркта миокарда, тромбоэмболии, ишемического инсульта, привычного невынашивания беременности [39, 44, 118]. Однако имеются сведения об отсутствии разницы в генных и генотипических частотах по гену фибриногена между пациентками с преэклампсией и здоровой выборкой [90]. Вероятно, к полиморфизму *FGB* G(-455)A применим тот же вывод, который был сделан авторами настоящего исследования относительно роли полиморфных вариантов в гене XIII фактора свертывания крови в генезе тромбофилических осложнений беременности: присутствие в генотипе женщины аллеля *FGB* (-455)A, определяющего повышенную продукцию фибриногена, особенно в гомозиготном состоянии, вносит свой негативный вклад в совокупности с другими полиморфизмами в процесс развития преэклампсии.

Анализ полиморфизма гена антагониста тканевого активатора плазминогена *PAI-1* 5G(-675)4G показал, что частота встречаемости негативного аллеля

(-675)4G у пациенток с гипертензивными осложнениями беременности превышала таковую у женщин с неосложненным течением беременности, однако у пациенток с ХАГ это различие не достигало уровня статистической значимости (59,2 и 47,1% соответственно), в то время как у пациенток с преэклампсией данный аллель достоверно чаще по сравнению с контролем присутствовал в генотипе. Характерно, что данный аллель был отмечен в генотипе женщин с преэклампсией с одинаковой частотой вне зависимости от того факта, развилось ли данное осложнение беременности у пациентки на фоне ХАГ или вне данного неблагоприятного соматического фона. В обеих группах (с преэклампсией и с ХАГ с преэклампсией) частоты встречаемости варианта *PAI-1* (-675)4G были идентичны (63,7 и 62,8% соответственно) и в обеих группах статистически значимо превышали аналогичный показатель в контрольной группе. Характерно, что гетерозиготное носительство негативного аллеля у пациенток с осложненным и неосложненным течением беременности было сходным, в то время как гомозиготный генотип по негативному аллелю у женщин с преэклампсией определялся достоверно чаще, чем в контроле. Результаты настоящего исследования позволяют отнести аллель (-675)4G в гене антагониста тканевого активатора плазминогена к маркерам повышенного риска развития преэклампсии вне зависимости от того, страдает пациентка ХАГ или нет. Большинство исследователей относят ингибитор активатора плазминогена-1 к наиболее важным ферментам маточно-плацентарной циркуляции [27]. Делеционный полиморфный вариант (-675)4G определяет повышенную экспрессию гена и увеличение активности фермента PAI-1, что приводит к снижению активности фибринолитической системы и повышению риска тромбообразования. Большинство исследователей рассматривают этот полиморфизм как фактор риска нарушения маточно-плацентарного кровообращения и осложненного течения беременности [10, 28]. По мнению многих ученых, данный аллель ассоциирован с преэклампсией [14, 22, 27, 33, 41, 71], причем его роль как генетического маркера осложненного течения беременности равнозначна у представителей разных рас и этносов [14]. По мнению А. Д. Макацария (2007), присутствие в генотипе женщины аллеля *PAI-1* (-675)4G определяет повышение де-

позиции фибрина в маточных сосудах, снижение маточно-плацентарного кровотока и степени инвазии трофобласта на ранних сроках беременности, что создает предпосылки для развития в дальнейшем гестоза [45]. Вместе с тем следует отметить, что взгляды ученых на причастность аллеля *PAI-1* (-675)4G к осложненному течению беременности неоднозначны: ряд авторов не отмечают разницы в генных и генотипических частотах по полиморфизму *PAI-1* 5G(-675)4G у пациенток с осложненным и неосложненным течением беременности [22, 90].

В настоящем исследовании была выявлена высокая распространенность аллеля T гена тромбоцитарного рецептора к коллагену как у пациенток с гипертензивными осложнениями беременности, так и у женщин контрольной группы. В европейских популяциях было также отмечено столь широкое распространение данного полиморфизма (свыше 30%). Ряд авторов, учитывая тот факт, что аллель T вследствие изменения свойств белка-рецептора способствует повышенной адгезии тромбоцитов, ассоциирует указанный полиморфизм с повышенным риском формирования артериальных тромбозов, инфаркта миокарда и инсульта в возрасте до 62 лет [113, 149, 207]. В настоящем исследовании не было получено данных о достоверных отличиях в генных и генотипических частотах по полиморфизму *ITGA2* C807T между пациентками с осложненным и неосложненным течением беременности, что отчасти согласуется с мнением тех ученых, которые не подтвердили связь между развитием тромбозов и присутствием в генотипе больного негативного полиморфизма [120, 188].

Для полиморфного варианта 1565C гена тромбоцитарного рецептора фибриногена, ассоциированного с повышенной адгезией тромбоцитов, в настоящем исследовании были показаны значительно меньшие значения частоты встречаемости по сравнению с негативным аллелем в гене рецептора к коллагену у женщин как контрольной (13,0%), так и основной группы, где показатель варьировал от 12,8% у женщин с ХАГ и преэклампсией до 15,3% у пациенток с ХАГ. Выявленная частота аллеля *ITGB3* 1565C в популяции Ивановской области несколько ниже, чем в других европейских популяциях (16–25%) [174]. Нами не была подтверждена причастность данного полиморфизма к развитию гипертензивных

осложнений беременности, хотя в литературе есть сведения об ассоциации между вариантом *ITGB3* 1565C и первичной ПН. Высказывается мнение, что роль полиморфизма определяется его участием в коагуляционных, воспалительных и аутоиммунных реакциях на этапе имплантации плодного яйца; присутствие данного аллеля в генотипе повышает риск нарушения микроструктуры хориона и плацентарного ложа матки, развития кровоизлияний в париетальный эндометрий и *d. basalis*, а также париетального и базального децидуита [83, 91].

В последние годы широко обсуждается причастность полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы пациентки как к собственно развитию АГ [42], так и к осложненному течению беременности, обусловленному подъемом АД при возрастания объема циркулирующей крови и активации вазоконстрикторных факторов [4, 73, 90, 101, 102, 211].

Мнение ученых относительно заинтересованности полиморфизмов *AGT* 704C и *AGT* 521T в развитии АГ и осложненного течения беременности неоднозначно. Ассоциация между присутствием в генотипе женщины негативных аллелей в гене ангиотензиногена и повышенным риском развития преэклампсии была показана для разных этносов в мире, в том числе в Российской Федерации: для аллеля *AGT* 704C [41, 57, 73, 102, 195] и для аллеля *AGT* 521T [4, 73, 90, 102]. По мнению О. В. Радькова, генетическими маркерами наследственной предрасположенности к развитию преэклампсии являются оба указанных полиморфизма в гене ангиотензиногена, в то время как маркером ХАГ является только вариант *AGT* 704C [73]. Вместе с тем есть данные метаанализа, не подтверждающие роль полиморфизма *AGT* 521T в генезе преэклампсии [102].

В настоящем исследовании была показана более высокая частота встречаемости аллеля 704C по сравнению с аллелем 521T в гене ангиотензиногена в популяции Ивановской области как среди женщин с неосложненным течением беременности, так и у пациенток с гипертензивными осложнениями. Наши данные согласуются с результатами исследований, проведенных в других европейских популяциях [200]. Вместе с тем нами не было показано отличий в генных и генотипических частотах по полиморфным вариантам в гене ангиотензиногена между женщинами с осложненным и неосложненным течением беременности. Во всех контин-

гентах обследованных имело место практически идентичное распределение частоты встречаемости аллелей и генотипов по указанным полиморфизмам.

Анализ полиморфизма в генах рецепторов для ангиотензина II показал, что вариант *AGTR2* 1675A имеет в генофонде Ивановской области значительно более широкое распространение, чем вариант *AGTR1* 1166C. Частота встречаемости аллеля *AGTR2* 1675A колебалась в пределах от 30,8% у пациенток с ХАГ и преэклампсией до 47,3% – в контрольной группе; частота аллеля *AGTR1* 1166C варьировала от 15,0% у пациентов с ХАГ и преэклампсией до 23,1% – в контрольной группе. Результаты настоящего исследования согласуются с данными о распространенности указанных аллелей в других европейских популяциях [155, 190]. Однако в настоящем исследовании не была подтверждена ассоциация между присутствием в генотипе женщины негативных полиморфных вариантов в генах рецепторов к ангиотензину II и повышенным риском развития гипертензивных осложнений беременности. Полиморфизм гена *AGTR1* 1166C большинство авторов относят к маркерам повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии [42, 63, 107], гипертензивных осложнений беременности [90], поскольку путем воздействия на этот тип рецепторов реализуется сосудосуживающее действие ангиотензина II [107, 143, 150]. Вместе с тем высказывается мнение о роли данного полиморфизма в генезе АГ только как о составляющей в совокупном, суммарном действии всех негативных аллелей генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы без выраженного индивидуального значения [117].

