

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ACE СУЩЕСТВЕННО УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

© 2019 Е.В. Тимохина*, А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко,
В.С. Белоусова, С.М. Ибрагимова

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России 119991 Москва, Россия;
электронная почта: elena.timokhina@mail.ru

Поступила в редакцию 13.08.18
После доработки 24.09.18
Принята к публикации 24.09.18

Преэклампсия (ПЭ) – тяжелое осложнение, развивающееся у 10% беременных и являющееся ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Цель исследования: выявить частоту полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента ACE I/D и гена рецептора ангиотензина II 1 типа – AGTR1 A1166C у женщин, беременность которых осложнилась тяжелой преэклампсией с ранним и поздним дебютом. Проведено ретроспективное исследование случай–контроль: 55 беременных с преэклампсией (основная группа) и 30 пациенток с неосложненной беременностью (группа контроля). В основной группе мы рассматривали две подгруппы – ранняя и поздняя преэклампсия. Полиморфизм I/D гена ангиотензин-превращающего фермента ACE связан с риском развития преэклампсии. Наличие D аллеля повышает риск развития тяжелой ПЭ. При генотипе DD вероятность ранней ПЭ в 5 раз выше, чем поздней. Полученные нами данные подтверждают участие системы ренин-ангиотензин, а также кодирующих ее генов, в развитии ПЭ. Можно сказать, что полиморфизм гена ACE является генетическим предиктором развития ранней и тяжелой ПЭ. Исследование полиморфных локусов гена ACE позволяет использовать эти генные маркеры в качестве оценки индивидуального прогноза развития и особенностей течения ПЭ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ранняя и поздняя преэклампсия, полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента ACE I/D, полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1 типа – AGTR1 A1166C.

DOI: 10.1134/S0320972519020118

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией (0,3 г/л в суточной моче), и проявлениями полиорганной недостаточности с высокой перинатальной и материнской заболеваемостью и летальностью.

Так, по современным данным ВОЗ, преэклампсия осложняет 10% беременностей и является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире [1–3]. Ежегодно во всем мире от ПЭ, эклампсии и гипертензивных расстройств умирают ~50 000 женщин.

Широкие эпидемиологические исследования продемонстрировали роль наследственнос-

ти в развитии ПЭ. Ее доля в различных этнических группах варьирует в зависимости от географических, социально-экономических и расовых особенностей. Близнецовые исследования также подтверждают роль в ПЭ как генетических, так и средовых факторов (коэффициент наследуемости оценивается в пределах 30–54%) [4].

Так, женщины, у матерей которых отмечалась ПЭ, имеют удвоенный риск данной патологии, а риск ее тяжелого течения повышен в 3,7 раза [5]. Наличие родственной связи с большим пробандом повышает риск в 2,4 раза [6].

Количество генов-кандидатов, способствующих развитию преэклампсии, велико [4].

Одними из генов, претендующих на роль в этиологии данного осложнения, являются гены, кодирующие ферменты и рецепторы ренин-ангиотензиновой системы – ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и ген ангиотензиногена (AGT) [7].

Ангиотензин-превращающий фермент (ACE) превращает неактивный ангиотензин I в ангиотензин II – одно из самых мощных биологичес-

Принятые сокращения: ПЭ – преэклампсия, ACE – ген ангиотензин-превращающего фермента; AGT – ген ангиотензиногена; I/D – инсерционно-делеционный полиморфизм.

* Адресат для корреспонденции.

ки активных веществ, повышающих артериальное давление. В популяции достаточно распространен инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм в интроне 16 гена *ACE*, он определяет содержание ангиотензин-превращающего фермента в различных тканях: у носителей генотипа I/I минимальный уровень данного фермента, тогда как у лиц с генотипом D/D отмечено максимальное его содержание и активность. Высокая активность фермента ACE, особенно во время беременности, предопределяет повышенную концентрацию ангиотензина II.

Артериальная гипертензия (АГ) у беременных характеризуется повышением чувствительности сосудов к ангиотензину II, а также выраженной эндотелиальной дисфункцией. Высокий уровень ангиотензин-превращающего фермента приводит к преэклампсии и эклампсии [6–9].

