

# Влияние полиморфизма-344C>T гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* на риск развития гипертензивных нарушений у беременных узбекской национальности

Ашурова У.А.<sup>1</sup>, Наджмутдинова Д.К.<sup>1</sup>, Каримов Х.Я.<sup>2</sup>, Бобоев К. Т.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Акушерства и гинекологии, 100124, улица Мирзо-Улугбека 132<sup>а</sup>, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, 100185, Чиланзарский район, Чиланзар-б, 42А, Ташкент, Узбекистан

**Введение:** Гипертензивные нарушения осложняют значительное количество беременностей и тем самым увеличивают показатели материнской и неонатальной смертности и заболеваемости. Изучение генов, которые могут влиять на риск развития данного осложнения гестации, способствует более полному пониманию патогенеза и определению терапевтических целей при данном нарушении.

**Цель:** анализ ассоциации полиморфизма -344C>T гена *CYP11B2* с риском развития гипертензивных нарушений во время беременности у женщин узбекской национальности.

**Материалы и методы:** в исследование вошла 201 пациентка с гипертензивными нарушениями — основная группа, разделенная на 3 подгруппы: подгруппа А - 41 беременная с хронической артериальной гипертензией (ХАГ), подгруппа Б — 110 беременных с гестационной гипертензией (ГТ), подгруппа В — 50 беременных с преэклампсией (ПЭ). Контрольную группу составили 110 здоровых женщин репродуктивного возраста без хронических заболеваний и выраженной акушерской патологии в анамнезе. Все исследуемые женщины были узбекской национальности. Детекция генетического полиморфизма -344C>T гена *CYP11B2* проводилась методом ПЦР на приборе «AppliedBiosystems» 2720 (США), с использованием набора реагентов компании ООО «Литех» (Москва).

**Результаты:** У беременных женщин узбекской национальности с гипертензивными нарушениями выявлена высокая частота носительства функционально неблагоприятного аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т полиморфизма -344C>T в гене *CYP11B2* по сравнению с контрольной выборкой. Уровень статистической значимости различий в частоте аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т между исследованными группами пациентов и контрольной выборкой оказался достаточно высоким. Соответственно, у носителей Т аллеля, генотипов С/Т и Т/Т риск развития гипертензивных нарушений был повышен в 2,8, 1,7 и 7,3 раз при  $\chi^2 > 3,9$ ;  $p < 0,05$ . При этом, гомозиготный генотип С/С оказался протективным в отношении формирования гипертензивных нарушений у женщин. При наличии данного генотипа риск гипертензивных нарушений был снижен более чем в 3 раза ( $\chi^2 = 20,8$ ;  $p < 0,05$ ; OR=0,3; 95%CI 0,20- 0,5). Данные наших исследований побуждают к дальнейшим поискам генетических полиморфизмов для прогнозирования риска развития гипертензии у женщин узбекской этнической принадлежности и разработки соответствующих мер профилактики.

**Ключевые слова:** гестационная гипертензия, хроническая артериальная гипертензия, преэклампсия, полиморфизм -344C>T, альдостерон синтаза, ген *CYP11B2*

**Для цитирования:** Ашурова У.А., Наджмутдинова Д.К., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Влияние полиморфизма-344C>T гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* на риск развития гипертензивных нарушений у беременных узбекской национальности. *Медицинская генетика* 2019; 18(1): 39-44

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2019.01.39-44

**Автор для корреспонденции:** Ашурова Умида Алишеровна, e-mail: umida.ashurova@gmail.com

**Финансирование.** Исследование проводилось в рамках государственного грантового проекта АДСС 15.2.1. «Разработка методов профилактики и прогноза гипертензивных нарушений во время беременности». Финансирование проекта проводилось со стороны государства.

**Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 18.10.2018

## Effect of aldosterone synthase gene *CYP11B2* polymorphism 344C>T and risk of hypertensive disorders among Uzbek women

Ashurova U.A.<sup>1</sup>, Najmutdinova D.K.<sup>1</sup>, Karimov K.Ya.<sup>2</sup>, Boboev K. T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology, 100124, Mirzo-Ulugbek, 132<sup>a</sup>, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup>Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, 100185, Tashkent, Chilanazar-6, 42 A

**Introduction:** Hypertensive disorders complicate a significant number of pregnancies and, thereby, increase the number of maternal and neonatal mortality, as well as the incidence of morbidity. The study of genes that may affect the risk of developing this complication of gestation contributes to a complete understanding of the pathogenesis and the definition of the therapeutic goals of this disorder.

**Objective:** analysis of the association of gene *CYP11B2* polymorphism -344C> T with the risk of hypertensive disorders during pregnancy among Uzbek women.

**Study design:** the study included a group of 201 pregnant women with hypertensive disorders, who made up the main group, divided into 3 subgroups: subgroup A - 41 pregnant women with chronic arterial hypertension (CAG), subgroup B - 110 pregnant women with gestational hypertension (GH), subgroup B - 50 pregnant women preeclampsia (PE). The control group consisted of 110 healthy women of reproductive age without chronic diseases and severe obstetric pathology in history. All women were Uzbek nationality. Determination of polymorphism -344C> T *CYP11B2* gene was performed by PCR on an Applied Biosystems 2720 device (USA), using the set of Liteh LLC (Moscow).

**Results:** According to the results of our studies in pregnant women of Uzbek nationality, with hypertensive disorders, a high carrier frequency was found for the functionally unfavorable T allele and the homo / heterozygous C / T and T / T genotypes of the -344C> T *CYP11B2* polymorphism compared with the control sample. The level of statistical significance of differences in the frequency of the T allele and the C / T and T / T genotypes between the studied groups of patients and the control sample was quite high. Accordingly, in T-allele carriers, C / T and T / T genotypes, the risk of developing hypertensive disorders was increased by 2.8, 1.7, and 7.3 times with  $\chi^2 > 3.9$ ;  $p < 0.05$ . At the same time, the homozygous C / C genotype proved to be protective against the formation of hypertensive disorders in women. With this genotype, the risk of hypertensive disorders was reduced by more than 3 times ( $\chi^2 = 20.8$ ;  $p < 0.05$ ; OR = 0.3; 95% CI 0.20-0.5). Results of our studies encourage for further searches of genetic polymorphisms, to predict the risk of developing hypertension in women of Uzbek ethnicity and to develop appropriate preventive measures.

**Keywords:** gestational hypertension, chronic arterial hypertension, preeclampsia, aldosterone synthase, polymorphism -344C> T *CYP11B2* gene

**For citation:** Ashurova U.A., Najmutdinova D.K., Karimov K.Ya., Boboev K. T. Effect of aldosterone synthase gene *CYP11B2* polymorphism 344C>T and risk of hypertensive disorders among Uzbek women. *Medical genetics* 2019; 18(1): 39-44.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2019.01.39-44

**Corresponding author:** Ahurova Umida Alisherovna, umida.ashurova@gmail.com

**Funding.** The study was conducted within the framework of the state project ADSS 15.2.1. "Development of methods for the prevention and prognosis of hypertensive disorders during pregnancy." The project was financed by the government.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 18.10.2018.

## Введение

Гипертензивные нарушения осложняют значительное количество беременностей и тем самым увеличивают показатели материнской и неонатальной смертности и заболеваемости. Для объяснения гипертензии у беременных было предложено множество гипотез, таких как нарушения плацентации [1] и генерализованная дисфункция эндотелия материнского организма, которая в результате приводит к вазоконстрикции и тромботическим нарушениям [2]. На сегодняшний день патофизиология данного заболевания до конца не изучена. Уже доказано, что преэклампсия (гестационная гипертензия с протеинурией; ПЭ) и гестационная гипертензия (ГГ) которые встречаются у 3-5% беременных, имеют наследственную предрасположенность [3–5]. Изучение генов, которые могут влиять на риск развития данного осложнения гестации, способствует лучшему пониманию патогенеза и определению терапевтических мишеней при данном нарушении [3]. Значительное увеличение объема циркулирующей крови возникает при гипертензии, в частности при ПЭ, что коррелирует с тяжестью течения данного заболевания и связано с уменьшением доступности альдостерона [6, 7]. Возможно, что неадекватно низкий уровень альдостерона влияет на снижение плацен-

