
ГЕНЕТИКА

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ (ACE, AGT, AGTR1), ITGB3 И FTO У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Т.Ю.Зотова, Н.Н.Лапаев, М.М.Азова*, М.Л.Благонравов,
О.О.Гигани*, А.Аит Аисса*, А.П.Денисова

*Кафедра общей патологии и патологической физиологии имени В.А.Фролова, *кафедра биологии и общей генетики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, РФ*

В исследование были включены беременные женщины с преэклампсией и гестационной артериальной гипертензией на сроках 27-40 нед гестации в возрасте 23-41 года, а также пациентки с эссенциальной артериальной гипертензией, развивающейся при наличии метаболического синдрома и без него. Используя частотный анализ полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы (ACE, AGT, AGTR1), ITGB3, FTO и их ассоциаций, удалось подтвердить синдромальный характер гипертензивных расстройств при беременности. Установлено, что при преэклампсии наличие в генотипе аллеля T гена AGT и/или аллеля C гена AGTR1 ассоциировано с более высоким уровнем АД и нагрузкой давлением в течение суток. Общее влияние на параметры АД в виде нагрузки давлением в группах пациенток с преэклампсией и гестационной артериальной гипертензией оказывает также аллель D гена ACE. Выявлена генетическая неоднородность как самого синдрома преэклампсии, так и генетические различия в частотах полиморфных вариантов изучаемых генов при преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии, что не позволяет связать развивающуюся артериальную гипертензию при данных видах патологии беременности напрямую с наличием определенных полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы. Однако полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы оказывают влияние на суточную динамику АД, нагрузку давлением в течение суток на фоне гипертензивных расстройств при беременности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, ренин-ангиотензиновая система, полиморфизм генов

Гипертензивные расстройства при беременности представляют особую группу патологии сердечно-сосудистой системы, предрасположенность к которой требует глубокого изучения с использованием как функциональных, так и молекулярно-биологических методов исследования. Актуальность данной проблемы обусловлена прежде всего тем, что во многих случаях женская смертность при родах связана с осложнениями, возникающими на

фоне гипертензивных расстройств [10]. Следует отметить, что развитие беременности сопряжено с устойчивой активацией различных звеньев нейрогуморальной регуляции организма женщины и прежде всего с изменением активности белков ренин-ангиотензиновой системы, определяющей формирование различных морфофункциональных изменений при беременности, к которым можно отнести ремоделирование сосудов плацентарного бассейна и вне его, формирование и удержание состояния гиперволемии, формирование дисфункции эндотелия (эндотелиоз). Учитывая, что степень акти-

вазии белков данной системы непосредственно зависит от полиморфизма соответствующих генов [5,8], можно предположить, что частота возникновения гипертензивных расстройств при беременности, таких как преэклампсия (ПЭ) и гестационная артериальная гипертензия (ГАГ), также может зависеть от наличия полиморфных маркеров генов [9].

Цель данного исследования — провести сравнительный анализ частот полиморфизмов изучаемых генов при ПЭ и ГАГ и в сопоставлении с частотой данных генов у пациенток с нормально протекающей беременностью, а также с частотными характеристиками полиморфных маркеров изучаемых генов при эссенциальной артериальной гипертензии (АГ). Были поставлены следующие задачи: установить специфические для ПЭ и ГАГ генетические маркеры изучаемых генов путем сравнения выявленных частот с частотами в контрольной группе; проверить гипотезу о возможности пролонгации АГ в послеродовом периоде путем сравнения выявленных частот полиморфных маркеров генов с эссенциальной АГ, развивающейся как в рамках метаболического синдрома (МС), так и без него (выявление специфических генетических маркеров АГ).