Наличие полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (*ACE 7011*) и гена ангиотензиногена *AGT* предопределяют высокий риск развития преэклампсии как при первой, так и последующих беременностях. Его носительство объясняет семейную предрасположенность к этому осложнению беременности, а также высокую частоту персистирующей артериальной гипертензии после родоразрешения.

В настоящее время все более актуальной является дифференциация форм ПЭ в зависимости от срока ее возникновения и срока необходимого родоразрешения, вследствие тяжелого состояния беременной. В связи с этим выделяют раннюю ПЭ – до 34 недель гестации, и позднюю – после 34 недель. Однако, пороговый срок, по мнению разных авторов, варьирует от 30 до 35 недель [3, 7, 9, 10].

Следует заметить, что на сегодняшний день ранняя и поздняя преэклампсия рассматриваются, скорее, как две совершенно обособленные нозологические единицы, нежели, как различные клинические формы одного и того же заболевания. Различия в указанных двух формах заключаются не только в сроках возникновения симптомов заболевания, хотя данный вопрос также остается дискуссионным [2, 3].

Ранняя преэклампсия, имеющая плацентарное происхождение, как правило, сочетается с признаками и симптомами аномальной плацентации, в частности, с синдромом задержки роста плода, а также с патологическими значениями показателей доплерографии. В результате данная форма заболевания характеризуется более выраженными симптомами, а также неблагоприятными исходами как для матери, так и для плода.

Напротив, поздняя ПЭ характеризуется нормальными показателями роста плода, отсут-

ствием патологических изменений кровотока в пуповинной артерии и, как следствие, благоприятным прогнозом для матери и плода. Патогенетические различия, лежащие в основе обеих форм, подтверждены многочисленными исследованиями. В частности, в сравнении с поздними формами заболевания, ранние преэклампсии демонстрировали более глубокий дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, выраженные нарушения гемостаза [1, 2], а также более интенсивные процессы оксидативного стресса в плацентарной ткани [10]. Поскольку в основе ранних и поздних форм заболевания лежат различные патогенетические механизмы, течение которых может быть обусловлено и контролироваться специфическим профилем генов, в исследованиях последнего времени все чаще и чаще высказывается предположение о генетической гетерогенности обеих форм преэклампсии [2, 3, 10, 11].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: выявить частоту полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента ACE I/D и гена рецептора ангиотензина II 1 типа – *AGTR1 A1166C* у женщин, беременность которых осложнилась тяжелой преэклампсией с ранним и поздним дебютом.

Проведено ретроспективное исследование случай–контроль 55 беременных с преэклампсией (основная группа) и 30 пациенток с неосложненной беременностью (группа контроля).

Преэклампсия определялась согласно критериям клинических рекомендаций МЗ России [1]: повышение АД >140/90 мм рт. ст. и протеинурии >0,3 г/л в суточной пробе мочи.

Критериями тяжелой преэклампсии являлись: тяжелая АГ (с цифрами ДАД \geq 110 мм рт. ст., САД \geq 160 мм рт. ст.), уровень суточной протеинурии >3 г/л, а также присоединение таких симптомов, как расстройство ЦНС (нарушение зрения, головная боль); нарушение функции почек (олигурия <500 мл/сут, повышение уровня креатинина); отек легких; внезапное возникновение отеков лица, рук, ног; отек зрительного диска; нарушение функции печени (повышение ферментов АлАТ, АсАТ); боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота; тромбоцитопения (ниже 100×10^6 /л); HELLP синдром; подтверждение страдания плода (синдром ЗВУР плода, маловодие, отрицательный нестрессовый тест).

Учитывая, что в настоящее время особое внимание уделяется времени возникновению ПЭ и срокам необходимого родоразрешения в связи с ее тяжестью, в основной группе мы рас-

сравнивали две подгруппы – ранняя и поздняя преэклампсия. В первую (20 пациенток) были отнесены наблюдения, когда в связи с тяжелым состоянием матери и/или плода родоразрешение было произведено до 34 недель беременности. К группе поздней преэклампсии (35 пациенток) – варианты развития этого осложнения после 34 недель гестации.

Все пациентки основной группы были родоразрешены путем операции кесарево сечение в связи с тяжелой ПЭ в сочетании /или без признаков страдания плода.

