

Значимость полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы, прооксидантно-антиоксидантной системы и фактора роста эндотелия сосудов как генетических предикторов развития преэклампсии

Акуленко Л.В., Сакварелидзе Н.Ю., Цахилова С.Г.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
127473, г. Москва, ул. Делегатская 20/1

В поиске генетических факторов риска развития преэклампсии изучалась роль полиморфных вариантов ключевых генов ренин-ангиотензиновой системы, прооксидантно-антиоксидантной системы и фактора роста эндотелия сосудов, возможно, формирующих ее основные клинические проявления: повышение артериального давления, оксидативный стресс плаценты и эндотелиальную дисфункцию сосудов в системе кровообращения «мать-плацента-плод». Определены достоверные генетические предикторы этого осложнения беременности.

Ключевые слова: преэклампсия, rs5186 гена *AGTR1*; rs11091046 гена *AGTR2*; rs1049255 (A640G) гена *CYBA*; rs2333227 (G463A) гена *MPO*; rs4880 (V16A) гена *SOD2*; rs3025039 (C936T) и rs699947 гена *VEGF-A*.

Для цитирования: Акуленко Л.В., Сакварелидзе Н.Ю., Цахилова С.Г. Значимость полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы, прооксидантно-антиоксидантной системы и фактора роста эндотелия сосудов как генетических предикторов развития преэклампсии. *Медицинская генетика* 2020; 19(11): 76-78.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.76-78

Автор для корреспонденции: Акуленко Лариса Вениаминовна; **e-mail:** Akular@list.ru

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020.

Significance of polymorphic variants of the renin-angiotensin system, pro-oxidant-antioxidant system and vascular endothelial growth factor as genetic predictors of preeclampsia

Akulenko L.V., Sakvarelidze N.Y., Tsakhilova S.G.

Moscow state medical and dental university named after A. I. Evdokimov of the Ministry of health of the Russian Federation
Delegatskaya str. 20/1, Moscow, 1127473, Russia

In the search for genetic risk factors for preeclampsia, the role of polymorphic variants of key genes of the renin-angiotensin system, pro-oxidant-antioxidant system, and vascular endothelial growth factor was studied, possibly forming its main clinical manifestations: increased blood pressure, placental oxidative stress, and endothelial vascular dysfunction in the «mother-placenta-fetus» circulatory system. Reliable genetic predictors of this pregnancy complication have been determined.

Key words: preeclampsia, rs5186 of the gene *AGTR1*; rs11091046 of the gene *AGTR2*; rs1049255 (A640G) of the gene *CYBA*; rs2333227 (G463A) of the gene *MPO*; rs4880 (V16A) of the gene *SOD2*; rs3025039 (C936T) and rs699947 of the gene *VEGF-A*.

For citation: Akulenko L.V., Sakvarelidze N.Y., Tsakhilova S.G. Significance of polymorphic variants of the renin-angiotensin system, pro-oxidant-antioxidant system and vascular endothelial growth factor as genetic predictors of preeclampsia. *Medical genetics*. 2020; 19(11): 76-78. (In Rus.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.76-78

Corresponding author: Larisa Akulenko; **e-mail:** Akular@list.ru

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 20.05.2020.

Преэклампсия (ПЭ) является распространенным многофакторным осложнением беременности, характеризующимся полиорганной недостаточностью, влекущей за собой целый ряд серьезных

акушерских проблем, вплоть до летального исхода матери и плода [1]. В поиске генетических факторов риска развития ПЭ нам представилось целесообразным изучить роль полиморфизма ключевых генов ренин-

ангиотензиновой системы, прооксидантно-антиоксидантной системы и фактора роста эндотелия сосудов, возможно, обуславливающих такие основные клинические проявления этого осложнения беременности, как повышение артериального давления, оксидативный стресс плаценты и эндотелиальную дисфункцию сосудов системы кровообращения «мать-плацента-плод» [2–4].

Цель исследования: определить значимость полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы, прооксидантно-антиоксидантной системы и фактора роста эндотелия сосудов как генетических предикторов развития ПЭ.

Материал и методы

Материал исследования представили образцы венозной крови 197 беременных женщин в возрасте 17–40 лет: 97 беременных с клинически верифицированным диагнозом ПЭ средней и тяжелой степени (основная группа) и 100 женщин с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа). Типирование изучаемых полиморфизмов проводили методом ПЦР-ПДРФ анализа с использованием специфичных праймеров и эндонуклеаз рестрикции Bgl II и Fae I (СибЭнзим, Новосибирск) в лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина». Статистический анализ проводили стандартными методами с помощью пакета программ «WinSTAT 2003.1». Для проверки статистических гипотез использовались методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента). Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Значимость полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы

В исследовании использованы образцы крови 49 беременных женщин с ПЭ (основная группа) и 48 женщин с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа). Определялись аллельные варианты генов рецепторов ангиотензина II (rs5186 гена *AGTR1* и rs11091046 гена *AGTR2*). При сравнительном анализе частоты аллелей и генотипов rs5186 гена *AGTR1* в основной и контрольной группе статистически значимых различий не выявлено. В результате сравнительного анализа частоты аллелей и генотипов rs11091046 оказалось, что в основной группе частота генотипа АА ниже, чем в контрольной (22,4% против 60,4% соответственно, $p > 0,005$), частота генотипа АС не отличается (36,7% против 31,3% соответственно), а частота генотипа СС в ос-

новной группе значительно превышает таковую в контрольной группе (40,8% против 12,5% соответственно, $p = 0,009$), что свидетельствует о достоверной связи аллеля С в гомозиготном состоянии с ПЭ.

