

005049539

На правах рукописи

ХАЛФОРД-КНЯЗЕВА ИНЕССА ПАВЛОВНА

Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии

14.01.01 – акушерство и гинекология

03.01.04 – биохимия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

7 ФЕВ 2013

Москва

2013

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии, кафедре биохимии и молекулярной медицины Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБУ ВПО «Российский университет дружбы народов»

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО РУДН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Виктор Евсеевич Радзинский

кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В. Ломоносова, старший научный сотрудник лаборатории генных и клеточных технологий Факультета фундаментальной медицины
Лариса Михайловна Самоходская

Официальные оппоненты: **Шалина Раиса Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета

Титов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

Защита диссертации состоится «19» февраля 2013 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 212.203.01 при ФГБУ ВПО «Российский университет дружбы народов» по адресу 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «18» января 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Ордянец Ирина Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Преэклампсия (ПЭ), или гестоз – осложнение беременности, развивающееся после 20-й недели и характеризующееся полиорганной недостаточностью. В основе синдрома ПЭ лежит генерализованная эндотелиальная дисфункция, ведущая к расстройству общего кровообращения во время беременности. В мире ПЭ осложняет течение беременности в 2 – 8%, и является одной из главных причин заболеваемости и смертности матери и плода (khan K.S. et al., 2006; Duley L., 2009; Berg C.J. et al., 2009; Steegers E.A. et al., 2010). В структуре причин преждевременных родов во всем мире на долю ПЭ приходится до 15% (Duley L., 2009; Berg C.J. et al., 2009). В РФ частота заболеваемости ПЭ на редкость стабильна и варьирует от 22,2% до 17,8% за последние десять лет (Радзинский В.Е., 2012). Уровень заболеваемости новорожденных на фоне ПЭ колеблется от 64 до 78%, а перинатальная смертность составляет 18-30% (Радзинский В.Е., 2012). По данным ВОЗ, у каждого 5-го ребёнка, родившегося от матери с ПЭ, в той или иной степени происходит нарушение физического и психоэмоционального развития, значительно выше уровень заболеваемости в младенческом и раннем детском возрасте.

До настоящего времени, несмотря на достигнутый высокий уровень ряда медицинских технологий, многие вопросы, посвященные проблеме ПЭ, остаются малоизученными, спорными и противоречивыми. Излечить ПЭ невозможно, поэтому цель терапии – предотвратить прогрессирование имеющегося заболевания и уменьшить выраженность клинических симптомов. Эффективность коррекции данного состояния значительно выше при начальных стадиях заболевания. Следовательно, актуален поиск методов прогнозирования и ранней диагностики ПЭ, оценки вероятности развития ПЭ еще до беременности, чтобы своевременно провести комплекс профилактических мероприятий и предгравидарную подготовку (Imminge-Finger I. et al., 2008; Kalkunte S. et al., 2009).

Причина ПЭ остаётся до сих пор до конца не ясной и зависит от множества факторов. В основе патогенеза ПЭ лежит патологическая инвазия трофобласта, связанная с нарушением трансформации мышечного слоя спиральных артерий миометрия, в результате чего развивается острая дисфункция эндотелия спиральных артерий и системный эндотелиоз, происходит системный сосудистый спазм и формируется системный воспалительный ответ. Эти процессы сопровождаются нарушением в работе систем гемостаза, ангиогенеза, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (Поздняков И.М. и соавт., 2008; Mütze S. et al., 2008; Wang Z. et al., 2009; Wang A et al., 2009; Myatt L., Webster R.P., 2009).

ПЭ рассматривают как генетически детерминированную недостаточность процессов адаптации материнского организма к новым условиям существования, которые возникают с развитием беременности (Национальное руководство «Акушерство», 2007). Роль генетических

факторов в развитии ПЭ составляет более 50%, и вклад материнских генов в этот процесс превышает генетическую компоненту плода (Snattingius S. et al., 2004; Goddard K.A. et al., 2007; Roten L.T. et al. 2009). К настоящему времени изучено более 50 генов, предположительно связанных с развитием ПЭ (Chappell S., Morgan L., 2006), однако полностью определить спектр генов, ответственных за развитие ПЭ, еще не удалось.

68% женщин с ПЭ имеют отеки (Sibai B., 2005), однако, в большинстве стран отечный синдром как критерий диагноза ПЭ не рассматривается, так как отеки возможны и при физиологическом течении беременности. В то же время, выраженные отеки могут служить предвестником дальнейшего развития ПЭ, поскольку отражают повышенную проницаемость эндотелия сосудов и недостаток белка в плазме крови, что может быть связано с дисфункцией эндотелия и экскрецией белка почками.

Цель исследования.

Оценить роль полиморфизма генов белков, связанных с регуляцией артериального давления (АД), участвующих в плацентации, связанных с оксидативным стрессом и влияющих на функцию эндотелия, вовлеченных в системный воспалительный ответ, в прогнозировании риска развития ПЭ.

Задачи исследования:

1. Изучить и сравнить частоты встречаемости аллельных вариантов генов белков, связанных с РААС – ACE (I/D), AGT (M235T); участвующих в плацентации – VEGF (C936T), MMP9 (C(-1562)T); связанных с оксидативным стрессом и влияющих на функцию эндотелия – NOS3 (G894T, intron 4a/b), CYBA (C242T), MTHFR (C677T); вовлеченных в системный воспалительный ответ – MBL2 (G161A codon 54), у беременных с ПЭ и в группе контроля.
2. Изучить взаимосвязь носительства комбинаций вышеуказанных генов с формированием предрасположенности к развитию ПЭ и выявить комбинации аллельных вариантов генов, обладающие наибольшей прогностической ценностью.
3. Определить группы риска развития ПЭ по данным различных сочетаний генотипов полиморфизмов исследованных генов.

Научная новизна.

- В результате проведенного исследования расширены представления о роли ряда генов белков, связанных с РААС, участвующих в плацентации, связанных с оксидативным стрессом и влияющих на функцию эндотелия, вовлеченных в системный воспалительный ответ, в развитии ПЭ и расширены представления о патогенезе данного осложнения.
- Впервые проанализирована встречаемость различных комбинаций генотипов аллельных вариантов изученных генов у женщин с ПЭ в сравнении с женщинами с нормально протекающей беременностью.

- Впервые изучен синергический эффект различных сочетаний «функционально неблагоприятных» генотипов, а также антагонистический эффект различных сочетаний «благоприятных» и «неблагоприятных» генотипов данных генов при развитии ПЭ.
- Доказана возможность использования определения носительства мутантного аллеля 161А гена MBL2, мутантного аллеля D гена ACE и мутантного генотипа 235ТТ гена AGT в качестве информативных маркеров прогнозирования развития ПЭ.

Практическая значимость.