Степень тяжести преэклампсии оценивали в соответствии с критериями, указанными в клинических рекомендациях МЗ РФ [1], критическое состояние плода расценивалось, как СЗРП II–III степени в сочетании с признаками гипоксии плода при КТГ-мониторинге и/или нулевым или реверсивным кровотоком в артерии пуповины [11].

Материалом для исследования полиморфизмов служили образцы ДНК, которые были получены методом фенольно-хлороформной экстракции из 10 мл цельной венозной крови. Анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNP) проводили методом минисеквенирования с последующим масс-спектрометрическим фракционированием олигонуклеотидных зондов при помощи MALDI-TOF масс-спектрометрии.

Полиморфный вариант I/D полиморфизма гена ACE определяли методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Для определения A1166C полиморфизма гена AT2R1, пользовались методикой, предусматривающей выполнение полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов [8, 10].

Статистическую обработку полученных в исследовании данных проводили с использованием парного двухвыборочного *t*-теста Стьюдента, а также с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) с помощью пакета программ SPSS 17.0. Во всех видах анализа различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинических показателей позволил установить, что средний возраст беременных в ПЭ и неосложненной беременностью составил $24,7 \pm 3,2$ и $25,3 \pm 4,7$ года соответственно, т.е. достоверно не отличался ($p < 0,5$) (табл. 1).

По паритету родов беременные двух исследуемых групп были сравнимы. Индекс массы тела (ИМТ) у пациенток с преэклампсией имел

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Параметры	Беременные с ПЭ (N = 55)	Физиологическая беременность (N = 30)	<i>p</i>
Средний возраст	$24,7 \pm 3,2$	$25,3 \pm 4,7$	–
ИМТ	$30,2 \pm 3,1$ кг/м ²	$25,7 \pm 2,7$ кг/м ²	0,09
Паритет	$1,56 \pm 0,93$	$1,72 \pm 1,20$	NS*
Срок родоразрешения (недели)	$34,2 \pm 3,8$	$39,4 \pm 1,2$	0,03
Систолическое АД	$156,67 \pm 14,08$	$114,80 \pm 5,03$	<0,001
Диастолическое АД	$100,80 \pm 11,83$	$73,33 \pm 4,75$	<0,001
Масса новорожденного	$2410,3 \pm 460,7$ г	$3640,4 \pm 370,3$ г	0,03

* NS – статистически недостоверно.

тенденцию к увеличению ($30,2 \pm 3,1$ кг/м² в основной и $25,7,5 \pm 2,7$ кг/м² в контрольной группе; $p = 0,09$), но достоверно не различался между группами, несмотря на то что избыточную массу тела относят к строгим факторам риска развития преэклампсии [12]. Срок беременности к моменту родов в основной группе был меньше ($33,2 \pm 3,8$ недель против $39,4 \pm 1,2$ недель при физиологическом течении беременности; $p = 0,03$), что было связано с необходимостью досрочного родоразрешения при прогрессировании преэклампсии у некоторых пациенток. Вместе с тем внутриутробная задержка роста плода и/или недоношенность обусловили более низкую массу тела новорожденных в основной группе пациенток ($2410,3 \pm 460,7$ г в основной группе и $3640,4 \pm 370,3$ г в контрольной группе; $p < 0,05$).

Частота DD, ID и II полиморфизмов гена ACE составляли 63,6, 27,3 и 9,1% в группе пациенток с преэклампсией и 40, 56,7 и 3,3% при физиологической беременности. Общая частота аллеля D не превысила 76,4% при ПЭ и 70,0% при неосложненном течении беременности. Нами отмечена достоверная связь развития ПЭ и наличия генотипа ACE I/D ($p = 0,041$). Кроме того, частота встречаемости каждого из полиморфизмов DD и ID достоверно выше при ПЭ, чем при физиологической беременности ($p = 0,048$ и $p = 0,012$) (табл. 2).