Помимо генов ренин-ангиотензиновой системы исследовали полиморфизм гена интегрин бета-3 (ITGB3), поскольку, согласно данным литературы, существует зависимость встречаемости АГ у пациентов с ИБС от наличия аллеля А2 гена *ITGB3* (*rs5918*) [2] и установлено его влияние на формирование акушерской патологии в виде гестоза и плацентарной недостаточности [6]. Также изучали полиморфизм *T23525A* гена *FTO*, аллель А которого выступает одним из маркеров возможного формирования ожирения, являющегося непосредственным фактором риска развития АГ при беременности [1,3,7].

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены пациентки с беременностью от 27 до 40 нед в возрасте 23-41 года. В рамках проспективного исследования были сформированы 5 групп. Отбор пациенток проводился в условиях акушерского стационара роддома ГБУЗ ГКБ № 68 (ГБУЗ ГКБ им. В.П.Демикова ДЗМ). Все пациентки дали информированное согласие на проведение исследований. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом медицинского института РУДН.

Причиной госпитализации пациенток с ПЭ и ГАГ было стойкое повышение АД > 140/90 мм рт. ст. Критерии включения в исследование: наличие клинических проявлений, характерных для ПЭ, подтвержденной инструментальными и лабораторными методами исследования после 22-й недели беремен-

ности. Проводился анализ умеренных и тяжелых форм ПЭ. Критерии включения пациенток в данные группы соответствуют клиническим рекомендациям (протоколу лечения) “Гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде, преэклампсии, эклампсии” (08.07.2016 г.).

В группу ПЭ вошли 30 пациенток в возрасте 29 ± 0.89 года, анамнестически здоровых до беременности, но с наличием ПЭ в текущую беременность, которая проявлялась нестабильной гемодинамикой с тенденцией к АГ, отеками или наличием белка в моче, возможным развитием метаболических нарушений в виде кетоза. В группу ГАГ вошли 17 пациенток в возрасте 30.6 ± 1.48 года с ГАГ во время беременности, но без выраженных отеков и признаков ПЭ. Контрольную группу составляли 30 анамнестически здоровых родильниц в возрасте 28.4 ± 0.76 года, беременность и роды которых протекали без осложнений. Группу сравнения без метаболического синдрома (МС) составили 22 пациентки в возрасте 56.0 ± 0.07 года с диагностированной АГ II стадии. В группу сравнения с МС вошли 22 пациентки в возрасте 58.0 ± 0.09 года с диагностированной АГ II стадии и МС.

Пациенткам всех групп, кроме контрольной, проводили непрерывное суточное (24 ч) мониторирование АД с интервалом между измерениями АД 30 мин (48 измерений за 1 сут); использовали компактную систему суточного мониторирования АД и ЧСС ТМ-2430 (A&D). Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы EZDoctor 2.7. Оценивали следующие параметры: систолическое АД, диастолическое АД за 1 сут, день и ночь; нагрузка давлением — площадь под кривой, отражающей суточную динамику значений АД, превышающей нормальный уровень; нагрузка временем — процент времени за сутки, когда регистрировалось повышенное АД (более 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью).

Генотипирование по исследуемым полиморфизмам (*FTO T23525A*, *AGT M235T*, *AGTR1 A1166C*, *ACE I/D* и *ITGB3 Leu33Pro*) проводилось межкафедральной учебно-научной лабораторией молекулярно-биологических методов исследования Медицинского института РУДН. Полиморфизм гена *FTO* был исследован только у беременных пациенток. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из образцов венозной крови пациенток с использованием реагентов компании “Синтол”. Исследование генных полиморфизмов проводили с помощью ПЦР с детекцией продуктов амплификации методом горизонтального электрофореза в агарозном геле, которую выполняли в соответствии с протоколом производителя (НПФ “Литех”).