Значимость полиморфизма генов прооксидантов и антиоксидантов

В исследовании использованы образцы крови 49 беременных с ПЭ (основная группа) и 48 женщин с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа). Определялись аллельные варианты генов прооксидантно-антиоксидантной системы: rs1049255 (А640G) и rs4673 (С242Т) гена никотинамид динуклеотид фосфата (*CYBA*), rs2333227 (G463A) гена миелопероксидазы (*MPO*); rs4880 (V16A) гена митохондриальной супероксиддисмутазы (*SOD2*). В результате сравнительного анализа частоты аллелей и генотипов rs4880 (V16A) гена *SOD2* оказалось, что частота генотипов СС и СТ достоверно выше в основной группе по сравнению с контрольной (22,4% против 10,4% соответственно и 55,1% против 45,8% соответственно при $p > 0,05$), частота генотипа ТТ значительно ниже в основной группе по сравнению с контрольной (22,4% против 43,8% соответственно при $p < 0,05$), что свидетельствует о значимой связи аллеля С с развитием ПЭ. По rs1049255 (А640G) и rs4673 (С242Т) гена никотинамид динуклеотид фосфата (*CYBA*) и rs2333227 (G463A) гена миелопероксидазы (*MPO*) статистически значимой связи с ПЭ не выявлено.

Значимость полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов

В исследовании использованы образцы крови 97 беременных с ПЭ (основная группа) и 100 женщин с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа). Определялись аллельные варианты rs3025039 С936Т и rs699947 в гене *VEGF-A*. В результате сравнительного анализа частоты аллелей и генотипов rs3025039 (С936Т) в гене *VEGF-A* выявлено, что частота генотипа СС в основной группе составляет 26,8% против 58,0% в контрольной группе; генотипа СТ – 59,8% в основной группе против 42,0% в контрольной группе; генотипа ТТ – 13,4% в основной группе против 0,0% в контрольной группе (все различия статистически значимы при $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об этиологической связи гомозиготного носительства аллеля Т rs3025039 в гене *VEGF-A* с ПЭ. По rs699947 в точке полиморфизма –2578 А→С гена *VEGF-A* статистически значимой связи с ПЭ не выявлено.

Таким образом, значимыми генетическими предикторами развития ПЭ являются: гомозиготное носительство аллеля С rs11091046 в гене рецептора ангио-

тензина II (*AGTR2*), гомо- и гетерозиготное носительство аллеля C rs4880 (A16V) в гене митохондриальной супероксиддисмутазы (*SOD2*), гомозиготное носительство аллеля T rs3025039 (C936T) в гене фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF-A*).

Литература

1. Серов В.Н. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей / В.Н. Серов, Г.Т.Сухих, И.И.Баранов и др. - М.: ГЕОТАР - Медиа, 2013. - 784 с.
2. Акуленко Л.В., Кузнецов В.М., Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н.Ю., Сарахова Д.Х. Роль полиморфизма регуляторных регионов гена VEGF-A в предрасположенности к развитию преэклампсии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17(1): 22–26.
3. Дзансолова А.В., Торчинов А.М., Акуленко Л.В., Цахилова С.Г., Кокоева Ф.Б., Скобейников А.Ю., Сарахова Д.Х. Возможная роль полиморфизма генов рецепторов ангиотензина II в развитии преэклампсии. Проблемы репродукции. 2015;21(6):142-144.
4. Мугадова З.В., Торчинов А.М., Акуленко Л.В., Цахилова С.Г., Кузнецов В.М., Сарахова Д.Х. Вероятная роль полиморфизма генов прооксидантов и антиоксидантов в развитии преэклампсии. Проблемы репродукции. 2017;23(2): 88-91.

References

1. Serov, V.N. Neotlozhnyye sostoyaniya v akusherstve: rukovodstvo dlya vrachey [Emergency conditions in obstetrics: guidelines for doctors] / V. N. Serov, G. T. Sukhoi, I. I. Baranov et al. - Moscow: GEOTAR-Media, 2013. - 784 p. (In Russ.)
2. Akulenko L. V., Kuznetsov V. M., Tsakhilova S. G., Sakvarelidze N. Yu., Sarakhova D. H. Rol' polimorfizma regul'yatornykh regionov gena VEGF-A v predraspolozhennosti k razvitiyu preeklampsii [Role of polymorphism of regulatory regions of the VEGF-a gene in predisposition to the development of preeclampsia]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Questions of gynecology, obstetrics and Perinatology]. 2018; 17(1): 22–26. (In Russ.)
3. Dzansolova A. V., Torchinov A. M., Akulenko L. V., Tsakhilova S. G., Kokaeva F. B., Sobennikov A. Y., Sarakhova D. H. Vozmozhnaya rol' polimorfizma genov retseptorov angiotenzina II v razvitii preeklampsii [Possible role of gene polymorphism of the angiotensin II receptor in preeclampsia]. Problemy reprodukcii [Problems of reproduction]. 2015;21(6):142-144. (In Russ.)
4. Mugadova Z. V., Torchinov A. M., Akulenko L. V., Tsakhilova S. G., Kuznetsov V. M., Sarakhova D. H. Veroyatnaya rol' polimorfizma genov prooksidantov i antioksidantov v razvitii preeklampsii [Probable role of pro-oxidant and antioxidant gene polymorphism in the development of preeclampsia]. Problemy reprodukcii [Problems of reproduction]. 2017;23(2): 88-91. (In Russ.)