Распределение полиморфизмов A1166C в гене ангиотензин II рецептор 1 типа AGTR1 не

Таблица 2. Полиморфизмы и частота аллелей ангиотензин-превращающего фермента (ACE) при ПЭ и физиологической беременности

Полиморфизм гена ACE	Беременные с ПЭ, N = 55 (%)	Физиологическая беременность N=30(%)	Достоверность * p
ACE полиморфизм			
DD	35 (63,6%)	12 (40,0%)	0,048
ID	15 (27,3%)	17 (56,7%)	0,012
II	5 (9,1%)	1 (3,3%)	0,668
ACE аллели	Всего 110	Всего 60	
D	84 (76,4%)	42 (70%)	0,22
I	26 (23,6%)	18 (30,7%)	
DD + ID	99 (90,0%)	52 (86,7%)	0,40

* Достоверность - при $p < 0,05$ (выделено цветом).

имело достоверных различий в группах беременных с ПЭ и с неосложненной беременностью. Частота AA, AC и CC генотипов составила 52,7, 34,5 и 5,5% при ПЭ и 48,0, 52,0 и 0% — при физиологической беременности соответственно, что не имело достоверных различий (табл. 3).

Результаты, полученные нами при анализе генотипов гена ангиотензин превращающего фер-

Таблица 3. Полиморфизмы и частота аллелей рецептора ангиотензина II (AGTR1) при ПЭ и физиологической беременности

Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II	Беременные с ПЭ, N = 55 (%)	Физиологическая беременность N = 30 (%)	Достоверность p
<i>AGTR1</i> полиморфизм			
AA	29 (52,7%)	12 (48%)	0,53
AC	19 (34,5%)	13 (52%)	0,37
CC	3 (5,5%)	0 (0)	1,0
<i>AGTR1</i> все аллели	Всего 110	Всего 60	
A	83 (75,5%)	44 (75%)	0,76
C	27 (24,5%)	15 (25%)	
AC + CC	48 (43,6)	31 (51,7%)	0,53

мента ACE и рецептора ангиотензин II (*AGTR1*) в зависимости от срока развития тяжелой ПЭ и необходимого родоразрешения, приведены в табл. 4.

В группе с ранним (до 34 недель) развитием ПЭ, отмечена достоверно более высокая встречаемость генотипа DD, по сравнению с поздней ПЭ, (85,0 и 53,8% соответственно, $p = 0,031$).

Общая частота встречаемости D аллеля в группе ранней ПЭ достоверно выше (92,5 и

Таблица 4. Полиморфизмы и частота аллелей ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и рецептора ангиотензина II (AGTR1) при ранней и поздней ПЭ

Полиморфизмы ACE и AGTR1	Ранняя ПЭ, N = 20	Поздняя ПЭ, N = 35	Достоверность, p	OR (95% CI)
<i>ACE</i> полиморфизм				
DD	17 (85,0%)	14 (53,8%)	0,031	
ID	3 (15,0%)	8 (30,8%)	0,20	
II	0 (0%)	3 (11,5%)	0,32	
ACE все аллели	Всего 40	Всего 70		
D	37 (92,5%)	50 (71,4%)	0,015	5,1 (1,2–33,4)
I	3 (7,5%)	20 (28,6%)		
DD + ID	40 (100)	60 (85,7%)	0,16	
<i>AGTR1</i> полиморфизм	N = 20	N = 70		
AA	7 (35,0%)	43 (61,4%)	0,049	
AC	12 (60%)	24 (34,3%)	0,098	
CC	1 (5,0%)	3 (4,3%)	0,41	
AGTR1 все аллели	N = 40	N = 70		
A	25 (62,5%)	56 (80,0%)	0,06	
C	15 (37,5%)	14 (20,0%)		
AC + CC	27 (67,5%)	39 (38,6%)	0,05	

p – значение при сравнении двух групп, статистически достоверно – при $p < 0,05$ (выделено цветом).

71,4%, $p = 0,015$), чем при поздней ПЭ. Более того, согласно результатам статистического анализа, риск развития ранней ПЭ при наличии аллеля D в 5,1 раз выше (CI 1,2–33,4) (табл. 4).

Что касается гена *AGTR1*, то его вариант AA достоверно чаще отмечался при позднем развитии ПЭ, по сравнению с ранней ПЭ (61,4 и 35,0% соответственно, $p = 0,049$).

При ранней ПЭ отмечается суммарно большая частота генотипов AC + CC, по сравнению с поздней ПЭ (67,5 и 38,6%, $p = 0,05$) (табл. 4).