Статистическую обработку полученных данных проводили методом углового преобразования Фишера и с помощью t критерия Стьюдента. Значения считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$ (95% уровень значимости) и $p \leq 0.1$ (90% уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ частот изучаемых генотипов в контроле и группах ПЭ и ГАГ не выявил достоверных отличий по полиморфным аллелям генов ренин-ангиотензиновой системы (табл. 1). Исключение составил гомозиготный генотип *DD* по гену *ACE*

для пациенток с ГАГ. Основные отличия от контрольной группы наблюдались в виде снижения частоты генотипа *A1A2* по гену *ITGB3* для группы ПЭ и повышения встречаемости гетерозиготного генотипа *AT* по гену *FTO* и *A1A2* по гену *ITGB3* для группы ГАГ.

При сравнении частот генотипов изучаемых генов в группах ПЭ, ГАГ в сопоставлении с группами пациентов с изолированной АГ и АГ, развивающейся при МС, можно отметить, что по гену *AGT* при патологии беременности частоты генотипов имеют большее сходство с АГ, развивающейся при МС, в то время как по аллелю *M* гена *AGT* пациентки с изолированной АГ достоверно отличались от пациенток с ПЭ или ГАГ.

Таблица 1. Частота полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы, *ITGB3*, *FTO*

Генотипы и аллели	Группа АГ без МС (N=22)	Группа ГАГ (N=17)	Группа ПЭ (N=30)	Группа АГ с МС (N=22)	Контрольная группа (N=30)
Ген <i>AGT</i>					
<i>MM</i>	0.41	0.36	0.30	0.32	33.4
<i>MT</i>	0.50	0.47	0.46	0.41	33.3
<i>TT</i>	0.09	0.17	0.24	0.27	33.3
<i>T</i>	0.34	0.41	0.47	0.48	0.50
<i>M</i>	0.66°	0.59	0.53	0.52	0.50
Ген <i>AGTR1</i>					
<i>AA</i>	0.73°	0.59	0.63	0.36	0.53
<i>AC</i>	0.27	0.29	0.33	0.55	0.37
<i>CC</i>	0	0.12	0.04	0.09	0.10
<i>C</i>	0.135	0.27	0.21	0.365	0.29
<i>A</i>	0.865°	0.73	0.79	0.635	0.71
Ген <i>ACE</i>					
<i>II</i>	0.27	0.23	0.30	0.18	0.40
<i>ID</i>	0.64°	0.30	0.43	0.55°	0.30
<i>DD</i>	0.09	0.47 ^x	0.27	0.27	0.30
<i>D</i>	0.41	0.62	0.49	0.545	0.45
<i>I</i>	0.59	0.38	0.51	0.445	0.55
Ген <i>ITGB3</i>					
<i>A1A1</i>	0.82	0.47*	0.84 ⁺	0.64	0.74
<i>A1A2</i>	0.18	0.47*	0.16 ^{**}	0.36	0.23
<i>A2A2</i>	0	0.06	0	0	0.03
<i>A1</i>	0.81	0.71	0.92	0.82	0.87
<i>A2</i>	0.09	0.29	0.08 ⁺	0.18	0.13
Ген <i>FTO</i>					
<i>TT</i>	—	0.11	0.10	—	0.14
<i>AT</i>	—	0.71*	0.70*	—	0.48
<i>AA</i>	—	0.18*	0.20	—	0.38
<i>A</i>	—	0.53	0.55	—	0.62
<i>T</i>	—	0.47	0.45	—	0.38

Примечание. * $p \leq 0.05$ по сравнению с контрольной группой, ⁺ $p \leq 0.05$ по сравнению с группой ГАГ; ^x $p \leq 0.05$ по сравнению с группами АГ с МС и без него; [°] $p \leq 0.05$ по сравнению с группами ПЭ и ГАГ.