Определение комбинаций генотипов генов ACE, MBL2, AGT может быть использовано в качестве предгравидарного прогнозирования и доклинической диагностики ПЭ. Это позволит выделить группы риска развития ПЭ и провести раннее оздоровление женщин до и во время беременности с целью улучшения исхода беременности и родов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Носительство аллельных вариантов генов белков, связанных с регуляцией АД (ACE, AGT), и белков, участвующих в развитии системного воспалительного ответа (MBL2), ассоциировано с развитием ПЭ с отечным синдромом.
2. Оценка сочетаний генотипов генов (пары ACE-MBL2 и MBL2-AGT), а также подсчет количества одновременно выявляемых мутаций (пара ACE-MBL2) более точно определяют вероятность развития ПЭ.
3. Носительство полиморфных маркеров разных генов имеет не только значимость, но и разнонаправленность действия (не только негативное, но и протективное) на вероятность развития ПЭ.
4. Определение в крови мутантных аллельных вариантов генов ACE, MBL2 и AGT с применением балльной шкалы оценки результатов генотипирования аллельных вариантов данных генов, может быть применено для выявления степени риска развития ПЭ.
5. Отечный синдром ассоциирован с тремя выявленными полиморфизмами, тогда как протеинурия и артериальная гипертензия (АГ) не связаны с полиморфизмами ACE i/D и AGT M235T, что может указывать на влияние других полиморфизмов в развитии АГ и протеинурии.

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследования используются в учебном процессе; для оценки данных генотипирования пациенток с ПЭ; при выполнении государственного контракта № 16.512.11.2030 от 14 февраля 2011 г. с Министерством образования и науки РФ по теме «Разработка метода дифференцированного выявления генетических маркеров аллельных вариаций генов материнской и фетальной ДНК, ведущих к нарушению роста и развития плода, в крови матери».

Апробация работы.

Основные положения работы доложены и обсуждены на совместном заседании сотрудников кафедры биохимии и молекулярной медицины, кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова и кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (8 июня 2012).

Материалы диссертации доложены на 13м международном конгрессе по контраверсиям в акушерстве, гинекологии и вопросах бесплодия (Берлин, Германия, 2010).

Публикации.

По теме диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ в отечественной и зарубежной печати, из них 3 – в журналах, включенных в перечень ВАК РФ.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 21 отечественный и 144 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 25 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Контингент, материалы и методы исследования.

Для решения поставленных задач были обследованы 216 женщин в возрасте от 20 до 41 года. *Основную группу* составили 116 пациенток с «чистой» формой ПЭ и с выраженным отеком синдромом. *В контрольную группу* вошли 100 родильниц с физиологическим течением одноплодной беременности и родов (отсутствие симптомов ПЭ и отеков), а также отсутствием ПЭ в анамнезе.

Критериями включения в основную группу стали: наличие у беременных симптомов ПЭ или выраженных отеков, одноплодная беременность, оба родителя принадлежат к славянской народности. *Критериями исключения для обеих групп* являлись сопутствующие экстрагенитальные заболевания (гипертония, системные аутоиммунные, эндокринные заболевания), диагностированные вне беременности; наличие специфических инфекций, нейроинфекции, черепно-мозговые травмы в анамнезе, нейродегенеративные заболевания, опухоли головного мозга; наличие у плода аномалий развития, Rh-конфликта; вредные привычки женщины (курение, злоупотребление алкоголем, наркотиками). *Критериями диагноза «преэклампсия»* послужили: артериальная гипертензия (повышение систолического АД >135 мм рт. ст., диастолического >85 мм рт. ст., при гипотензии – увеличение систолического АД на 30 мм рт. ст. и более от исходного до беременности, а диастолического – на 15 мм рт. ст. и выше); протеинурия - от 300 мг/сутки. Диагноз ставился при наличии хотя бы одного критерия (Национальное руководство

«Акушерство», 2007; Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии, 2007). *Критериями отечного синдрома послужили:* отеки ног, рук, живота, лица (не пропадают после ночного отдыха); скрытые отеки (патологическая прибавка массы тела ≥ 900 г за неделю, неравномерно) (<http://www.preeclampsia.org/health-information/signs-and-symptoms>).

Всем исследованным женщинам проводилось полное клиническое обследование, изучение анамнеза, физикальных и лабораторных данных; акушерское исследование; объективное обследование новорожденных. У каждой женщины, включенной в исследование, проводился забор венозной крови для генетического анализа, состоящего из этапа выделения ДНК и последующего проведения полимеразной цепной реакции.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета Statistica 8.0 с использованием t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни и Фишера для параметрических признаков. Для исследования зависимости непараметрических признаков использовались таблицы сопряженности 2x2 с применением двустороннего точного критерия Фишера, в таблицах сопряженности 2x3 и 3x4 применялся критерий χ^2 Пирсона. Производился расчет отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ). Многофакторный анализ проводился с использованием модели логистической регрессии. Подбор коэффициентов для создания балльной шкалы осуществлялся при помощи регрессионного анализа. Уровень значимости был принят как $p < 0,05$.

Клиническая характеристика обследованных женщин.

Средний возраст женщин основной и контрольной групп существенно не различался ($28,26 \pm 4,38$ и $29,13 \pm 4,83$ лет соотв., $p > 0,05$). Средние значения индекса массы тела (ИМТ) в сравниваемых группах не выходили за пределы нормальных показателей, однако женщины основной и контрольной групп статистически достоверно отличались по средним значениям ИМТ ($p < 0,05$), а у женщин с тяжелой ПЭ ИМТ оказался повышенным ($25,87 \pm 1,96$ и $21,11 \pm 2,58$, $p = 0,0040$). У 43,1% обследованных женщин основной группы выявлен только выраженный отечный синдром. У 56,9% женщин основной группы в той или иной степени выраженности были выявлены артериальная гипертензия и/или протенурия во время данной беременности, где протенурия встречалась у 36,2% женщин с ПЭ, а повышение АД – у 37,9%.

Спектр выявленных соматических заболеваний в основной и контрольной группах был представлен заболеваниями сердечно-сосудистой (10,3% и 8,0% соответственно), дыхательной (5,2% и 3,0%), пищеварительной (15,5% и 19,0%) и мочевыделительной (17,2% и 9,0%) систем, а также заболеваниями иммунной системы (аллергические реакции) (25,0% и 18,0%), анемией (5,2% и 0%) и миопсией разной степени (34,5% и 29,0%) ($p > 0,05$).

У женщин в основной и контрольной группах средний возраст менархе, длительность менструального цикла и продолжительность менструаций были

сопоставимы и соответствовали физиологическим параметрам. Однако в основной группе, в отличие от группы сравнения, обращает внимание достоверно более высокая частота обильных менструаций (16,4% и 5,0%, $p=0,0088$) и дисменореи (22,4% и 10,0%, $p=0,01717$).

Анализ гинекологической заболеваемости выявил статистически достоверную разницу только в наличии миомы матки, в основной группе она обнаружена у 5,2% пациенток, а в контрольной – ни у одной ($p<0,05$). ВЗОМТ встречались у 12,1% женщин основной группы и у 12,0% женщин группы контроля, кисты яичников – у 4,3% и 4,0% соответственно, нарушения менструального цикла – у 4,3% и 3,0%, доброкачественные заболевания шейки матки – у 14,7% и 10,0% ($p>0,05$). В группе контроля, в отличие от женщин основной группы, чаще наблюдался эндометриоз (6,0% и 5,2%), вагинит (27,0% и 23,3%) ($p>0,05$).