Однако, ни в целом генотип гена *AGTR1* (A/C), ни носительство определенного аллеля не связаны с развитием ранней преэклампсии ($p = 0,099$ и $p = 0,06$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выяснение механизмов преэклампсии, как ранней, так и поздней, необходимо для разработки комплекса профилактических мероприятий для пациентов группы высокого риска данных осложнений, а также ранней диагностики и своевременного лечения.

Это повысит настороженность акушеров-гинекологов при ведении беременности у данных пациентов, своевременной и адекватной оценки тяжести их состояния, а также неблагоприятного прогноза, даже при появлении первых симптомов.

Ангиотензин-превращающий фермент (АСЕ) – важнейший элемент системы ренин-ангиотензин-фермент, катализирующий превращение ангиотензина I в II. Ангиотензин II – мощный вазоконстриктор, он играет важную роль в поддержании постоянства АД.

Распространенный инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм в интроне 16 гена *ACE*, определяет содержание ангиотензин-превращающего фермента в различных тканях: у носителей генотипа I/I минимальный уровень данного фермента, тогда как у лиц с генотипом D/D отмечено максимальное его содержание и активность. Высокая активность фермента АСЕ предопределяет повышенную концентрацию ангиотензина II, что, безусловно, усугубляет вазоконстрикцию при ПЭ, вызванную дисбалансом про- и антиангиогенных факторов, а также системной эндотелиальной дисфункцией [7, 10].

Проведенное исследование выявило существенные различия в частоте генотипов DD и ID в основной и контрольной группах. Подобные результаты были получены как в работах других исследователей [12–14], так и по результатам проведенного мета-анализа генов, потенциальных участников развития ПЭ [4].

Однако, опубликованная работа Abedin Do. A. [7], датированная 08.2018, не подтверждает роль полиморфизма I/D гена *ACE* как предрасполагающего к развитию ПЭ. Авторами также проведено исследование роли полиморфизма гена *rs 4343 A/G*. Было выявлено, что наличие G аллеля гена *rs4343* повышает активность АСЕ, что приводит к повышению концентрации ангиотензина II. Носительство G аллеля достоверно выше у пациенток с развитием ПЭ. Однако авторы не дифференцировали ПЭ ни как тяжелую/умеренную, ни как раннюю/позднюю.

Взаимосвязь между носительством D аллеля гена *ACE* и развитием ПЭ подтверждено в работах ряда авторов [4, 15–17].

По данным Duckitt и Harrington [5] полиморфизм D/I ассоциирован с гестационной перестройкой спиральных артерий и повышенной резистентностью в маточных артериях, что, на сегодня день является общепризнанным патогенетическим механизмом в развитии плацент-ассоциированных осложнений, в т.ч. и ПЭ.

Наличие генотипа DD и связанный с ним высокий риск ПЭ объясняют за счет высокой активности ангиотензин-превращающего фермента, что приводит к высокой концентрации ангиотензина II и может вызвать повреждение эндотелия с повышенным воспалительным ответом, что лишь усугубит вазоконстрикцию, а также нарушение микроциркуляции и приведет к развитию микроангиопатии [16, 17].

С другой стороны, следует отметить, что нами были проанализированы и результаты исследований, отрицающих связь полиморфизмов в гене *ACE* и ПЭ. Так, Alkanli et al. [18], изучив турецкую популяцию беременных, не получили достоверных различий в частоте встречаемости аллелей I и D, а также генотипов у беременных с ПЭ и нормально протекающей беременностью. Возможно, имеет значение популяционный состав и этническая принадлежность исследуемых пациентов.

На реализацию конкретного типа могут влиять совокупность других генов, представленных в одной популяции. В наше исследование вошли пациентки, преимущественно европеоидной этнопринадлежности, с тяжелой ПЭ, у которых мы отметили связь с наличием D аллеля (генотипы DD и ID) и развитием тяжелой ПЭ.

В работе Радькова с соавт. [12] при исследовании популяции русских женщин, проживающих на территории Центральной России, показана вероятность развития ПЭ при наличии вариантов DD и ID гена *ACE*.