Касаясь вопроса причастности аллельных вариантов полиморфизма *AGTR2* G1675A к развитию АГ, сердечно-сосудистых заболеваний и осложненного течения беременности, следует отметить, что мнения авторов крайне разноречивы. Повышенный риск развития преэклампсии часть исследователей ассоциируют с присутствием в генотипе женщины низкофункционального аллеля 1675A [4, 15], часть авторов – с аллелем «дикого» типа 1675G [182]. Одно из последних исследований, проведенных в популяции чернокожих женщин Южной Африки, не подтвердило ассоциации между полиморфизмами в генах 1-го и 2-го типов для ангиотензина II и осложненным течением беременности [110]. Вероятно, следует

учитывать значение данных полиморфизмов в генезе гипертензивных осложненных беременностей только как составляющих генотипа женщины в целом, что, впрочем, характерно для подавляющего количества полиморфных вариантов генов в генезе любого полифакторного заболевания.

Согласно результатам настоящего исследования, в популяции Ивановской области аллель *CYP11B2* (-344)Т имеет широкое распространение. Женщины с неосложненным течением беременности являлись носительницами данного аллеля в половине проведенных исследований; в основной группе частота встречаемости аллеля (-344)Т увеличивалась от 42,7% у пациенток с ХАГ до 61,9% у женщин с ХАГ и присоединившейся преэклампсией. Данные других авторов подтверждают факт широкой распространенности варианта (-344)Т в гене альдостеронсинтазы у лиц европеоидной расы [121]. Сведения о причастности аллеля *CYP11B2* (-344)Т к развитию гипертензивных осложнений беременности немногочисленны и рассматривают данный полиморфизм как фактор повышенного риска развития преэклампсии в сочетании с другими молекулярно-генетическими и медико-социальными предикторами осложненного течения беременности [25, 72]. В настоящем исследовании не было показано увеличения частоты присутствия в генотипе женщин с гипертензивными осложнениями беременности данного аллеля, который, как известно, способствует усилению продукции альдостерона и повышенной реабсорбции натрия в почечных канальцах [121].

В регуляции баланса натрия в организме также принимает участие (Na^+ , K^+)-АТФаза, активность которой регулируется аддуктином. «Аддуктиновый механизм» подъема АД, обусловленный аллелем *ADD1* 1378Т, который способствует увеличенной активности Na^+ / K^+ -АТФазы в эпителии почечных канальцев и повышенной реабсорбции натрия [157], имеет место у 30–40% больных с АГ [94]. В настоящем исследовании генные и генотипические частоты по полиморфизму в гене аддуктина у женщин с неосложненным течением беременности и различными формами гипертензивных осложнений беременности были практически идентичными. Не отрицая значения баланса натрия в организме, регуляции его реабсорбции в почечных канальцах в генезе АГ, мы не можем относить, основываясь на результатах настоящего исследования, полиморфные варианты гена

аддуктина к молекулярно-генетическим предикторам повышенного риска развития преэклампсии.

Распространенность аллеля *GNB3* 825T в настоящем исследовании у пациенток всех групп была сходной, хотя отмечалось некоторое превалирование присутствия его в генотипе женщин с преэклампсией, развившейся как на фоне ХАГ, так и без неблагоприятного соматического фона, однако это отличие не было статистически значимым. Результаты нашего исследования согласуются с данными ряда авторов, не подтвердившими наличие ассоциации между данным полиморфным вариантом и повышенным риском развития преэклампсии. Так, по мнению М. W. Jansen (2004), связь данного полиморфизма с преэклампсией имеет место только в случае присоединения HELLP синдрома и отсутствует при «чистом» варианте преэклампсии [122].

Анализ полиморфизмов T(-786)C и G894T в гене синтазы оксида азота у женщин с осложненным и неосложненным течением беременности показал, что полученные нами данные по распространенности негативных аллелей у пациентов контрольной группы совпадают с результатами исследований других авторов в европейских популяциях [134]. В литературе присутствуют крайне разноречивые мнения ученых о причастности неблагоприятных полиморфизмов в гене синтазы оксида азота к развитию гипертензивных осложнений беременности: часть авторов высказывается за наличие подобной ассоциации [73, 90, 114, 129, 152, 184, 201]; часть исследователей не подтверждает ее существования [132, 176, 186].

В настоящем исследовании показано, что у пациенток с гипертензивными осложнениями беременности значимо чаще, чем в группе сравнения, в генотипе присутствует аллель (-786)C. Характерно, что частота встречаемости данного аллеля у пациенток с ХАГ превышала таковую у женщин контрольной группы, однако уровня статистической значимости с высокой степенью достоверности это отличие имело место только у пациенток с преэклампсией вне зависимости от того, протекала ли беременность на фоне ХАГ или вне данного негативного соматического фона.

Исследование полиморфизма *eNOS* G894T показало рост частоты гетерозиготного носительства аллеля T от 26,0% в группе сравнения до 48,8% у пациенток

с ХАГ и преэклампсией, где этот показатель был максимальным и достоверно превышал данные контроля.

Как известно, варианты *eNOS* 894Т и *eNOS* (-786)С определяют пониженную активность NO-синтазы, как следствие, падение уровня оксида азота, что вносит свой вклад в генез эндотелиальной дисфункции.

Результаты анализа накопления в генотипе женщин с гипертензивными расстройствами при беременности негативных полиморфизмов по разным группам генов подтверждает полигенную модель наследования генетического фона предрасположенности к развитию полифакторной патологии, какой является АГ и преэклампсия. Для данной модели характерно суммирование подпороговых эффектов действия отдельно взятых аллельных вариантов с достижением фенотипически выраженного синергического проявления всей совокупности негативных полиморфизмов.

Сравнительный анализ присутствия неблагоприятных полиморфных вариантов у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности показал отличие в накоплении негативных аллелей по изученным группам генов по сравнению с женщинами без гипертензивных расстройств при беременности.

Генотип пациенток с ХАГ характеризуется более частым по сравнению с контрольной группой присутствием лейденской мутации и гетерозиготным носительством низкофункционального аллеля 1675 А в гене рецептора к ангиотензину II 2-го типа. Негативные аллели в генах антагониста тканевого активатора плазминогена и эндотелиальной синтазы оксида азота встречаются чаще, чем у женщин без гипертензивных расстройств при беременности, но разница не является статистически значимой. Обращает внимание лишь достоверно более частое присутствие аллеля «дикого» типа *NOS3* (-786)Т в гомозиготном состоянии у женщин контрольной группы по сравнению с пациентками с ХАГ.

Значимое и статистически достоверное отличие генотипа пациенток с ХАГ от генотипа женщин контрольной группы в генах *PAII* и *NOS3* выявляется лишь при анализе сочетанного присутствия негативных полиморфизмов: у женщин с ХАГ достоверно чаще, чем у пациенток с физиологическим течением беременно-

сти, в генотипе определяется комбинация *PAII* (-675)4G, *AGTR2* 1675 G/A, *NOS3* (-786)C. В данном случае имеет место сочетание негативных аллелей генов, регулирующих тонус сосудистой стенки (*AGTR2* и *NOS3*), и генов системы гемостаза (*PAII*). Присутствие низкофункционального аллеля *AGTR2* 1675A, который определяет снижение количества и функциональной активности рецепторов 2-го типа для ангиотензина [142], аллеля *NOS3* (-786C), способствующего уменьшению содержания в крови оксида азота [90, 201], в сочетании с аллелем *PAII* (-675)4G, определяющим снижение фибринолитической активности крови [45], способствует увеличению риска развития АГ. Выявленное сочетание полиморфных вариантов может быть отнесено к наследственным факторам повышенного риска развития ХАГ.