В репродуктивном анамнезе у женщин основной группы, в отличие от женщин группы контроля, чаще встречались неразвивающаяся беременность (12,9% и 9,0%) и самопроизвольные выкидыши (15,5% и 11,0%) ($p>0,05$). Частота аборт была выше среди женщин группы сравнения, в отличие от женщин с ПЭ (29,0% и 25,0%) ($p>0,05$). Наследственность близких кровных родственников по женской линии у женщин основной группы отягощена ПЭ в 4,3 раза чаще, чем у женщин группы сравнения (12,9% и 3,0%, $p=0,0118$).

При анализе осложнений данной беременности в основной группе, в сравнении с женщинами группы контроля, достоверно чаще встречались: угроза прерывания текущей беременности (36,2% и 17,0%), ОРВИ (36,2% и 23,0%), гестационный сахарный диабет (8,6% и 1,0%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (23,3% и 5,0%), маловодие (11,2% и 3,0%) ($p<0,05$). Частота вагинитов, гестационного пиелонефрита, раннего токсикоза беременных, многоводия в обеих группах статистически не отличалась ($p>0,05$).

При анализе данных обследования новорожденных значимых различий по степени доношенности между группами не отмечалось ($p>0,05$), однако, при сравнении средней и тяжелой степеней ПЭ с контрольной группой выявлены статистически значимые отличия гестационного срока родоразрешения ($38,63\pm 1,07$ и $39,20\pm 0,99$, $p=0,0217$; $35,50\pm 5,20$ и $39,20\pm 0,99$, $p=0,0452$). Показатели среднего веса и роста новорожденных между основной и контрольной группами достоверно не различались ($p>0,05$). При средней тяжести и тяжелой ПЭ средний вес и рост новорожденных снижены статистически значимо ($p<0,05$). Отмечаются статистически значимые отличия в состоянии новорожденных по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни ($7,69\pm 0,72$ и $8,08\pm 0,46$, $p=0,0004$; $8,27\pm 0,66$ и $8,65\pm 0,56$, $p=0,0001$). С утяжелением ПЭ средняя оценка по шкале Апгар ухудшается со статистической значимостью по сравнению с новорожденными группы контроля ($p<0,05$). У новорожденных основной группы и группы сравнения выявлены гипоксия плода (30,2% и 6,0%), морфофункциональная незрелость (20,7% и 5,0%), задержка роста плода (7,8% и 0%) ($p<0,05$).

Результаты молекулярно-генетического исследования.

Гены белков, принимающих участие в регуляции АД.

РААС играет центральную роль в регуляции АД, сосудистого ремоделирования и внеклеточного объема жидкости. Во время беременности у матери функционируют две основные ренин-продуцирующие системы: почечная и маточно-плацентарная (Shah D.M., 2005). Полноценная локальная РААС в маточно-плацентарной системе может регулировать регионарный материнской межворсинчатый кровоток.

При исследовании полиморфизма i/D гена ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ) было обнаружено, что среди женщин основной группы частота встречаемости мутантной D-аллели выше, а гомозиготного генотипа i-аллели ниже, по сравнению с женщинами группы контроля ($p=0,0206$ и $p=0,0099$ соотв.). Процент гетеро- и гомозиготных носительниц аллели D был выше в основной группе ($p=0,0099$) (рис. 1).

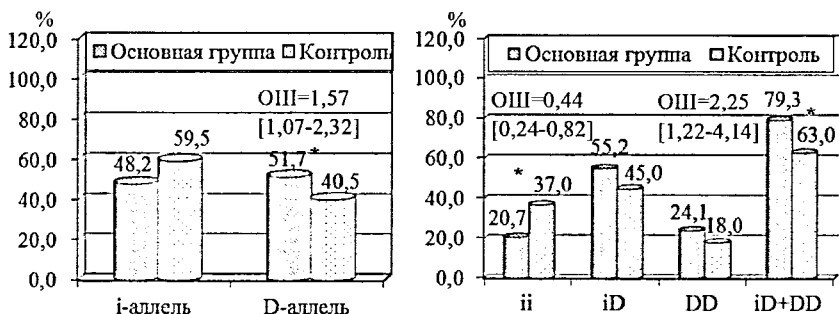


Рисунок 1. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма i/D гена АСЕ среди женщин основной и контрольной групп

Исследование полиморфизма M235T (T704C) гена ангиотензиногена (AGT) показало, что среди женщин основной группы, в отличие от женщин группы сравнения, была выявлена более низкая частота встречаемости мутантной 235T-аллели ($p>0,05$), а также достоверно реже встречался мутантный генотип 235TT ($p=0,0327$) (табл. 1).

Таблица 1. Распределение встречаемости генотипов и аллелей гена AGT M235T среди женщин основной и контрольной групп

Группы/значимость	M-аллель % (n)	T-аллель % (n)	MM % (n)	MT % (n)	TT % (n)	MT+TT % (n)
Основная N=116	53,4 (124)	46,6 (108)	23,3 (27)	60,3 (70)	16,4 (19)	76,7 (89)
Контрольная N=100	45,5 (91)	54,5 (109)	20,0 (20)	51,0 (51)	29,0 (29)	80,0 (80)
ОШ	0,73		1,21	1,46	0,48*	0,82
[95% ДИ]	[0,49-1,07]		[0,63-2,34]	[0,85-2,52]	[0,25-0,93]	[0,43-1,59]

*($p<0,05$, для 2-х стор. теста Фишера) – достоверность показателей основной группы по отношению к соответствующим показателям контрольной группы

Возможно, нарушению ремоделирования спиральных артерий способствует не столько увеличение локальной концентрации ангиотензина II (Ang II), сколько повышенная чувствительность его рецепторов (AT₁R) (Herse F. et al., 2007). На это указывает выявленная нами более высокая частота встречаемости аллели D гена ACE (носительство которой связывают с повышением чувствительности AT₁R к Ang II) у женщин основной группы по сравнению с женщинами группой контроля. В последнее время ПЭ рассматривается с позиций аутоиммунного заболевания, при котором вырабатываются аутоантитела к AT₁R (AA-AT₁R) (Parrish M.R. et al., 2011). Возможно, повышенная локальная концентрация AGT, а значит и Ang II, отмечаемая у носительниц мутантной 235T аллели, приводит к уменьшению связывания AA-AT₁R с AT₁R, тем самым нивелируя их негативный эффект. Более того, в исследовании Adipian Mondry и соавт. (2005) показано, что генотип 235TT гена AGT снижает риск развития гипертензии, особенно у женщин, что также идет вразрез с результатами других исследований о роли данного полиморфизма в развитии гипертонии. Это может свидетельствовать о некой особенности РААС женского организма, что может быть связано с гормональным гомеостазом вне и во время беременности.

Гены белков, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции.

В основе патогенеза ПЭ и отеочного синдрома во время беременности лежит дисфункция эндотелия, ассоциированная с оксидативным стрессом. Последний развивается в результате активации NADPH-оксидазы и нарушения синтеза оксида азота (NO) эндотелиальной NO-синтазой (eNOS). Недостаток фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), которая играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, необходимой для превращения гомоцистеина (ГЦ) в метионин, также ведет к развитию оксидативного стресса.