Результаты проведенного нами исследования выявили четкую связь генотипа DD и носительства аллеля D и времени развития ПЭ. По-

казано, что при наличии DD генотипа риск развития ранней ПЭ в 5 раз выше, чем поздней ПЭ. Наличие аллеля D в целом, достоверно повышает вероятность развития тяжелой ПЭ.

Нами не выявлено достоверных различий носительства генотипа ID и развития ранней ПЭ, в отличие от работ Chen et al. [13] и Zhu et al. [15].

Анализируя результаты генотипов гена рецептора ангиотензина II 1 типа — *AGTR1 A1166C*, мы не получили достоверные различия по частоте встречаемости его аллелей A и C среди исследуемых пациенток. Это согласуется с работами ряда авторов и результатами мета-анализа [4, 7, 8].

По данным Medica et al. [11], полиморфизм гена *A6611C*, кодирующего рецептор ангиотензина II, не оказывает влияния ни на функцию рецептора, ни на его плотность, но может изменять его родство к ангиотензину.

Однако, в работе Alkanli et al. [18], выявили, что полиморфизмы гена *AGTR1* могут быть факторами риска развития АГ, индуцированной беременностью. Аналогичные данные получены Радьковым с соавт. [12], согласно которым частота генотипов AC и CC гена *AGTR1* у пациенток с индуцированной беременностью АГ, была значительно выше (20,5%), чем в при неосложненной беременности (7,4%).

Следует обратить внимание на зарегистрированную в нашем исследовании связь генотипа AA и поздней преэклампсии.

Полиморфизм I/D гена ангиотензин-превращающего фермента ACE связан с риском развития ПЭ.

Наличие D аллеля повышает риск развития тяжелой ПЭ.

При генотипе DD вероятность ранней ПЭ в 5 раз выше, чем при поздней ПЭ. Полученные нами данные подтверждают участие системы ренин-ангиотензин, а также кодирующих ее генов, в развитии ПЭ. Можно сказать, что полиморфизм гена *ACE* является генетическим предиктором развития ранней и тяжелой ПЭ. Исследование полиморфных локусов гена *ACE* позволяет использовать эти генные маркеры в качестве оценки индивидуального прогноза развития и особенностей течения ПЭ.

Благодарности

Авторы выражают благодарность коллективу ГКБ имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы за содействие и поддержку в проведении исследования.

Соблюдение этических норм

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этически стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года, ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия и эклампсия. (2016) в брошюре *Клинические рекомендации (протокол лечения)*, Министерство Здравоохранения России, с. 72.
2. *Task force on hypertension in pregnancy*. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) *Obstet. Gynecol.*, **122**, 1122–1131.
3. Савельева Г.М., Краснополский В.И., Стрижаков А.Н., Курцер М.А., Радзинский В.Е., Шалина Р.И. (2013) Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач клинической практики? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, **62**, 5–8.
4. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Степанов В.А. (2016) Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов, *Молекулярная медицина*, **14**, 8–14.
5. Duckitt, K., and Harrington, D. (2005) Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies, *BMJ*, **330**, 565.
6. Esplin, M.S., Fausett, M.B., Fraser, A., Kerber, R., Mineau, G., Carrillo, J., and Varner, M.W. (2001) Paternal and maternal components of the predisposition to pre-eclampsia, *N. Engl. J. Med.*, **344**, 867–872.
7. Abedin, Do A., Esmaeilzadeh, E., Amin-Beidokhti, M., Pirjani, R., Gholami, M., and Mirfakhraie, R. (2018) ACE gene *rs4343* polymorphism elevates the risk of preeclampsia in pregnant women, *J. Hum. Hypertens.*, doi: 10.1038/s41371-018-0096-4.
8. Serrano, N.C., Diaz, L.A., Paez, M.C., Mesa, C.M., Cifuentes, R., Monterrosa, A., Hingorani, A.D., and Casas, J.P. (2006) Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and preeclampsia risk: evidence of small-study bias, *PLoS Med.*, **3**, e520.
9. Seremak-Mrozikiewicz, A., Dubiel, M., Drews, K., Breborowicz, G.H., and Mrozikiewicz, P.M., (2005) 1166C mutation of angiotensin II type 1 receptor gene is correlated with umbilical blood flow velocimetry in women with pre-eclampsia, *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, **17**, 117–121.
10. Rahimi, Z., Rahimi, Z., Mozafari, H., and Parsian, A. (2013) Preeclampsia and angiotensin converting enzyme