У пациенток с преэклампсией вне зависимости от того факта, наступает ли беременность на фоне ХАГ или имеет место «чистая» преэклампсия, в генотипе достоверно чаще присутствуют аллели *PAII* (-675)4G и *NOS3* (-786)C. Частота присутствия аллеля *NOS3* 894T у женщин с преэклампсией превышает таковую у женщин контрольной группы (и у пациенток с «чистой» преэклампсией и у обследованных с преэклампсией, развившейся на фоне ХАГ), однако уровня статистической достоверности гетерозиготное носительство данного аллеля имеет место лишь у пациенток с ХАГ с преэклампсией. Анализ совместного присутствия в генотипе указанных трех негативных полиморфизмов демонстрирует отличие в частоте встречаемости данной комбинации у женщин с осложненным и неосложненным течением беременности с высокой степенью достоверности. Причем это отличие характерно и для пациенток с «чистой» формой преэклампсии и для женщин с преэклампсией, развившейся на фоне ХАГ. Показательно, что пациентки с ХАГ, беременность которых осложнилась присоединившейся преэклампсией, достоверно чаще по сравнению с контролем имели в генотипе сочетанное присутствие аллеля *PAII* (-675)4G в гомозиготном состоянии и двух негативных полиморфизмов в гене эндотелиальной синтазы оксида азота.

Вполне логичным представляется тот факт, что развитие разных форм гипертензивных расстройств при беременности в определенной степени ассоциировано

с идентичными локусами (гены антагониста тканевого активатора плазминогена и эндотелиальной синтазы оксида азота), поскольку и ХАГ, и преэклампсия сопряжены с нарушением регуляции сосудистого тонуса и с развитием эндотелиальной дисфункции. Снижение фибринолитической активности крови, ассоциированное с аллелем *PAII* (-675)4G, наряду с падением уровня оксида азота с последующим усилением вазоконстрикции и адгезии тромбоцитов, ассоциированное с низкофункциональными аллелями гена *NOS3*, причастны к нарушению сложного многогранного механизма регуляции АД, что наблюдается и при ХАГ, и при преэклампсии. Однако статистически значимое с высокой степенью достоверности сочетанное присутствие в генотипе указанных трех негативных аллелей (*PAII* (-675)4G, *NOS3* (-786C), *NOS3* 894T) имеет место именно у пациенток с преэклампсией, и в «чистой» форме, и на фоне ХАГ. Рядом исследователей в ранее выполненных работах данные аллели были отнесены к категории полиморфизмов, ассоциированных с гипертензивными осложнениями беременности [10, 14, 22, 27, 28, 33, 41, 45, 71, 73, 90, 114, 129, 152, 184, 201]. В настоящем исследовании впервые показано, что генотип пациенток с преэклампсией в отличие от женщин с ХАГ характеризуется статистически значимым накоплением негативных полиморфизмов *PAII* (-675)4G, *NOS3* (-786)C и *NOS3* 894T. Важно, что данная особенность генотипа присуща как пациенткам с «чистой» преэклампсией, так и больным с преэклампсией, развившейся на фоне ХАГ. Как упоминалось выше, понятие «гипертензивные расстройства при беременности» объединяет разные нозологические формы, которые отличаются по патофизиологическим механизмам, сопряженным с разными полиморфными вариантами разных групп генов [90]. Результаты настоящего исследования показывают, что развитие собственно преэклампсии – состояния осложненного течения беременности с нарушением маточно-плацентарного кровотока и ухудшением прогноза здоровья матери и плода, ассоциировано с наличием в генотипе пациентки данной комбинации негативных аллельных вариантов в генах антагониста тканевого активатора плазминогена и эндотелиальной синтазы оксида азота вне зависимости от соматического статуса женщины, на фоне которого протекает беременность.

Представляют интерес данные, полученные при сравнении особенностей генотипов пациенток с ХАГ, беременность которых не осложнилась развитием преэклампсии, и женщин, у которых при беременности на фоне ХАГ имела место преэклампсия. Было показано, что у женщин с осложненным течением беременности в генотипе достоверно чаще, чем у пациенток с ХАГ, присутствуют негативные полиморфные варианты генов ангиотензиногена, альдостеронсинтазы и гуанин-связывающего белка как по отдельности, так и в сочетании. Причем достоверных различий в частоте встречаемости указанных полиморфизмов между женщинами контрольной группы и пациентками с ХАГ и ХАГ в сочетании с преэклампсией выявлено не было.

Известно, что главным регулятором сосудистого тонуса является ренин-ангиотензин-альдостероновая система, активация которой приводит к повышению АД за счет возрастания объема циркулирующей крови и увеличения активности других вазоконстрикторных факторов [20]. Имеются сведения о причастности аллельного полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности генов *AGT* и *CYP11B2*, к развитию АГ [42] и гипертензивных осложнений во время беременности [4, 73, 90, 101, 102, 211]. И ХАГ, и преэклампсия являются патологиями с наследственной предрасположенностью, генные сети которых во многом сходны, поскольку обе патологии характеризуются разбалансировкой механизмов контроля уровня АД. Однако при определенном сходстве клинической симптоматики рассматриваемых форм гипертензивных расстройств преэклампсия характеризуется полиорганностью поражения с развитием полиорганной недостаточности, что имеет крайне негативные последствия как для женщины, так и для плода. Генная сеть, способствующая развитию преэклампсии, чрезвычайно широка и включает гены вазоактивных белков, тромбофилии, гипофибринолиза, окислительного стресса, метаболизма липидов, повреждения эндотелия и контроля иммунного статуса [9, 16, 18, 38, 60, 123]. Безусловно, в развитии преэклампсии важнейшую роль играют не только определенные аллели определенных генов, но и межгенные взаимодействия, а также неблагоприятное средовое воздействие на организм женщины. Комбинация этих внутренних и

внешних факторов в каждом конкретном случае индивидуальна, однако результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод о том, что риск развития преэклампсии у пациенток, страдающих ХАГ, будет повышаться при наличии в генотипе неблагоприятных полиморфизмов в генах ангиотензиногена, альдостеронсинтазы и гуанин-связывающего белка как по отдельности, так и в сочетании, а также ряда медико-социальных факторов. Чем большее количество средовых и генетических факторов действуют в совокупности, тем выше риск осложненного течения беременности.

ВЫВОДЫ

1. Медико-биологическими факторами риска развития преэклампсии являются: наличие заболеваний мочевыделительной системы (OR = 3,33), ожирения (OR = 5,74), отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (первичное бесплодие, самопроизвольное прерывание беременности, преждевременные роды, гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях) (OR = 3,01), среднего артериального давления выше 95 мм рт. ст. (OR = 28,3) и диастолического артериального давления выше 80 мм рт. ст. в первом триместре беременности (OR = 9,62), раннего гестоза (OR = 3,26). Факторами риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией являются: наличие варикозной болезни нижних конечностей (OR = 5,7), заболеваний мочевыделительной системы (OR = 4,97), раннего гестоза (OR = 4,19), среднего артериального давления выше 95 мм рт. ст. в первом триместре беременности (OR = 3,15), отсутствие регулярной антигипертензивной терапии до беременности (OR = 2,86).
2. Генотип женщин с хронической артериальной гипертензией характеризуется достоверно частым присутствием негативных аллелей в генах системы гемостаза (*F5 1691A* (OR = 10,5)) и в генах, контролирующих тонус сосудистой стенки (*AGTR2 1675 G/A* (OR = 4,07)), а также совместным присутствием аллелей *PAI1 (-675)4G*, *NOS3 (-786)C* и генотипа *AGTR2 1675 G/A* (OR = 6,6).
3. Для беременных женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии и без таковой характерно достоверно частое присутствие в генотипе аллеля (-675)4G в гене антагониста тканевого активатора плазминогена *PAI-1* (OR = 1,88 и OR = 1,96 соответственно), аллеля (-786)C в гене эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* (OR = 1,99 и OR = 1,89 соответственно), а также сочетание аллелей *PAI1(-675)4G*; *NOS3(-786)C* и *NOS3 894T* (OR = 6,44 и OR = 4,96 соответственно).

4. Фактором риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией является присутствие в генотипе пациентки негативных аллелей в генах, контролирующих тонус сосудистой стенки: аллеля 704С в гене ангиотензиногена, аллеля (-344)Т в гене альдостеронсинтазы, аллеля 825Т в гене гуанин-связывающего белка в гомозиготном состоянии как по отдельности (OR = 2,02; OR = 2,16 и OR = 5,75 соответственно), так и в сочетании (OR = 17,7).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При постановке на учет беременных в первом триместре необходимо формировать группу риска развития преэклампсии:

1. У беременных с хронической артериальной гипертензией рекомендуется производить расчет риска присоединения преэклампсии по формуле:

$$Y = 0,21 \times \Phi_1 + 0,18 \times \Phi_2 + 0,31 \times \Phi_3 + 0,29 \times \Phi_4,$$

где Φ_1 – присутствие в генотипе женщины аллеля *AGT* 704C: да – 1 балл, нет – 0 баллов;

Φ_2 – присутствие в генотипе женщины аллеля *CYP11B2* (-344)T: да – 1 балл, нет – 0 баллов;

Φ_3 – среднее АД при первой явке в женскую консультацию до 12 недель беременности выше 95 мм рт. ст.: да – 1 балл, нет – 0 баллов;

Φ_4 – регулярная антигипертензивная терапия до наступления беременности: отсутствие – 1 балл, наличие – 0 баллов.