Полученные в данном исследовании результаты и данные литературы о влиянии генов ренин-ангиотензиновой системы на ответ от проводимой гипотензивной терапии [4] позволили ответить на вопрос, является ли генотип пациенток с ПЭ генетически однородным. Для этого нами проведен анализ частот изучаемых полиморфизмов генов в разных подгруппах пациенток с ПЭ: в подгруппе с положительной реакцией на гипотензивную терапию; в подгруппе, где реакция была не столь выражена; в подгруппе с метаболическими нарушениями (кетоз) и без них. Несмотря на малочисленность изучаемых подгрупп, по генам *AGT*, *AGTR1* и *FTO* получены достоверные отличия, но с различной степенью достоверности (от 90 до 95%). Так, у пациенток с ПЭ без адекватного ответа на гипотензивную терапию достоверно чаще встречались генотипы *MT* по гену *AGT* ($p=0.09$) и *CC* по гену *AGTR1* ($p=0.012$), в то время как при положительном ответе на проводимую терапию был более характерен гомозиготный генотип *AA* по гену *AGTR1* ($p=0.06$). У пациенток с кетозом достоверно чаще, чем в контрольной

группе, встречался гомозиготный генотип по аллелю *T* гена *FTO*. Полученные результаты могут свидетельствовать о генетической неоднородности генотипов пациенток с ПЭ, что следует учитывать при планировании исследований по изучению частот полиморфизмов генов при данном виде патологии беременности.

Дальнейший анализ особенностей патогенеза АГ в зависимости от наличия полиморфных маркеров изучаемых генов позволил установить отличия, связанные с формой патологии беременности (табл. 2). Так, при ПЭ аллель *T* гена *AGT* встречался чаще у пациенток с более высоким уровнем АД и нагрузкой давлением и временем в течение суток. У пациенток как с ПЭ, так и с ГАГ, имеющих в генотипе аллель *D* гена *ACE*, наблюдалась достоверно более высокая нагрузка давлением и временем в ночные часы.

Следует также отметить, что при патологии беременности в виде ПЭ и ГАГ изучение ассоциации генов на основе их сочетаний не выявило особых ассоциаций генов: как при нормально протекающей

Таблица 2. Особенности проявлений гипертензивных расстройств у беременных в зависимости от наличия полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы и *FTO*

Показатель		Группа ПЭ		Группа ГАГ	
<i>AGT M235T</i>					
		<i>MM</i> (N=8)	<i>MT+TT</i> (N=22)	<i>MM</i> (N=6)	<i>MT+TT</i> (N=11)
Сутки	сАД	118.83±2.09	125.69±1.72*	121.43±6.52	124.42±3.03
День	сАД	122.05±2.57	128.62±1.75*	125.47±6.26	128.91±2.96
Ночь	дАД	112.19±1.70	119.66±2.38*	125.47±6.26	128.91±2.96
Нагрузка временем — день, %	сАД	11.64±2.88	21.85±3.43*	34.57±12.23	21.29±5.80
	дАД	6.56±1.69	21.96±4.74*	29.40±12.34	11.25±3.24
Нагрузка временем — ночь, %	сАД	16.13±5.78	36.98±7.44*	21.95±15.44	26.41±11.38
	дАД	5.65±2.19	22.42±5.91*	2.20±1.28	0.39±0.28
Нагрузка давлением — день, %	сАД	1.30±0.39	2.87±0.97	4.88±1.96	2.36±0.73
	дАД	0.49±0.15	2.10±0.54*	4.62±1.71	1.23±0.39
Нагрузка давлением — ночь, %	сАД	0.96±0.42	4.76±1.54*	4.10±3.23	3.70±2.05
	дАД	0.24±0.16	3.19±1.97*	2.20±1.28	0.39±0.28
<i>ACE</i>					
		<i>II</i> (N=8)	<i>ID+DD</i> (N=22)	<i>II</i> (N=4)	<i>ID+DD</i> (N=13)
Ночь	ЧСС	83.74±3.24	75.28±1.86*	78.39±5.43	77.10±1.95
Нагрузка временем — ночь, %	сАД	7.89±4.21	39.97±7.05*	1.55±1.55	32.00±10.92*
	дАД	3.75±1.79	23.11±5.82*	1.88±1.88	15.55±6.59*
Нагрузка давлением — ночь, %	сАД	1.14±0.73	4.70±1.53*	0.10±0.10	4.99±2.12*
<i>AGTR1</i>					
		<i>AA</i> (N=11)	<i>AC+CC</i> (N=9)	<i>AA</i> (N=10)	<i>AC+CC</i> (N=7)
Сутки	дАД	81.35±1.72	73.32±2.01*	74.96±2.39	72.00±4.73
Ночь	дАД	75.67±2.24	68.63±2.4*	67.11±2.91	66.09±4.96
Нагрузка временем — сутки, %	дАД	51.71±7.39	28.34±7.49*	31.23±6.40	29.31±11.60