При исследовании полиморфизма C242T гена p22phox-субъединицы NADH-оксидазы (CYBA) было обнаружено, что среди женщин основной группы, в отличие от женщин группы сравнения, была отмечена повышенная частота встречаемости минорной 242T-аллели ($p > 0,05$) (табл. 2).

Исследование полиморфизма G894T (Glu298Asp) гена eNOS (NOS3) показало, что среди женщин основной группы была отмечена повышенная частота встречаемости минорной 894T-аллели, в отличие от женщин группы сравнения ($p > 0,05$) (табл. 2).

При исследовании полиморфизма 4a/b гена NOS3 было обнаружено, что среди женщин основной группы, по сравнению с женщинами группы контроля, была отмечена повышенная частота встречаемости гетерозиготного генотипа 4ba, и пониженная частота встречаемости мутантного генотипа 4aa ($p > 0,05$) (табл. 2).

При исследовании полиморфизма C677T гена MTHFR не было выявлено достоверных различий по частоте распределения встречаемости аллелей или генотипов среди женщин основной и контрольной групп. Это

может быть связано с адекватными дозами фолиевой кислоты, которую назначают всем беременным на ранних сроках беременности (табл. 2).

Таблица 2. Распределение встречаемости генотипов и аллелей генов, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции, среди женщин основной и контрольной групп

Группы/ значимость	Wt-аллель % (n)	Mut-аллель % (n)	Wt % (n)	Het % (n)	Mut % (n)	Het+Mut % (n)
CYBA C242T						
Основная N=116	67,2 (156)	32,8 (76)	44,0 (51)	46,5 (54)	9,5 (11)	56,0 (65)
Контрольная N=100	71,5 (143)	28,5 (57)	50,0 (50)	43,0 (43)	7,0 (7)	50,0 (50)
ОШ [95% ДИ]	1,22 [0,80-1,86]		0,78 [0,46-1,35]	1,15 [0,67-1,98]	1,39 [0,52-3,76]	1,27 [0,74-2,19]
NOS3 G894T						
Основная N=116	70,7 (164)	29,3 (68)	52,6 (61)	36,2 (42)	11,2 (13)	47,4 (55)
Контрольная N=100	73,5 (147)	26,5 (53)	55,0 (55)	37,0 (37)	8,0 (8)	45,0 (45)
ОШ [95% ДИ]	1,15 [0,75-1,77]		0,91 [0,53-1,56]	0,97 [0,55-1,69]	1,45 [0,57-3,68]	1,10 [0,64-1,89]
NOS3 4a/b						
Основная N=116	84,1 (195)	15,9 (37)	70,7 (82)	26,7 (31)	2,6 (3)	29,3 (34)
Контрольная N=100	84,0 (168)	16,0 (32)	74,0 (74)	20,0 (20)	6,0 (6)	26,0 (26)
ОШ [95% ДИ]	1,00 [0,59-1,69]		0,85 [0,46-1,55]	1,46 [0,77-2,78]	0,42 [0,10-1,72]	1,18 [0,65-2,16]
MT1FR C677T						
Основная N=116	69,0 (160)	31,0 (72)	49,1 (57)	39,7 (46)	11,2 (13)	50,9 (59)
Контрольная N=100	66,0 (132)	34,0 (68)	44,0 (44)	44,0 (44)	12,0 (12)	56,0 (56)
ОШ [95% ДИ]	0,87 [0,58-1,32]		1,23 [0,72-2,11]	0,84 [0,48-1,44]	0,93 [0,40-2,14]	0,81 [0,47-1,40]

Гены белков, участвующих в плацентации.

Важная роль в формировании плаценты принадлежит процессам ангиогенеза и межклеточного взаимодействия, как в материнских, так и в плодовых тканях. Особое значение имеет сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) и матриксная металлопротеиназа 9 (MMP9).

При исследовании полиморфизма C936T гена VEGF было обнаружено, что среди женщин основной группы, по сравнению с женщинами группы контроля, была отмечена более высокая частота встречаемости мутантного аллеля 936T ($p>0,05$) (табл. 3).

Исследование полиморфизма C(-1562)T гена MMP9 показало, что среди женщин группы сравнения, в отличие от женщин основной группы, была

отмечена более высокая частота встречаемости мутантного аллеля (-1562)Т ($p>0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Распределение встречаемости генотипов и аллелей генов, участвующих в плацентации, среди женщин основной и контрольной групп

Группы/ значимость	Wt-аллель % (n)	Mut-аллель % (n)	Wt % (n)	Het % (n)	Mut % (n)	Het+Mut % (n)
VEGF C936T						
Основная N=116	79,7 (185)	20,3 (47)	65,5 (76)	28,5 (33)	6,0 (7)	35,5 (40)
Контрольная N=100	83,0 (166)	17,0 (34)	67,0 (67)	32,0 (32)	1,0 (1)	33,0 (33)
ОШ [95% ДИ]	1,24 [0,75-2,04]		0,94 [0,53-1,65]	0,84 [0,47-1,52]	6,36 [0,76-53,23]	1,07 [0,60-1,89]
MMP9 C(-1562)T						
Основная N=116	85,3 (198)	14,7 (34)	72,4 (84)	25,9 (30)	1,7 (2)	27,6 (32)
Контрольная N=100	80,0 (160)	20,0 (40)	64,0 (64)	32,0 (32)	4,0 (4)	36,0 (36)
ОШ [95% ДИ]	0,69 [0,41-1,15]		1,48 [0,83-2,64]	0,74 [0,41-1,34]	0,42 [0,07-2,37]	0,68 [0,38-1,21]

Ген белка маннозсвязывающего лектина (MBL), участвующего в регуляции системного воспалительного ответа.

Исследование полиморфизма G161A (codon 54, Gly54Asp) гена MBL (MBL2) показало, что среди женщин основной группы, в отличие от женщин группы сравнения, выявлена повышенная частота встречаемости мутантной 161A-аллели и 161AA генотипа ($p=0,0017$ и $p=0,0375$), достоверно реже встречался генотип 161GG ($p=0,0122$), чаще встречался гетерозиготный генотип ($p>0,05$). Процент гетеро- и гомозиготных носительниц мутантной 161A аллели был достоверно выше в основной группе ($p=0,0122$) (рис. 2).