При значении Y , равном 0,68 или более, прогнозируют повышенный риск развития преэклампсии.

2. Дополнительными факторами риска развития преэклампсии являются:

- на фоне исходно нормального уровня артериального давления – присутствие в генотипе аллелей *PAI-1*(-675)4G (OR = 1,96), *NOS3* (-786C) (OR = 1,89), сочетания: *PAI-1*(-675)4G, *NOS3* (-786C) и *NOS3* 894T (OR = 4,96);
- на фоне хронической артериальной гипертензии – присутствие в генотипе аллелей *PAI-1*(-675)4G (OR = 1,88), *NOS3* (-786C) (OR = 1,99), сочетанного присутствия: *PAI-1*(-675)4G, *NOS3* (-786C) и *NOS3* 894T (OR = 6,44); аллеля *AGT* 704C (OR = 2,02), аллеля *CYP11B2* (-344)T (OR = 2,16), генотипа *GNB3* 825T/T (OR = 5,75), сочетания: *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T, *GNB3* 825T/T (OR = 17,7).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ГБ	гипертоническая болезнь
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗРП	задержка роста плода
ИМТ	индекс массы тела
ПН	плацентарная недостаточность
ПОНРП	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПЭ	преэклампсия
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СЗРП	синдром задержки роста плода
ХАГ	хроническая артериальная гипертензия
OR	относительный риск

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулраб, А. С. Роль тромбофилии в развитии синдрома задержки роста плода : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Абдулраб Ахмед Салех. – М., 2006. – 22 с.
2. Айламазян, Э. К. Гестоз: теория и практика / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
3. Айламазян, Э. К. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии / Э. К. Айламазян, М. С. Зайнулина, Н. Н. Петрищев // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 38–42.
4. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных / В. Ф. Долгушина, В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Сеницин // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 33–39.
5. Акушерство : нац. рук-во / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1088 с.
6. Акушерство : нац. рук-во / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1200 с.
7. Анализ полиморфизма генов системы гемостаза в развитии острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста [Электронный ресурс] / А. Н. Овсянникова, В. В. Машин, Л. А. Белова [и др.] // Современные пробл. науки и образования. – 2014. – № 5. – Режим доступа: www.science-education.ru/ru/article/view?id=15017
8. Ассоциация полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 с дебютом ИБС: стабильной и нестабильной стенокардии, инфарктом миокарда / А. Л. Хохлов, Н. О. Поздняков, А. Е. Мирошников [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – № 2. – С. 14–18.
9. Баранов, В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов. – СПб. : изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.

10. Блинецкая, С. Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Блинецкая Софья Леонидовна. – М., 2009. – 39 с.
11. Вереина, Н. К. Роль заболеваний внутренних органов, факторов тромботического риска и состояния гемостаза в развитии осложнений беременности, ассоциированных с тромбофилией : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.04 / Вереина Наталья Константиновна. – Челябинск, 2012. – 296 с.
12. Влияние концентраций оксида азота и активности оксиданта на развитие воспалительных изменений сосудистой стенки / В. В. Никитина, Н. Б. Захарова, Г. П. Гладилин, Г. В. Коршунов // Клин. лаб. диагностика. – 2014. – № 5. – С. 11–13.
13. Волкова, Е. В. Гипертензивные расстройства у беременных: дифференцированный подход к диагностике, тактике ведения и лечению: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Волкова Елена Вячеславовна. – М., 2013. – 46 с.
14. Ворожищева, А. Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.02.07 / Ворожищева Анна Юрьевна. – Томск, 2014. – 24 с.
15. Генетические аспекты преэклампсии [Электронный ресурс] / И. Н. Фетисова, И. А. Панова, А. И. Малышкина [и др.] // Современные пробл. науки и образования. – 2014. – № 6. – Режим доступа: www.science-education.ru/120-15739.
16. Генетические аспекты развития гестоза на современном этапе (обзор литературы) / С. Г. Цахилова, Д. Х. Сарахова, Г. Н. Джонбобоева [и др.] // Пробл. репродукции. – 2012. – № 5. – С. 98–101.
17. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) / О. В. Шевченко, А. А. Свистунов, В. Б. Бородулин, А. В. Рута // Саратовский научно-медицинский журн. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 83–87.
18. Гестоз: некоторые генетические механизмы его развития / Л. Н. Сивицкая, Н. Г. Даниленко, Е. И. Барановская, О. Г. Давыденко // Медицинская генетика. – 2014. – № 10. – С. 3–9.

19. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия. Клинический протокол / ФГБУ «НЦ АГиП им. акад. Кулакова», Минздравсоцразвития России, Институт здоровья семьи. – М., 2012. – 44 с.
20. Глотов, А. С. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензии у детей и полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем / А. С. Глотов, Т. Э. Иващенко, Г. И. Образцова [и др.] // Молекулярная биология. – 2007. – Т. 41(1). – С. 18–25.
21. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности / Е. А. Трифонова, Т. В. Габидулина, Т. А. Агаркова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 8–13.
22. Демин, Г. С. Анализ ассоциации полиморфизма генов «сосудистой системы» и «эндотелиальной дисфункции» с развитием преэклампсии : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.03 / Демин Григорий Сергеевич. – СПб., 2008. – 23 с.
23. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности : Российские рекомендации // Российский кардиологический журн. – 2013. – Т. 102, № 4, прил. 1. – С. 1–40.
24. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности : нац. рекомендации / Р. И. Стрюк, С. А. Бакалов, Ю. А. Бунин [и др.]. – М., 2010. – 40 с.
25. Елыкова, А. В. Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с морфологическими характеристиками плаценты у беременных с преэклампсией / А. В. Елыкова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 5.
26. Заварин, В. В. Роль межгенных взаимодействий вазоактивных генов в формировании предрасположенности к преэклампсии / В. В. Заварин, М. Н. Калинин, О. В. Радьков // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 36–38.
27. Зайнуллин, И. А. Клинико-генетические маркеры в определении степени тяжести гестоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Зайнуллин Ильдар Абузарович. – Челябинск, 2009. – 22 с.

28. Зайнуллина, М. С. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: патогенетические аспекты, прогнозируемый риск, профилактика : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Зайнуллина Марина Сабировна. – М., 2005. – 40 с.
29. Зарудская, О. М. Роль наследственной тромбофилии в генезе осложненного течения беременности / О. М. Зарудская, М. И. Чурносков // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 7. – С. 4–7.
30. Зарудская, О. М. Роль наследственной тромбофилии в развитии хронической фетоплацентарной недостаточности и синдрома внутриутробной задержки роста плода / О. М. Зарудская, М. И. Чурносков // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 18, вып. № 10 (129). – С. 132–136.
31. Зильбер, А. П. Преэклампсия и эклампсия: клинко-физиологические основы и алгоритмы диагностики / А. П. Зильбер, Е. М. Шифман, А. Г. Павлов. – Петрозаводск, 1997. – 52 с.
32. Значимость полиморфизма генов системы детоксикации при преэклампсии / Н. Е. Кан, Л. А. Беднягин, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 2. – С. 5–7.
33. Изучение условий нормального течения беременности у женщин с наследственными тромбофилиями / М. В. Хруслов, С. Н. Жабин, М. И. Боева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 2. – С. 6–12.
34. Иммунные механизмы развития гестоза / Л. В. Посисеева, Н. Ю. Сотникова, И. А. Панова [и др.]. – Иваново : изд-во «Иваново», 2008. – 240 с.
35. Касапова, Е. Н. Распределение аллелей гена GРIІа среди пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца / Е. Н. Касапова, А. В. Иткес, Т. Ю. Зотова // Вестн. РУДН. Серия: Медицина. – 2006. – № 3. – С. 69–75.
36. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.

37. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных. – М., 2010 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ncagip.ru/news/1438.html> (дата обращения: 18.10.2015).
38. Кох, Н. В. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы / Н. В. Кох, А. А. Слепухина, Г. И. Лифшиц // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – Т. 4, №2. – С. 4–8.
39. Кузнецова, Т. Ю. Клинико-генетические факторы предрасположенности к артериальной гипертензии и поражению органов-мишеней : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Кузнецова Татьяна Юрьевна. – Петрозаводск, 2009. – 42 с.
40. Курочка, М. П. Патогенез, прогнозирование и доклиническая диагностика преэклампсии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Курочка Марина Петровна. – М., 2014. – 48 с.
41. Лоскутова, Т. А. Прогноз осложнений гестации у беременных с преэклампсией / Т. А. Лоскутова, К. В. Воронин, В. Н. Турчин // Медицинский журн. – 2014. – № 1. – С. 81–84.
42. Лямина, Н. П. Полиморфизм генов AGT, AGTR1 и выраженность кардиоваскулярных факторов риска в молодом возрасте при маскированной и стабильной формах артериальной гипертензии [Электронный ресурс] / Н. П. Лямина, А. В. Наливаева, В. Н. Сенчихин [и др.] // Современные пробл. науки и образования. – 2016. – № 4. – Режим доступа: www.science-education.ru/article/view (дата обращения: 24.02.2017).
43. Магний, пиридоксин и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина / И. Ю. Торшин, К. В. Рудаков, Н. К. Тетруашвили, О. А. Громова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 67–71.
44. Макацария, А. Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, А. В. Акиньшина. – М. : Мед. информ. аг-во, 2006. – 448 с.

45. Макацария, А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина // Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений : рук-во для врачей. – М. : МИА, 2007. – 1064 с.
46. Мальцева, Л. И. Генетические аспекты гестоза / Л. И. Мальцева, Т. В. Павлова // Практик. медицина. – 2011. – № 6 (54), ноябрь. – С. 7–11.
47. Маринкин, И. О. Полиморфизм генов, состояние здоровья и системы гемостаза у детей от матерей с тромбофилией / И. О. Маринкин, Т. В. Белоусова, В. А. Плюшкин // Бюл. Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 31(4). – С. 43–49.
48. Материнская смертность : информ. бюл. № 348. – 2012. – Май [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/actsheets/fs348/ru/index.html>.
49. Медяникова, И. В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбгеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции / И. В. Медяникова, Ж. В. Гудинов // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4/1. – С. 10–15.
50. Милованов, А. П. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности / А. П. Милованов, О. Ф. Серова. – М., 2011. – 216 с.
51. Мозговая, Е. В. Исследование генетической предрасположенности к гестозу: полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия / Е. В. Мозговая // Журн. акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. LII, № 2. – С. 25–34.
52. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложнённым протеканием беременности / М. Г. Спиридонова, Е. А. Трифонова, С. В. Фадюшина [и др.] // Мед. генетика. – 2007. — Т. 4, № 3. – С. 38–42.

53. Молекулярно-генетический анализ факторов наследственной тромбофилии при гестозе / Е. А. Трифонова, Т. А. Агаркова, Н. А. Габитова [и др.] // Сибирский медицинский журн. – 2010. – Т. 25, № 4-2. – С. 34–36.
54. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов фолатного обмена и гемостаза при преэклампсии / Е. П. Гнатко, Е. И. Турос, Н. В. Брезицкая [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2015. – №1 (25). – С. 14–18.
55. Молекулярные детерминанты развития ранней и поздней преэклампсии / З. С. Ходжаева, А. С. Акатьева, А. М. Холин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 6. – С. 14–19.
56. Мурашко, Л. Е. Оксид азота в генезе преэклампсии / Л. Е. Мурашко // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6. – С. 24–27.
57. Павлова, Т. В. Клиническое значение генетически опосредованного риска развития гестоза у первобеременных женщин : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Павлова Татьяна Валерьевна. – Казань, 2012. – 24 с.
58. Патрушев, Л. И. Генетические механизмы наследственных нарушений гемостаза / Л. И. Патрушев // Биохимия. – 2002. – № 67. – С. 40–55.
59. Патрушев, Л. И. Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики / Л. И. Патрушев // РМЖ. – 1998. – № 6(3). – С. 181–185.
60. Пизова, Н. В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы / Н. В. Пизова. – М. : ИМА-ПРЕСС, 2013. – 248 с.
61. Плацентарное ложе и преэклампсия / З. С. Ходжаева, Е. А. Коган, А. Д. Сафонова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 12. – С. 10–15.
62. Поздняков, Н. О. Клинико-фармакологическое значение генов CYP2D6, eNOS И AGTR2 у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.06 / Поздняков Николай Олегович. – Волгоград, 2016. – 28 с.
63. Полиморфизм гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II у детей с симптоматической артериальной гипертензией / Л. И. Колесникова, В. В. Долгих, Е. В. Беляева [и др.] // Клини. медицина. – 2014. – № 2 (96). – С. 32–35.

64. Полиморфизм генов IL-6 при артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом / Т. Н. Шамонина, О. А. Радаева, Л. В. Новикова, В. А. Трофимов // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 10-8. – С 1591–1594.
65. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и риск развития сосудистой патологии у беременных женщин с гестозом / А. С. Глотов, Е. С. Васькова, М. Д. Канаева [и др.] // *Журн. акушерства и женских болезней*. – 2012. – Т. LXI, вып. 3. – С. 61–68.
66. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами / А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова, Ю. Н. Жолобов [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2018. – № 12 (1). – С. 11–21.
67. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции сосудов, у женщин с угрожающими преждевременными родами / А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова, А. О. Назарова [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2017. – № 3. – С. 82–87.
68. *Преэклампсия : рук-во / под ред. Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко*. – М. : ГЕОТАР-медиа, 2010. – 576 с.
69. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности / М. П. Шувалова, О. Г. Фролова, С. С. Ратушняк [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – №8. – С. 81–87.
70. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2013 году / И. С. Сидорова, О. С. Филиппов, Н.А. Никитина, Е. В. Гусева // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 4. – С. 11–18.
71. Профилактика акушерских осложнений, ассоциированных с полиморфизмом генов тромбофилии / Е. М. Шифман, С. В. Баринов, В. Т. Долгих [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 2015. – № 1. – С. 24–28.
72. Радьков, О. В. Анализ ассоциации полиморфизма вазоактивных генов с преэклампсией / О. В. Радьков, В. В. Заварин, М. Н. Калинин // *Вестн. ВСНЦ СО РАМН*. – 2011. – Т. 81, № 5. – С. 109–112.

73. Радьков, О. В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза, клиники, профилактики и лечения артериальной гипертонии у беременных : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01, 14.03.03 / Радьков Олег Валентинович. – М., 2012. – 50 с.
74. Решетников, Е. А. Молекулярно-генетические механизмы функционирования сердечно-сосудистой системы и роль ренин-ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно-сосудистых реакций в организме / Е. А. Решетников, Л. Ю. Акулова, И. В. Батлущая // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2013. – Т. 22, № 11 (вып. 154). – С. 179–184.
75. Роль VNTR полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота в развитии респираторно-кардиальной коморбидности / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина // Курский научно-практический вестн. «Человек и его здоровье». – 2014. – № 3. – С. 10–14.
76. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов / Е. А. Трифонова, Т. В. Габидулина, И. Ю. Бухарина, В. А. Степанов // Молекулярная медицина. – 2016. – № 1. – С. 8–14.
77. Сидорова, И. С. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 55–61.
78. Сидорова, И. С. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, А. Л. Унанян // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 1. – С. 107–112.
79. Стародубов, В. И. Репродуктивные проблемы демографического развития России / В. И. Стародубов, Л. П. Суханова. – М. : Менеджер здравоохранения, 2012. – 320 с.
80. Стокоз, К. Ю. История изучения преэклампсии и эклампсии в акушерстве / К. Ю. Стокоз, К. Ю. Лысяк // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2016. – Вып. 62. – С. 110–117.

81. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика / А. Н. Смирнов, С. А. Васильев, В. Л. Виноградов [и др.] // РМЖ. – 2013. – № 17. – С. 896.
82. Фетисова, И. Н. Наследственные факторы при различных формах нарушения функции супружеской пары / И. Н. Фетисова, Л. В. Посисеева, А. В. Поляков. – Иваново: изд-во «Иваново», 2009. – 240 с.
83. Финковский, А. В. Генетические и иммунологические аспекты плацентарной недостаточности в ранние сроки гестации : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Аркадий Владимирович. – М., 2005. – 24 с.
84. Халфорд-Князева, И. П. Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.01 / Халфорд-Князева Инесса Павловна. – М., 2013. – 22 с.
85. Хлипунова, Д. А. Клинико-диагностическое значение маркеров клеточной адгезии фагоцитов в развитии гипертензивных расстройств у беременных : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Хлипунова Дарья Александровна. – Иваново, 2015. – 194 с.
86. Ходжаева, З. С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика / З. С. Ходжаева, А. М. Холин, Е. М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 4–11.
87. Частота встречаемости полиморфизмов генов наследственной тромбофилии по результатам исследований пациентов, обратившихся в генетическую лабораторию / Н. К. Дегемерзанова, З. Б. Ракишева, М. В. Соломадин [и др.] // Генетика. – 2014. – № 3–4 (20–21). – С. 60–62.
88. Чермашенцев, А. А. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности ранних сроков : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Чермашенцев Александр Александрович. – М., 2005. – 28 с.
89. Чермянинова, О. В. Оценка роли полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и метаболизма оксида азота в развитии синдрома

- гиперстимуляции яичников / О. В. Чермянинова, В. В. Ковалев, Т. Б. Третьякова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2014. – № 14(2). – С. 19–22.
90. Чулков, В. С. Прогнозирование и профилактика осложнений при различных формах артериальной гипертензии у беременных : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 / Чулков Василий Сергеевич. – Челябинск, 2016. – 221 с.
91. Чурносков, М. И. Генетические исследования хронической плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода / М. И. Чурносков, О. С. Кокорина // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2014. – № 14(1). – С. 27–32.
92. Шамонина, Т. Н. Полиморфизм генов IL-1B при артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом / Т. Н. Шамонина, О. А. Радаева, Л. В. Новикова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-6. – С. 1195–1198.
93. Шахбазова, Н. А. Состояние новорожденных у женщин с гипертензивными расстройствами / Н. А. Шахбазова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 5. – С. 36–38.
94. Эндогенные кардиотонические стероиды: клинические перспективы / О. В. Федорова, Л. С. Коростовцева, Дж. И. Шапиро, А. Я. Багров // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 220–232.
95. Abnormal endothelium-dependent microvascular reactivity in recently preeclamptic women / J. Blaauw; R. Graaff; M. G. van Pampus [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 105 (3). – P. 626–632.
96. Accumulation of oxidative stress-related gene polymorphisms and the risk of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes – An 8-year prospective study / N. Katakami, H. Kaneto, T.-A. Matsuoka [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 235, № 2. – P. 408–414.
97. ACOG practice bulletin № 125. Chronic hypertension in pregnancy // *Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 119. – P. 396–407.
98. AGT M235T polymorphism contributes to risk of preeclampsia: evidence from a meta-analysis / S. Ni, Y. Zhang, Y. Deng [et al.] // *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.* – 2012. – Sep; 13(3). – P. 379–386.

99. An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and ectampsia / S. A. Treloar, D. W. Cooper, S. P. Brennecke [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 184, № 3. – P. 374–381.
100. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeunemaitre [et al.] // *Hypertension.* – 1994. – Jul; 24(1). – P. 63–69.
101. Angiotensin II type I receptor A1166C polymorphism increases the risk of pregnancy hypertensive disorders: Evidence from a meta-analysis / L. Zhang, H. Yang, H. Qin, K. Zhang // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 131–138.
102. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms and susceptibility of pre-eclampsia: a meta-analysis / R. Lin, Y. Lei, Z. Yuan [et al.] // *Ann. Hum. Genet.* – 2012. – Sep; 76(5). – P. 377–386.
103. Arngrimsson R., Hayward C., Nadaud S. Evidence for a familial pregnancy-induced hypertension locus in the eNOS-gene region // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 61. – P. 354–362.
104. Association between Angiotensinogen M235T Polymorphism and Preeclampsia in Iranian Pregnant Women / R. Afshariani, J. Roozbeh, M. Sharifian [et al.] // *J. Family Reprod. Health.* – 2014. – Dec; 8(4). – P. 169–173.
105. Association between endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and risk of metabolic syndrome / C.-S. Liu, Ru-J. Huang, F.-C. Sung [et al.] // *Dis. Markers.* – 2013. – Vol. 34, № 3. – P. 187–197.
106. Association between HLA-G genotype and risk of pre-eclampsia: a case-control study using family triads / S. Hylenius, A. M. Andersen, M. Melbye [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 10, № 4. – P. 237–246.
107. Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension: a community-based study / X. Jiang, H. Sheng, J. Li [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2009. – Vol. 23. – P. 176–181.

108. Association of endothelial nitric oxide synthase gene rs 1799983 polymorphism with susceptibility to prostate cancer: a meta-analysis / J. H. Wu, K. Y. Hong, Sh. M. Y. Xu // *Tumour. Biol.* – 2014. – Vol. 35, № 7. – P. 7057–7062.
109. Association of endothelial nitric oxide synthase gene variants (-786 T>C, intron 4 b/a VNTR and 894 G>T) with idiopathic recurrent pregnancy loss: A case-control study with haplotype and in silico analysis [Электронный ресурс] / A. Azani, A. Hosseinzadeh, R. Azadkhah [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Aug; vol. 215. – P. 93–100. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605668>.
110. Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women / M. Aung, T. Konoshita, J. Moodley, P. Gathiram // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – May 18, № 215. – P. 180–187.
111. Association of G-protein beta-3 subunit gene (GNB3) T825 allele with Type II diabetes / J. G. Kiani, M. Saeed, S. H. Parvez, P. M. Frossard // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2005. – Apr; 26(2). – P. 87–88.
112. Association of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients / O. Pavlova, S. Ogurtsova, M. Liventseva [et al.] // *J. of Hypertension.* – 2015. – № 13. – P. 24–44.
113. Association of the GPIa C807T and GPIIIa PlA1/A2 polymorphisms with premature myocardial infarction in men / G. Benze, J. Heinrich, H. Schulte [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23(4). – P. 325–330.
114. Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with severe preeclampsia / T. Yoshimura, M. Yoshimura, A. Tabata [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2000. – Vol. 7. – P. 238–241.
115. Association of the Platelet Glycoprotein Ia C807T Gene Polymorphism With Non-fatal Myocardial Infarction in Younger Patients / S. Santoso, T. J. Kunicki, H. Kroll [et al.] // *Blood.* – 1999. – Vol. 93(8). – P. 2449–2453.

116. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate and late-onset preeclampsia / H. Boyd, H. Tahir, J. Wohlfahrt, M. Melbye // *Am. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 12. – P. 1611–1619.
117. Baudin, B. Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension / B. Baudin // *Exp. Physiol.* – 2005. – May; 90(3). – P. 277–282.
118. Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage / C. Ticconi, F. Mancinelli, P. Gravina [et al.] // *Gynecol. Obstet Invest.* – 2011. – Vol. 71(3). – P. 198–201. DOI: 10.1159/000317522. Epub 2010 Dec 15.
119. Bressler, J. Interaction between the NOS3 gene and obesity as a determinant of risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study / J. Bressler // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. 3–12.
120. Bussel, J. B. Platelets: New Understanding of Platelet Glycoproteins and Their Role in Disease / J. B. Bussel, T. J. Kunicki, A. D. Michelson // *Hematology.* – 2000. – № 1. – P. 222–240.
121. C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and blood pressure in the elderly: a population-based study / E. Casiglia, V. Tikhonoff, A. Mazza [et al.] // *J. Hypertens.* – 2005. – Nov, 23(11). – P. 1991–1996.
122. C825T polymorphism in the human G protein beta 3 subunit gene and preeclampsia; a case control study / M. W. C Jansen, R. M Bertina, H. L Vos [et al.] // *Hypertens. Pregnancy.* – 2004. – Vol. 23 (2). – P. 211–218.
123. Chappel, S. Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia / S. Chappel, L. Morgan // *Clin. Sci. (Lond).* – 2006. – Vol. 110, № 4. – P. 443–458.
124. Chesley, L. C. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women / L. C. Chesley, D. W. Cooper // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1986. – Vol. 93, № 9. – P. 898–908.
125. Concomitant presence of endothelial nitric oxide 894T and angiotensin II-converting enzyme D alleles are associated with diabetic nephropathy in a Kurdish population from Western Iran / Z. Rahimi, A. Vaisi-Raygani, Z. Rahimi, A. Parsian // *Nephrology (Carlton).* – 2012. – № 17(2). – P. 175–181.