Примечание. сАД — систолическое АД, дАД — диастолическое АД. * $p \leq 0.05$ между генотипами в пределах группы.

беременности, так и при возникновении гипертензивных расстройств выявлены наиболее частые сочетания (попарно) между генотипами *ID+DD* гена *ACE* и, соответственно, с генотипами *MT+TT* гена *AGT*, *A1A1* гена *ITGB3*, *AT+TT* гена *FTO*, что позволяет рассматривать формирующуюся в период беременности АГ как синдром.

Таким образом, результаты проведенного анализа частот полиморфных маркеров изучаемых генов свидетельствуют о генетической неоднородности генотипов пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности в виде ПЭ и ГАГ, что не позволяет связать развивающуюся АГ при данных видах патологии беременности напрямую с наличием определенных полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы. Однако генные полиморфизмы данной системы влияют на особенности суточного профиля АД у пациенток с ПЭ и ГАГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батурин А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Макурина О.Н., Тутельян В.А. Изучение полиморфизма RS9939609 гена *FTO* у лиц с избыточной массой тела и ожирением // Вопросы питания. 2011. Т. 80, № 3. С. 13-15.
2. Зотова Т.Ю., Мяндина Г.И., Фролов В.А., Комарова А.Г., Зотов А.К. Влияние полиморфизма гена *ITGB3* на частоту развития артериальной гипертензии у больных с острым коронарным синдромом // Клин. мед. 2013. Т. 91, № 8. С. 22-24.
3. Лапик И.А., Гаптарова К.М., Сорокина Е.Ю., Григорьян О.Н. Оценка эффективности диетотерапии больных ожирением на основе изучения полиморфизма RS9939609 гена *FTO* // Ожирение и метаболизм. 2017. Т. 14, № 4. С. 46-50.
4. Хасанов Н.Р. Генетических маркеры эффективности некоторых гипотензивных препаратов // Артериальная гипертензия. 2010. Т. 16, № 4. С. 407-411.
5. Шалина Р.И., Коновалова О.В., Нормантович Т.О., Лебедев Е.В. Прогнозирование гестоза в первом триместре беременности: миф или реальность? // Вопросы гин., акуш. и перинатол. 2010. Т. 9, № 4. С. 82-87.
6. Goncharova I.A., Babushkina N.P., Minaşçheva L.I., Markova V.V., Kulish E.V., Salakhov R.R., Makeeva O.A., Puzyrev V.P. Prevalence of alleles of polymorphic variants Leu33PRO and Leu66ARG gene *ITGB3* among inhabitants of Siberia // Genetika. 2013. Vol. 49, N 8. P. 1008-1012.
7. Hakanen M., Raitakari O.T., Lehtimäki T., Peltonen N., Pakkala K., Sillanmäki L., Lagström H., Viikari J., Simell O., Rönnemaa T. *FTO* genotype is associated with body mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical activity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94, N4. P. 1281-1287.
8. Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V. A polygenic approach to the study of polygenic diseases // Acta Naturae. 2012 Vol. 4, N 3. P. 59-71.
9. Nilsson E., Salonen Ros H., Cnattingius S., Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study // BJOG. 2004. Vol. 111, N 3. P. 200-206.
10. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J., Gülmezoglu A.M., Temmerman M., Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // Lancet Glob. Health. 2014. Vol. 2, N 6. P. e323-e333.

Получено 01.10.18