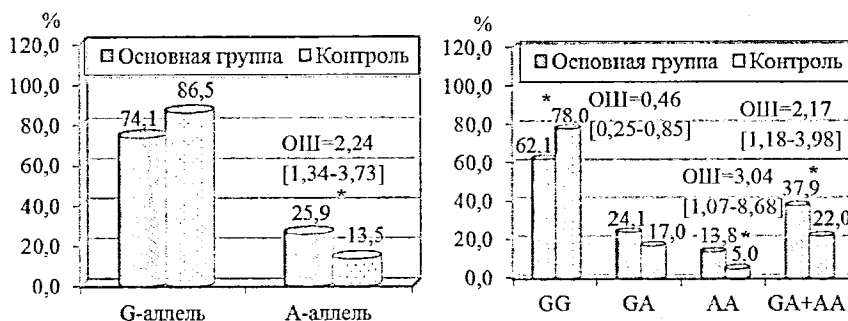


Рисунок 2. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма G161A (codon 54) гена MBL2 среди женщин основной и контрольной групп

Наши данные о роли полиморфизма MBL2 codon 54 в развитии преэклампсии идут вразрез с данными венгерских исследователей о преобладании мутантного аллеля гена MBL2 среди женщин с нормальной беременностью (Sziller I. et al., 2007). Носительство мутантной аллели гена MBL2 ассоциировано с дефицитом данного белка. Sziller I. и соавт. (2007) выдвинули предположение, что активация материнского каскада комплемента по пути MBL вносит свой вклад в разрушение клеток трофобласта фетоплацентарной системы и ухудшает его инвазию в спиральные артерии при имплантации, а носительство матерью мутантной аллели гена MBL2 может привести к снижению уровня MBL. Than N.G. и соавт. (2008) также приводят данные, где средний уровень белка MBL в плазме матери выше у женщин с преэклампсией по сравнению с женщинами с нормальной беременностью. Однако полиморфизм гена MBL2 у данных пациенток не исследовался, следовательно, не представляется возможным оценить, насколько связано данное повышение уровня MBL с генетическими особенностями данного белка. Напротив, по данным ряда исследователей (van de Geijn F.E. et al., 2007; Ciampela P. et al., 2010; Vianna P. et al., 2010) MBL очищает плазму крови от обломков клеток после апоптоза, а также регулирует уровень ФНО. При недостаточности функции MBL в результате генетически обусловленного MBL-дефицитного состояния не происходит адекватной утилизации обломков трофобласта, а также повышается уровень ФНО, который, в свою очередь, принимает участие в апоптозе трофобласта, замыкая порочный круг, далее развивается системный воспалительный ответ.

Таким образом, при однофакторном анализе полиморфных маркеров исследованных генов выявлены достоверные отличия в носительстве полиморфизмов ACE i/D, AGT M235T, MBL codon 54. Носительство мутантной аллели полиморфизма codon 54 гена MBL2 или полиморфизма i/D гена ACE в 2,2 раза или в 1,6 раза соответственно увеличивает шанс развития и отеочного синдрома и ПЭ, в то время как мутантный генотип 235TT гена AGT в 2 раза снижает шанс развития отеочного синдрома и ПЭ. Носительство двух мутантных аллелей полиморфизма MBL codon 54 (мутантный генотип) увеличивается шанс развития отеочного синдрома и ПЭ в 3 раза.

Анализ комбинаций полиморфных маркеров исследованных генов.

При анализе комбинаций генотипов полиморфизмов AGT M235T и ACE i/D выявлено, что в случае гетерозиготного носительства аллели 235T исход беременности зависел от наличия или отсутствия мутантной D аллели: сочетание генотипов 235MT/iD и 235MT/DD чаще отмечается у женщин основной группы, чем у женщин группы контроля (46,6% и 32,0%, $p=0,0365$). Гомозиготное носительство аллели 235T выявлено у 16,4% женщин основной группы и у 29,0% женщин контрольной группы ($p=0,0327$). Среди женщин основной группы, по сравнению с женщинами контроля, в 3 раза реже встречался генотип 235TT/ii (3,4% и 10,0%, $p=0,0579$); в 1,5 раза реже встречались сочетания генотипов 235TT/iD или 235TT/DD (12,9% и 19,0%,

$p=0,2625$). Сочетания генотипов с гомозиготным носительством протективной аллели 235Т или наличием аллели 235М при отсутствии негативной D-аллели отмечались значительно реже среди женщин основной группы, чем среди контрольной группы. «Неблагоприятные» комбинации с D-аллелью и отсутствием либо гетерозиготным носительством 235Т аллели встречались значительно чаще среди женщин основной группы, чем среди женщин группы контроля ($p=0,0010$) (Табл. 4).

Таблица 4. Частоты распределения «благоприятных» и «неблагоприятных» комбинаций генотипов полиморфизмов ACE i/D и AGT M235T среди женщин основной и контрольной групп

Комбинации генотипов ACE i/D и AGT M235T	Благоприятные: ii/MM, ii/MT, ii/TT, iD/TT, DD/TT	Неблагоприятные: iD/MM, iD/MT, DD/MM, DD/MT
Основная группа, % (n) N=116	33,6 (39)	66,4 (77)
Контрольная группа, % (n) N=100	56,0 (56)	44,0 (44)
p, 2-хстор. тест Фишера	0,0010	

При анализе комбинаций генотипов полиморфизмов ACE i/D и MBL2 codon 54 выявлено, что комбинации с отсутствием аллели D гена ACE вне зависимости от наличия или отсутствия аллели 161A гена MBL2 встречались в 37,0% среди женщин группы контроля и в 20,7% среди женщин основной группы ($p=0,0099$). При гетерозиготном носительстве аллели D исход беременности зависел от наличия или отсутствия 161A аллели: комбинация генотипов iD/161AA чаще встречается среди женщин основной группы (8,6% против 2,0% в группе контроля, $p=0,0394$). Среди женщины контрольной группы достоверно чаще встречалось отсутствие мутантных аллелей D и 161A (генотип ii/161GG, $p=0,0222$). Гомо- или гетерозиготное носительство одновременно двух мутантных аллелей D и 161A достоверно чаще встречалось у пациенток основной группы ($p=0,0017$) (рис.3).

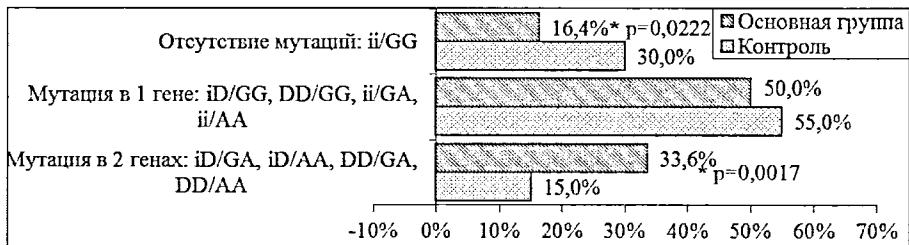


Рис.3. Частота встречаемости мутаций по одному или двум генам ACE i/D и MBL2 codon 54 среди женщин с основной и контрольной групп (p-значение для 2-хстороннего критерия Фишера)

При анализе комбинаций генотипов полиморфизмов MBL2 codon 54 и AGT M235T выявлено, что комбинации с отсутствием аллели 161A вне зависимости от наличия или отсутствия аллели 235T чаще встречались среди женщин группы контроля (78,0% против 62,1% в основной группе, $p=0,0122$). При гетерозиготном носительстве аллели 161A независимо от наличия или отсутствия 235T аллели ПЭ и отечный синдром встречались чаще ($p>0,05$). Гомозиготное носительство аллели 161A чаще встречалось среди женщин основной группы (13,8% против 5,0% в группе контроля, $p=0,0375$). Сочетания генотипов 161AA/235MM и 161AA/235MT встречались чаще у женщин основной группы (12,1% против 3,0% в группе контроля, $p=0,0203$). Комбинация 161AA/MT встречалась чаще у женщин основной группы (7,8% против 1,0% в группе контроля, $p=0,0219$). «Благоприятная» комбинация 161GG/235TT реже встречалась среди женщин основной группы, по сравнению с женщинами группы контроля ($p=0,0038$). «Неблагоприятные» комбинации, включающие в себя наличие 161A-аллели и отсутствие либо гетерозиготное носительство 235T аллели, значительно чаще наблюдались среди женщин основной группы, по сравнению с женщинами группы контроля ($p=0,0425$). Остальные комбинации оказались «нейтральными» и встречались в обеих группах практически с одинаковой частотой (табл. 5).