126. Contribution of genome-environment interaction to pre-eclampsia in a Havana Maternity Hospital / R. Lardoeyt, G. Vargas, J. Lumpuy [et al.] // *MEDICC Review*. – 2013. – Vol. 15 (3). – P. 22–29.
127. Corvol, H. Genome-wide association meta-analysis identifies five modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis / H. Corvol, S. M. Blackman, P. Y. Boëlle [et al.] // *Nature Communications*. – 2015. – № 6. – P. 8382.
128. Dekker, G. The etiology of preeclampsia: the role of the father / G. Dekker, P. Y. Robillard, C. Roberts // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 89. – P. 126–132.
129. Effects of eNOS polymorphisms on nitric oxide formation in healthy pregnancy and in pre-eclampsia [Электронный ресурс] / V. C. Sandrim, A. C. Palei, J. T. Sertorio [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2010. – Jul; vol. 16 (7). – P. 506–510. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20457799>.
130. Egeberg, O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia / O. Egeberg // *Thromb. Diath Haemorrh.* – 1965. – Vol. 13. – P. 516–530.
131. El Shamieh, S The genetic dissection of essential hypertension / S. El Shamieh, S. Visvikis-Sies, Jr. A. W. Cowley // *Nat. Rev. Genet.* – 2006. – Vol. 7(11). – P. 829–840.
132. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (Glu298Asp) and development of pre-eclampsia: a case-control study and a meta-analysis / C. K. Yu, J. P Casas, M. D. Savvidou [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2006. – Vol. 16. – P. 6–7.
133. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (G894T, 4b/a and T-786C) and preeclampsia: meta-analysis of 18 case-control studies / H. Chen, G. Zhao, M. Sun [et al.] // *DNA Cell Biol.* – 2012. – Vol. 31, № 6. – P. 1136–1145.
134. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / J. P. Casas, L. E. Bautista, S. E. Humphries, A. D. Hingorani // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 1359–1365,
135. Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclampsia A multicenter case-control study / N. C. Serrano, J. P. Casas, L. A. Díaz [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44. – P. 702–707.

136. Expectant management of preeclampsia superimposed on chronic hypertension / A. Samuel, C. Lin, K. Parviainen [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2011. – Vol. 24, № 7. – P. 907–911.
137. Facco, F. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis / F. Facco, W. You, W. Grobman // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 113(6). – P. 1206–1216.
138. Factor V Leiden and factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome / C. Benedetto, L. Marozio, L. Salton [et al.] // *Acta Obstet Gynecol. Scand.* – 2002. – Vol. 81, № 12. – P. 1095–1113.
139. Factor XIII Val34Leu variant and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis / M. Shafey, J. L. Anderson, D. Scarvelis [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 97. – P. 635–641.
140. Familial aggregation of preeclampsia and intrauterine growth restriction in a genetically isolated population in The Netherlands / A. L. Berends, E. A. Steegers, A. Isaacs [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 16 (12). – P. 1437–1442.
141. Ferlito, S. Physiological, metabolic, neuroendocrine and pharmacological regulation of nitric oxide in humans / S. Ferlito // *Minerva Cardioangiol.* – 2000. – № 48 (6). – P.169–176.
142. Gabriel, F. Cardiovascular effects of the angiotensin type 2 receptor / F. Gabriel, A. Moreira, T. Henriques-Coelho // *Revista Portuguesa de Cardiologia.* – 2014. – Vol. 33, № 07. – P. 439–449.
143. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension / M. Barbalic, T. Sraric-Juric, F. Cambien [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 19. – P. 837–842.
144. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population / R. Arngrimsson, S. Bjornsson, R. Geirsson [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1990. – Vol. 97. – P. 762–769.
145. Genetic biomarkers of hypertension and future challenges integrating epigenomics / M. de Lange, H. Snieder, R. A. Ariëns [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2012. – Vol. 414. – P. 259–265.

146. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension / H. Salonen Ros, P. Lichtenstein, L. Lipworth, S. Cnattingius // *Am. J. Med. Genet.* – 2000. – Vol. 91, № 4. – P. 256–260.
147. Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension / A. Jones, S. S. Dhamrait, J. R. Payne [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Oct; 42(4). – P. 500–506.
148. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population / F. Paillard, D. Chansel, E. Brand [et al.] // *Hypertension.* – 1999. – Sep; 34(3). – P. 423–429.
149. Glycoprotein Ia gene C807T polymorphism and risk for major adverse cardiac events within the first 30 days after coronary artery stenting / N. Von Beckerath, W. Koch, J. Mehilli [et al.] // *Blood.* – 2000. – Vol. 95(11). – P. 3297–3301.
150. Guanylylcyclase A inhibits angiotensin II type 1A receptor mediated cardiac remodeling, an endogenous protective mechanism in the heart / Y. Li, I. Kishimoto, Y. Saito [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, №13. – P. 1722–1728.
151. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice / R. W. Colman, V. J. Marder, A. W. Clowes [et al.]. – Philadelphia, 2006. – 1827 p.
152. Hillermann, R. The glu29-to-asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an increased risk for abruptio placentae in pre-eclampsia / R. Hillermann, K. Carelse, G. S. Gebhardt // *J. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 50. – P. 415–419.
153. Howley, H. E. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction / H. E. Howley, M. Walker, M. A. Rodger // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 192. – P. 694–708.
154. Huber, M. Role of the angiotensin II type 2 receptor gene (+1675G/A) polymorphism on left ventricular hypertrophy and geometry in treated hypertensive patients / M. Huber // *J. Hypertens.* – 2010. – № 28(6). – P. 1221–1229.
155. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3-prime untranslated region: a mechanism for functional

- single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes / P. Sethupathy, C. Borel, M. Gagnebin [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 81. – P. 405–413.
156. Hutcheon, J. A. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy / J. A. Hutcheon, S. Lisonkova, K. S. Joseph // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 391–403.
157. Hypertension-linked mutation in the adducin alphasubunit leads to higher AP2-mu2 phosphorylation and impaired Na⁺K⁺-ATPase trafficking in response to GPCR signals and intracellular sodium / R. Efendiev, R. T. Krmar, G. Ogimoto [et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95(11). – P. 1100–1108.
158. Inheritance and perinatal consequences of inherited thrombophilia in Greece / M. Karakantza, G. Androutsopoulos, A. Mougouli [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2008. – Vol. 100(2). – P. 124–129.
159. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population / J. M. Said, J. R. Higgins, E. K. Moses [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012. – Vol. 91(2). – P. 250–255.
160. Inherited thrombophilic factors in women with unexplained intrauterine fetal deaths / P. Ivanov, R. Komsa-Penkova, E. Konova [et al.] // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. – 2009. – Vol. 48(4). – P. 3–7.
161. Jordan, F. L. The familial tendency in thromboembolic disease / F. L. Jordan, A. Nandorff // *Acta Med. Scand.* – 1956. – Vol. 156(4). – P. 267–275.
162. Joshi, M. S. Effects of human endothelial gene polymorphisms on cellular responses to hyperglycaemia: role of NOS3 (Glu298Asp) and ACE (I/D) polymorphisms / M. S. Joshi // *Diab. Vasc. Res.* – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 276–283.
163. Lack of association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and hypertension in Japanese / K. Ono, T. Mannami, S. Baba [et al.] // *Hypertens Res.* – 2003. – Feb; 26(2). – P. 131–134.
164. Lie, R. Fetal and maternal contributions to risk of Preeclampsia: population based study / R. Lie, S. Rasmussen, H. Brunborg // *BML.* – 1998. – Vol. 316. – P. 1343–1347.