- (ACE) I/D and angiotensin II type-I receptor (AT1R) A1166C polymorphisms: association with ACE I/D polymorphism, *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, **14**, 174–180.
11. Medica, I., Kastrin, A., and Peterlin, B. (2007) Genetic polymorphisms in vasoactive genes and preeclampsia: a meta-analysis, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, **131**, 115–26.
 12. Радьков О.В., Логутова Л.С., Калинин М.Н., Заварин В.В., Дадабаев В.К. (2012) Ассоциация полиморфизмов генов ADD1 и ACE с клинико-патогенетическими особенностями преэклампсии, *Российский вестник акушера-гинеколога*, **12**, 22–25.
 13. Chen, Z., Xu, F., Wei, Y., Liu, F., and Qi, H. (2012) Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk of pregnancy hypertensive disorders: a meta-analysis, *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, **13**, 184–95.
 14. Shaik, A.P., Sultana, A., Bammidi, V.K., Sampathirao, K., and Jamil K. (2011) A meta-analysis of eNOS and ACE gene polymorphisms and risk of pre-eclampsia in women, *J. Obstet. Gynaecol.*, **31**, 603–607.
 15. Zhu, M., Zhang, J., Nie, S., and Yan, W. (2012) Associations of ACE I/D, AGT M235T gene polymorphisms with pregnancy induced hypertension in Chinese population: a metaanalysis, *J. Assist. Reprod. Genet.*, **29**, 921–32.
 16. Buurma, A.J., Turner, R.J., Drissen, J.H., Mooyaart, A.L., Schoones, J.W., Bruijn, J.A., Bloemenkamp, K.W., Dekkers, O.M., and Baelde, H.J. (2013) Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis, *Hum. Reprod. Update*, **19**, 289–303.
 17. Zhong, W.G., Wang, Y., Zhu, H., and Zhao, X. (2012) Meta analysis of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism as a risk factor for preeclampsia in Chinese women, *Genet. Mol. Res.*, **11**, 2268–76.
 18. Alkanli, N., Sipahi, T., Kilic, T.O., and Sener, S. (2014) Lack of association between ACE I/D and AGTR1 A1166C gene polymorphisms and preeclampsia in Turkish pregnant women of Trakya region, *J. Gynecology Obstetrics*, **2**, 49–51.

POLYMORPHISM OF THE GENE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME SIGNIFICANTLY INCREASES THE RISK OF PREECLAMPSIA

**E. V. Timokhina*, A. N. Strizhakov, I. V. Ignatko,
V. S. Belousova, and S. M. Ibragimova**

*Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry
of Health of the Russian Federation (Sechenov University),
119991 Moscow, Russia; E-mail: elena.timokhina@mail.ru*

Received August 13, 2018
Revision received September 24, 2018
Accepted September 24, 2018

Preeclampsia (PE) is a severe complication developing in 10% of pregnant women and the leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. The goal of the study was to reveal frequency of polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene (*ACE I/D*) and of the type 1 angiotensin II receptor gene (*AGTR1 A1166C*) in women whose pregnancy was complicated by severe early and late onset PE. A retrospective case–control study of 55 pregnant women with PE (main group) and 30 patients with uncomplicated pregnancy (control group) was conducted. In the main group, we considered two subgroups – early onset (20 patients) and late onset preeclampsia (36 patients). Polymorphism I/D of the *ACE* gene is associated with the risk of PE. The presence of the D allele increases the risk of severe PE. In case of DD genotype, the probability of the early PE is 5 times higher than that of the late PE. The obtained data confirm involvement of renin–angiotensin system in the development of PE. We conclude that polymorphism of the *ACE* gene is a genetic predictor of the early and severe PE. The study of the polymorphic loci of the *ACE* gene makes it possible to use these gene markers for the individual prognosis of development and features of PE course.

Keywords: early onset and late onset preeclampsia, angiotensin converting enzyme *ACE I/D* polymorphism, angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism – *AGTR1 A1166C*