Таблица 5. Частоты распределения «благоприятных», «нейтральных» и «неблагоприятных» комбинаций генотипов полиморфизмов MBL2 codon 54 и AGT M235T среди женщин основной и контрольной групп

Комбинации генотипов MBL2 codon 54 и AGT M235T	Благоприятные: GG/TT	Нейтральные: GG/MM, GG/MT, GA/TT, AA/TT	Неблагоприятные: GA/MM, GA/MT, AA/MM, AA/MT
Основная группа, % (n) N=116	10,3 (12)	57,8 (67)	31,9 (37)
Контрольная группа, % (n) N=100	26,0 (26)	55,0 (55)	19,0 (19)
p, 2-хстор. тест Фишера	0,0038	0,7832	0,0425

Таким образом, при анализе сочетаний диплотипов полиморфизмов ACE i/D, AGT M235T, MBL2 codon 54 среди женщин с ПЭ и отечным синдромом, в отличие от женщин группы контроля, комбинации iD/161AA и 161AA/235MT встречаются достоверно чаще ($p=0,0394$ и $p=0,0219$ соотв.); комбинации ii/161GG и 161GG/235TT встречаются достоверно реже ($p=0,0222$ и $p=0,0038$ соотв.). Гомо- или гетерозиготное носительство мутантных аллелей генов ACE и MBL2 (iD/161GA, iD/161AA, DD/161GA, DD/161AA) в 2,2 раза чаще встречалось среди женщин с ПЭ и отечным синдромом, чем среди женщин группы контроля. Мутантный генотип 235TT гена AGT при сочетании с гетеро- или гомозиготным мутантным генотипом гена ACE в 1,5 раза снижает риск развития ПЭ и отечного синдрома ($p>0,05$), а в комбинации с гетеро- и гомозиготным мутантным генотипом гена MBL2 – теряет свою протективную роль, однако снижает патогенное действие мутантной аллели 161A гена MBL2 ($p>0,05$).

Многофакторный анализ.

С учетом полученных данных был проведен многофакторный анализ с включением в модель логистической регрессии наиболее значимых полиморфизмов ACE i/D, MBL2 codon 54 и AGT M235T. Наиболее устойчивая связь с развитием ПЭ и отечного синдрома отмечалась у аллельного варианта 161GA+161AA гена MBL2, затем у iD+DD гена ACE, наименее устойчивая – у 235TT гена AGT. Были введены коэффициенты значимости: 2,4 для аллели D гена ACE; 2,7 для аллели 161A гена MBL2; 1,8 для аллели 235T гена AGT. На основании подсчета суммы баллов по трем генотипам создана шкала оценки риска данных осложнений.

Суммарный балл по трем генам высчитывался по формуле:

$$\sum_{\text{Ball}} = 2,7*(A_{\text{mut}} \text{ MBL2}) + 2,4*(A_{\text{mut}} \text{ ACE}) + (-1,8*(A_{\text{mut}} \text{ AGT})),$$

где A_{mut} может принимать значения от 0 до 2 в зависимости от количества мутантных аллелей; коэффициент 1,8 для гена AGT имеет отрицательный знак, ввиду его протективного действия.

Далее пациентки были разделены на три группы риска формирования предрасположенности к ПЭ и отечному синдрому. К 1-ой группе были отнесены женщины с суммарным баллом ≤ 0 (этот балл был выявлен у 21,5% женщин основной группы и 41,0% женщин группы контроля, $p=0,0029$); ко 2-й группе – с суммарным баллом >0 и ≤ 3 (43,1% и 42,0% соотв., $p=0,8910$), к 3-ей группе – с суммарным баллом >3 (35,4% и 17,0% соотв., $p=0,0033$). Также мы выделили отдельно последние три комбинации с суммарным баллом $>7,5$, встречающиеся только у женщин основной группы (7,8% против 0% группы контроля, $p=0,004$), которых можно отнести к очень высокому риску развития ПЭ и отечного синдрома во время беременности (рис. 4).

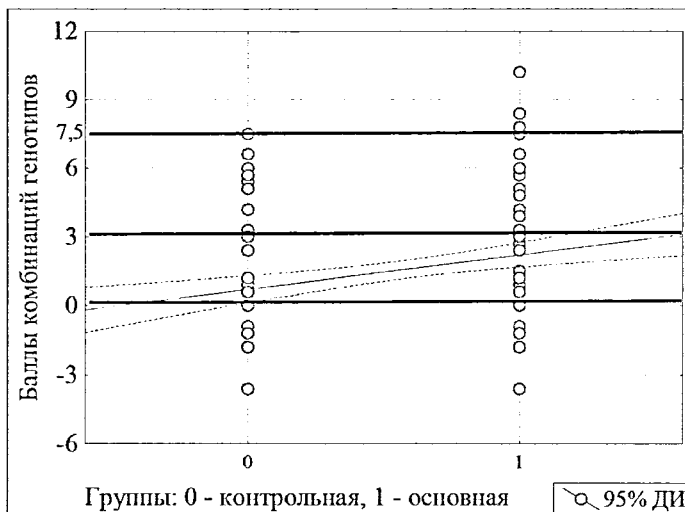


Рисунок 4. Распределение комбинаций генотипов генов ACE, MBL2, AGT по баллам в основной и контрольной группах

Таким образом, в первую группу (низкий риск) больше вошло женщин из группы контроля (в 1,6 раза), нежели из основной группы (ОШ=0,40, 95% ДИ [0,22-0,72]). Вторая группа (средний риск) в 1,2 раза больше состояла из женщин основной группы, чем из женщин группы сравнения (ОШ=1,05). В третьей группе (высокий и очень высокий риск) основная группа в 2,4 раза превосходила контрольную (ОШ=2,67, 95% ДИ [1,39-5,11]) (табл. 6).

Таблица 6. Группы риска развития преэклампсии и отечного синдрома

Группы риска	Низкий % (n)	Средний % (n)	Высокий % (n)	Очень высокий % (n)
Женщины из основной группы, N=116	37,9 (25)	54,3 (50)	65,3 (32)	100 (9)
			70,7 (41)	
Женщины из контрольной группы, N=100	62,1 (41)	45,7 (42)	34,7 (17)	0 (0)
			29,3 (17)	
Итого	66	92	49	9
			58	
ОШ [95% ДИ]	0,40 [0,22-0,72]	1,05 [0,61-1,80]	2,67 [1,39-5,11]	

Примечание: для системы р-знач. для χ^2 Пирсона = 0,0007

Полученные комбинации генотипов можно использовать как отдельный фактор при подсчете общей суммы баллов перинатального риска, используемой для оценки общего состояния беременной женщины с определением тактики ведения данной беременности. Таким образом, сочетаниями генотипов первой группы (низкий риск) можно присвоить 0 баллов, 2-ой группы (средний риск) – 1 балл, 3 группе (высокий риск) – 2 балла. Комбинации с суммарным баллом >7,5 можно отдельно выделить как очень высокий риск развития ПЭ (3 балла).