165. Lvovs, D. Polygenic approach to research polygenic diseases / D. Lvovs, O. O. Favorova, A. V. Favorov // *Acta Naturae*. – 2012. – Vol. 14(3). – P. 62–75.
166. Management of hypertensive disorders in pregnancy / H. N. Moussa, S. E. Arian, B. M. Sibai [et al.] // *Women's Health*. – 2014. – Vol. 10, № 4. – P. 385–404.
167. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health / J. Vogel, J. Souza, R. Mori [et al.] // *BJOG*. – 2014. – № 121 (1). – P. 76–88.
168. Medica, I. Genetic polymorphisms in vasoactive genes and preeclampsia: a meta-analysis / I. Medica, A. Kastrin, B. Peterlin // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2007. – Vol. 131, № 2. – P. 115–126.
169. Monisha, B. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus / B. Monisha, P. Vats // *Indian J. of Human Genetics*. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 10–19.
170. Mottl, A. K. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: a HuGE review / A. K. Mottl, D. A. Shoham, K. E. North // *Genet. Med.* – 2008. – Aug; 10(8). – P. 560–574.
171. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C Text / R. Bertina, B. Koeleman, T. Kostcr [et al.] // *Nature*. 1994. – Vol. 369. – P. 64–67.
172. Nachman, R. L. Hypercoagulable states / R. L. Nachman, R. Silverstein // *Ann. Int. Med.* – 1993. – Vol. 119(8). – P. 819–827.
173. Nakayama, T. Comparison between essential hypertension and pregnancy-induced hypertension: a genetic perspective / T. Nakayama, T. Yamamoto // *Endocrine J.* – 2009. – Vol. 56 (8). – P. 921–934.
174. Newman, P. J. The human platelet alloantigens, P1A1 and P1A2, are associated with a leucine 33/proline 33 aminoacid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing / P. J. Newman, R. S. Derbes, R. H. Aster // *J. Clin. Invest.* – 1989. – Vol. 83(5). – P. 1778–1781.

175. NOS3 variants, physical activity, and blood pressure in the European Youth Heart Study / A. Grøntved, L. B. Andersen, P. W. Franks [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24, № 4. – P. 444–450.
176. Plasma uric acid remains a marker of poor outcome in hypertensive pregnancy: a retrospective cohort study / T.-A. Hawkins, J. M. Roberts, G. J. Mangos [et al.] // *BJOG.* – 2012. – Vol. 119, № 4. – P. 484–492.
177. Polymorphisms in nitric-oxide synthase 3 may influence the risk of urinary-bladder cancer / C. Ryk, N. P. Wiklund, T. Nyberg, P. J. de Verdier // *Nitric Oxide.* – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 338–343.
178. Polymorphisms of F2, PROC, PROZ, and F13A1 Genes are Associated With Recurrent Spontaneous Abortion in Chinese Han Women [Электронный ресурс] / A. A. P. Zonouzi, A. P. Zonouzi, Y. Aftabi [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2018. – Jan 1. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29363996>.
179. Pre-eclampsia / E. A. Steegers, P. von Dadelszen, J. J. Duvekot [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, № 9741. – P. 631–644.
180. Pre-eclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum / F. Pettit, G. Mangos, G. Davis [et al.] // *Pregnancy Hypertension: An Int. J. of Women's Cardiovascular Health.* – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 198–204.
181. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions / B. T. Bateman, P. Bansil, S. Hernandez-Diaz [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 206. – P. 134.
182. Rahimi, Z. AT2R-1332 G:A polymorphism and its interaction with AT1R 1166 A:C, ACE I/D and MMP-9-1562 C:T polymorphisms: risk factors for susceptibility to preeclampsia / Z. Rahimi, A. Aghaei, A. Vaisi-Raygani // *Gene.* – 2014. – Vol. 15, № 538(1). – P. 176–181.
183. Rahimi, Z. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) 4a/b and G894T Polymorphisms and Susceptibility to Preeclampsia / Z. Rahimi, A. Aghaei, A. Vaisi-Raygani // *J. Reprod. Infertil.* – 2013. – № 14(4). – P. 184–189.

184. Relationship between polymorphisms in thrombophilic genes and preeclampsia in a Brazilian population / C. A. Dalmaz, K. G. Santos, M. R. Botton [et al.] // *Blood Cells, Molecules and Diseases*. – 2006. – № 37. – P. 107–110.
185. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2000. – № 183. – P. 1–22.
186. Role of inflammatory cytokines and eNOS gene polymorphism in pathophysiology of preeclampsia / A. Singh, D. Sharma, C. Raghunandan [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 63 (3). – P. 244–251.
187. Role of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and hypertension-induced end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease / G. Ramanathan, R. Elumalai, S. Periyasamy, B. Lakkakula // *Iran J. Kidney Dis.* – 2014. – № 8 (4). – P. 265–277.
188. Role of the 807 C/T polymorphism of the $\alpha 2$ gene in platelet GP IA collagen receptor expression and function effect in thromboembolic diseases / J. Corral, R. Gonzalez-Conejero, J. Rivera [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol. 81(6). – P. 951–956.
189. Shenoy, V. Pre-eclampsia: connecting angiogenic and metabolic pathways / V. Shenoy, K. Kanasaki, R. Kalluri // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2010. – № 21 (9). – P. 529–536.
190. Sodium excretion as a modulator of genetic associations with cardiovascular phenotypes in the European Projecton Genes in Hypertension / T. Kuznetsova, J. A. Staessen, E. Brand [et al.] // *J. Hypertens.* – 2006. – Feb, 24(2). – P. 235–242.
191. Soualmia, H. Candidate Genes in Hypertension / H. Soualmia // *Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension* / ed. by Madhu Khullar. – IntechOpen, 2012. – 236 p.
192. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene / P. A. Marsden, H. H. Heng, S. W. Scherer [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268. – P. 17478–17488.

193. Susceptibility to pre-eclampsia in Finnish women is associated with R485K polymorphism in the factor V gene, not with Leiden mutation / F. Faisel, E. L. Romppanen, M. Hiltunen [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 12, № 3. – P. 187–191.
194. Tang X. Role of C825T polymorphism of GNBeta3 gene in preeclampsia / X. Tang, M. Guruju, G. P. Rajendran [et al.] // *Hypertens. Pregnancy.* – 2006. – Vol. 25 (2). – P. 93–101.
195. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and development of preeclampsia/eclampsia: a meta-analysis and meta-regression of observational studies / M. H. Zafarmand, M. E. Nijdam, A. Franx [et al.] // *J. of Hypertension.* – 2008. – Vol. 26, № 9. – P. 1726–1734.
196. The genetics of haemostasis: a twin study [Электронный ресурс] / Z. Xu, Y. Zhang, W. Liu [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Jan 13, № 357(9250). – P. 101–105. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11197396>.
197. The GNB3 C825T polymorphism influences platelet aggregation in human whole blood / F. Dusse, U. H. Frey, A. Bilalic [et al.] // *Pharmacogenet Genomics.* – 2012. – Jan, 22(1). – P. 43–49.
198. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study / E. Nilsson, H. S. Ros, S. Cnattingius, P. Lichtenstein // *BJOG.* – 2004. – Vol. 111 (3). – P. 200–206.
199. The relationship between three X-linked genes and the risk for hypertension among northeastern Han Chinese / J. Li, Y. Wang, Y. Li [et al.] // *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2015. – № 16(4). – P. 1321–1328.
200. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children / L. J. Bloem, A. K. Manatunga, D. A. Tewksbury, J. H. Pratt // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95. – P. 948–953.
201. The significance of –786T > C polymorphism of endothelial NO synthase (eNOS) gene in severe preeclampsia / A. Seremak-Mrozikiewicz, K. Drews, M. Barlik [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2011. – Vol. 24, № 3. – P. 432–436.

202. Thrombophilia and fetal growth restriction / E. Verspyck, J. Y. Borg, V. Le Cam-Duchez [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2004. – Vol. 113(1). – P. 36–40.
203. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review / L. Robertson, O. Wu, P. Langhorne [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2006. – Vol. 132, № 2. – P. 171–196.
204. Thrombophilic risk factors for placental stillbirth / M. J. Simchen, K. Ofir, O. Moran [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 153(2). – P. 160–164.
205. Treatment of adverse perinatal outcome in inherited thrombophilias: a clinical study / A. Kosar, B. Kasapoglu, S. Kalyoncu [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2011. – Vol. 22(1). – P. 14–18.
206. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia/ G. A. Dekker, J. I. P. de Vries, P. M. Doelitzsch [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 173. – P. 1042–1048.
207. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets / T. J. Kunicki, R. Orzechowski, D. Annis [et al.] // *Blood.* – 1993. – Vol. 82(9). – P. 2693–2703.
208. Voetsch, B. Genetic determinants of arterial thrombosis / B. Voetsch, J. Loscalzo // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 216–229.
209. Wang, L. Association between single-nucleotide polymorphisms in six hypertensive candidate genes and hypertension among northern Han Chinese individuals / L. Wang, B. Zhang, M. Li // *Hypertension Research.* – 2014. – № 37. – P. 1068–1074.
210. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. – Geneva : WHO, 2011. – 38 p.
211. Williams, P. J. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy / P. J. Williams, F. B. Pipkin // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 405–417.
212. Yoder, S. R. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age / S. R. Yoder, L. L. Thornburg, J. D. Bisognano // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol. 122. – P. 890–895.