Использование балльного подхода для оценки риска развития заболеваний на основании данных генодиагностического исследования было предложено многими исследователями (Глотов А.С. и соавт., 2007; Wang T. and Elston R.C., 2007; Pan W., 2009; Чайка В.К. и соавт., 2011; Scholz M. and Kirsten H., 2011), однако баллы для аллельных вариантов генов присваивались преимущественно эмпирическим путем, либо учитывалось только положительное влияние полиморфизмов генов на развитие исследуемого заболевания. В нашем исследовании используются коэффициенты с учетом уровня значимости и разнонаправленности действия (не только негативное, но и протективное) каждого из включенных в анализ аллельных вариантов, что позволяет точнее оценить вклад генетической предрасположенности в развитие ПЭ у каждой конкретной женщины.

Анализ ассоциаций исследованных полиморфных маркеров у женщин с отечным синдромом во время беременности и с протеинурией и/или АГ (ПЭ).

Мутантная аллель 161А гена MBL2 в 2 раза чаще встречается среди женщин с отечным синдромом и в 1,9 раза чаще встречается среди женщин с

ПЭ, по сравнению с женщинами группы контроля ($p=0,0010$ и $p=0,0016$). Мутантный генотип полиморфизма MBL2 codon 54 в 3,4 раза увеличивает шанс развития ПЭ (ОШ=3,39, 95% ДИ [1,09-10,52], $p=0,0494$). Среди женщин с отечным синдромом, по сравнению с женщинами группы контроля, в 2,4 раза реже встречается мутантный генотип 235ТТ гена AGT (ОШ=0,33, 95% ДИ [0,13-0,88], $p=0,0240$), в 1,3 раза чаще встречается мутантная аллель D гена ACE ($p=0,0487$). С протеинурией и АГ полиморфизмы генов ACE i/D и AGT M235T не ассоциированы ($p>0,05$) (табл. 8).

Таблица 8. Распределение встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов изученных генов среди женщин с отечным синдромом во время беременности, с протеинурией и/или АГ и женщин группы контроля

Группы	Wt-аллель % (n)	Mut-аллель % (n)	Wt % (n)	Het % (n)	Mut % (n)	Het+Mut % (n)
ACE i/D						
Отечный синдром N=50	47,0* (47)	53,0* (53)	16,0* (8)	62,0 (31)	22,0 (11)	84,0* (42)
Протеинурия и/или АГ N=66	49,2 (65)	50,8 (67)	24,2 (16)	50,0 (33)	25,8 (17)	75,8 (50)
Контроль N=100	59,5 (119)	40,5 (81)	37,0 (37)	45,0 (45)	18,0 (18)	63,0 (63)
AGT M235T						
Отечный синдром N=50	55,0 (55)	45,0 (45)	22,0 (11)	66,0 (33)	12,0* (6)	78,0 (39)
Протеинурия и/или АГ N=66	52,3 (69)	47,7 (63)	24,2 (16)	56,1 (37)	19,7 (13)	75,8 (50)
Контроль N=100	45,5 (91)	54,5 (109)	20,0 (20)	51,0 (51)	29,0 (29)	80,0 (80)
MBL2 G161A (codon 54)						
Отечный синдром N=50	73,0* (73)	27,0* (27)	58,0 (29)	30,0 (15)	12,0 (6)	42,0* (21)
Протеинурия и/или АГ N=66	75,0* (99)	25,0* (33)	65,2 (43)	19,7 (13)	15,1* (10)	34,8 (23)
Контроль N=100	86,5 (173)	13,5 (27)	78,0 (78)	17,0 (17)	5,0 (5)	22,0 (22)

*($p<0,05$, для 2-х стор. теста Фишера) – достоверность показателей основной группы по отношению к соответствующим показателям контрольной группы

Таким образом, полиморфизмы генов ACE i/D и AGT M235T ассоциированы в основном с развитием отечного синдрома, а не с ПЭ. Полиморфизм гена MBL2 codon 54 связан с формированием как отечного синдрома, так и АГ и протеинурии во время ПЭ. Полиморфизмы генов ACE i/D и AGT M235T не играют особой роли в развитии гипертензивного синдрома во время формирования ПЭ, что может указывать на влияние других полиморфизмов в развитии АГ и протеинурии.

Прогноз развития ПЭ наиболее эффективен при учете всех факторов риска: первая беременность; ПЭ в предыдущую беременность; возраст

старше 40 лет или младше 18 лет; экстрагенитальные заболевания (хроническая АГ, диабет, аутоиммунные заболевания и нефропатии), ожирение, множественная беременность, интервал между беременностями более или равный 10 годам; семейный анамнез ПЭ, АГ и сахарного диабета; а также носительство определенных аллельных вариантов генов. В нашем исследовании прямая зависимость формирования предрасположенности к ПЭ выявлена у полиморфизма MBL2 codon 54, однако, учитывая, что отечный синдром обуславливает тяжесть ПЭ (является одним из признаков тяжелой ПЭ по данным Sibai В.М., 2012 и Lim К-Н и соавт., 2012), то уместно также использовать и два других исследованных нами полиморфизма для определения степени риска формирования ПЭ.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с ПЭ и с отечным синдромом, в отличие от женщин группы сравнения, отмечается:
 - достоверное увеличение частоты встречаемости мутантных аллелей D гена ACE (51,7% и 40,5%, $p=0,0206$), 161A гена MBL2 (25,9% и 13,5%, $p=0,0017$), и генотипа 161AA гена MBL2 (13,8% и 5,0%, $p=0,0375$), что указывает на значимую роль носительства этих полиморфных маркеров в формировании предрасположенности к ПЭ с отечным синдромом;
 - достоверное снижение частоты встречаемости генотипа 235ТТ (16,4% и 29,0%, $p=0,0327$), что отражает его протективный эффект на развитие ПЭ с отечным синдромом;
 - отсутствие различий по частоте встречаемости у женщин с ПЭ, отечным синдромом и у женщин контрольной группы мутантных аллелей полиморфизмов G894Т гена NOS3 (29,3% и 26,5%), 4ab гена NOS3 (15,9% и 16,0%), С242Т гена CYBA (32,8% и 28,5%), С(-1562)Т гена MMP9 (14,7% и 20,0%), С936Т гена VEGF (20,3% и 17,0%), С677Т гена MTHFR (31,0% и 34,0%), что свидетельствует об отсутствии влияния носительства данных аллелей на формирование симптомокомплекса ПЭ с отечным синдромом.
2. Среди женщин с ПЭ и с отечным синдромом, в отличие от женщин группы контроля, достоверно чаще встречаются комбинации аллельных вариантов iD/161AA генов ACE и MBL2 и 161AA/235MT генов MBL2 и AGT ($p=0,0394$ и $p=0,0219$ соотв.), достоверно реже встречаются комбинации аллельных вариантов ii/161GG генов ACE и MBL2 и 161GG/235TT генов MBL2 и AGT ($p=0,0222$ и $p=0,0038$ соотв.). Гомо- или гетерозиготное носительство одновременно двух мутантных аллелей D и 161A генов ACE и MBL2 в 2,2 раза чаще встречается среди женщин с ПЭ и отечным синдромом ($p=0,0017$). Мутантный генотип 235ТТ гена AGT при сочетании с гетеро- или гомозиготными мутантными генотипами генов ACE и MBL2 снижает патогенное действие мутантной аллели D и 161A ($p>0,05$).
3. Пациентки с «благоприятными» комбинациями генотипов генов ACE, MBL2, AGT (с суммой баллов генотипов <0) относятся к низкому риску развития ПЭ; с «неблагоприятными» комбинациями (с суммой баллов

генотипов >3) – к высокому риску; три последние комбинации (сумма баллов >7,5), встречаются только среди женщин с ПЭ – очень высокий риск развития ПЭ. Остальные комбинации генотипов относятся к среднему риску развития ПЭ.

Практические рекомендации.

1. С целью выделения группы риска по развитию ПЭ на доклинической стадии рекомендуется в дополнение к другим методам обследования использовать определение носительства мутантных аллелей генов ACE i/D и MBL2 codon 54, а также мутантного генотипа гена AGT M235T в периферической крови матери. Наибольшую прогностическую значимость имеет мутантная аллель 161A гена MBL2, наименьшую – 235T гена AGT.
2. Данное распределение комбинаций генотипов генов ACE i/D, MBL2 codon 54, AGT M235T по баллам риска развития ПЭ может быть использовано в качестве предгравидарного прогнозирования и выявления групп риска ПЭ. При положительном результате может служить показанием для изменения динамики наблюдения и кратности обследования с целью раннего выявления ПЭ и улучшения исхода беременности и родов для матери и ребенка.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Галина Т.В., Князева И.П. Генетические маркеры прогнозирования гестоза // Сборник материалов Всероссийской конференции с международным участием «Охрана репродуктивного здоровья – будущее России». – Белгород. – 2010. – С.22–23.
2. Радзинский В.Е., Князева И.П., Самоходская Л.М., Галина Т.В., Руицкая В.Р., Рябцев К.М. M235T полиморфизм гена ангиотензина и E298D полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота у женщин с гестозом // Сборник материалов конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». – Симферополь, Издательский центр КГМУ. – 2010. – Том 149, часть IV. – С. 283.
3. Knyazeva I.P., Eseneeva F.M., Samokhodskaya L.M., Radzinsky V.E., Galina T.V., Tkachuk V.A. The M235T polymorphism of Angiotensinogen gene and the insertion/deletion polymorphism of Angiotensin-converting enzyme gene in women with gestosis // Abstract book of « The 13th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI)». – Berlin, Germany. – 2010. – P. A-45.
4. Eseneeva F.M., Knyazeva I.P., Galina T.V., Samokhodskaya L.M., Radzinsky V.E., Tkachuk V.A. The Glu298Asp and 4a/b polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene and the C242T polymorphism of P22 Phox gene women with gestosis // Abstract book of « The 13th World Congress on Controversies in

- Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI)». – Berlin, Germany. – 2010. – P. A-35.
5. Князева И.П., Самоходская Л.М., Радзинский В.Е., Галина Т.В., Рябцев К.М. M235T полиморфизм гена ангиотензина и E298D полиморфизм гена эндотеллиальной синтазы оксида азота у женщин с гестозом // **Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. Акушерство и гинекология.** – 2010. – № 6. – С. 23–29.
 6. Садекова О.Н., Князева И.П., Никитина Л.А., Демидова Е.М., Радзинский В.Е., Самоходская Л.М., Ткачук В.А. Нарушение процессов имплантации как ключевое патогенетическое звено гестационных осложнений. Постгеномные исследования и технологии: Коллективная монография / Под ред. Варфоломеева С.Д. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 2011. – С. 319–346.
 7. Князева И.П., Галина Т.В., Радзинский В.Е., Самоходская Л.М. Роль маннозосвязывающего лектина в развитии преэклампсии // **Акушерство и гинекология.** – 2012. – № 4-2. – С. 29–32.
 8. Садекова О.Н., Князева И.П., Яровая Е.Б., Радзинский В.Е., Демидова Е.М., Самоходская Л.М., Ткачук В.А. Роль системных нарушений в формировании гестационных осложнений и их генетическая составляющая // **Акушерство и гинекология.** – 2012. – № 4-2. – С. 21–28.

АННОТАЦИЯ

Халфорд-Князева Инесса Павловна «Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии»

Диссертационное исследование посвящено изучению взаимосвязи преэклампсии и носительства генов белков системы регуляции артериального давления, плацентации, формирования эндотелиальной дисфункции, системного воспалительного ответа. В ходе исследования обследованы 116 женщин с «чистой» формой преэклампсии с выраженным отечным синдромом и 100 женщин с нормально протекающей беременностью. Выявлены аллельные варианты генов, ассоциированные с развитием преэклампсии с выраженным отечным синдромом (ACE i/D, AGT M235T, MBL2 codon 54), показана прогностическая значимость комбинаций генотипов полиморфизмов изученных генов, расширены представления о патогенезе преэклампсии. Полученные результаты указывают на различный уровень значимости каждого из аллельных вариантов и учитывают их разнонаправленные действия (не только негативное, но и протективное). Предложено использовать полученные данные генодиагностического обследования для предгравидарного прогнозирования и выявления групп риска преэклампсии, а также как один из факторов перинатального риска. Что может служить показанием для изменения динамики наблюдения и кратности обследования с целью раннего выявления преэклампсии и улучшения исхода беременности и родов для матери и ребенка.

Halford-Knyazeva Inessa Pavlovna «Genetic markers of pre-eclampsia»

This dissertation is devoted to the study of the association between pre-eclampsia and carriership of genes of proteins involved in the regulation of blood pressure and placentation, proteins involved in pathogenesis of endothelial dysfunction and systemic inflammatory response. A total of 116 patients with a diagnosis of pre-eclampsia with severe edema and 100 healthy controls were enrolled in the study. Allelic variants of genes associated with pre-eclampsia with severe edema were found (ACE i/D, AGT M235T, MBL2 codon 54), also we identified the prognostic value of combinations of investigated polymorphic markers. It has provided an enhanced understanding of the pathogenesis of pre-eclampsia. The results indicate a different level of importance of each of the allelic variants, and take into account their different effect (not only negative, but also protective). These genetic studies can be used to predict and detect the risk of pre-eclampsia, and also as one of the factors of perinatal risk. This can lead to changing the dynamics of monitoring and multiplicity of examination for early detection of pre-eclampsia and improve the outcome of pregnancy and delivery for both mother and child.

Подписано в печать. 15.01.2013

Формат А5

Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. п.л. 1

Тираж 100 Экз. Заказ № 4046

Типография ООО “Ай-клуб” (Печатный салон МДМ)

119146, г. Москва, Комсомольский пр-кт, д.28

Тел. 8-495-782-88-39