тарной перфузии [6], способствуя высвобождению плацентарных факторов в материнский кровоток и запуску генерализованной эндотелиальной дисфункции у женщин с ПЭ [8, 9]. Развитие гипотезы о значимой роли альдостерона в патофизиологии гестационной гипертензии мотивировало некоторых исследователей изучить вклад фермента альдостеронсинтазы *CYP11B2* в развитие гипертензии у беременных [6, 7]. Альдостеронсинтаза — ключевой фермент, который регулирует продукцию альдостерона под влиянием ангиотензина II и калия согласно 2 моделям: быстрой (острой) и длительной [10, 11, 12]. Ген альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) состоит из 9 экзонов и 8 интронов [10]. Среди большого количества полиморфизмов гена *CYP11B2* многие исследования сфокусированы на трансверсии цитозина на тимин в позиции 344 промотора, которая является одной из самых распространённых вариаций последовательности ДНК данного гена [10, 13]. По данным некоторых исследований, аллель Т гена *CYP11B2* (С-344Т) наблюдался чаще у женщин с гипертензией, нежели с нормотензией, а также был ассоциирован с увеличением уровня альдостерона в крови [14, 15]. Тем не менее, исследования в различных этнических группах показали противоречивые результаты [16, 17].

В связи с вышеизложенным, **целью** нашего исследования явилось изучение ассоциации полиморфизма -344C>T гена *CYP11B2* у женщин узбекской национальности с гипертензивными нарушениями во время беременности.

## Материал и методы исследования

В исследование вошла 201 пациентка с гипертензивными нарушениями — основная группа, разделенная на 3 подгруппы: подгруппа А - 41 беременная с хронической артериальной гипертензией (ХАГ), подгруппа Б — 110 беременных с ГГ, подгруппа В — 50 беременных с ПЭ. Контрольную группу составили 110 здоровых женщин репродуктивного возраста без хронических заболеваний и выраженной акушерской патологии в анамнезе. Исследование проводилось на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии. Период проведения исследования: август 2015—август 2017 гг. Все исследуемые женщины были узбекской национальности. От всех женщин получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем женщинам были проведены общие клинико-лабораторные исследования. Гипертензивные нарушения диагностировались согласно критериям национального стандарта Республики Узбекистан по ведению беременности и родов при различных акушерских состояниях (2015 г.).

Молекулярно-генетическое исследование проведено в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий НИИГиПК МЗ РУз и НИИ Иммунологии АН РУз.

В качестве материала для молекулярно-генетической детекции полиморфизма -344C>T гена *CYP11B2* исполь-

зованы препараты геномной ДНК. Выделение ДНК из образца периферической венозной крови проводили с использованием набора Рибо-сорб (AmpliSens®, Россия). Детекцию полиморфизма проводили на приборах «Applied Biosystems» 2720 (США) и Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия) с использованием набора реагентов компании ООО «Литех» (Москва) согласно инструкции производителей. Продукты ПЦР разделяли при помощи электрофореза в 2% агарозном геле.

Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди—Вайнберга с использованием компьютерной программы «GenePop» (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>). В качестве инструмента статистических вычислений использовали пакет прикладных программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

## Результаты

В табл. 1 указаны основные клинико-анамнестические и лабораторные данные обследуемых пациенток. Возраст пациенток во всех трех подгруппах не имел значимых различий. Если сравнивать гипертензивные нарушения, проявляющиеся после 20 недель гестации (ГГ и ПЭ), то можно наблюдать раннее проявление заболевания в подгруппе пациенток с ПЭ, т.е. гестационный срок при первом повышении АД значительно меньше у пациенток с ПЭ в отличие от подгруппы ГГ. Также обращает на себя внимание то, что вес детей при рождении значительно ниже в подгруппе беременных с ПЭ, по сравнению с ГГ и ХАГ (табл. 1).

Первородящие чаще регистрировались в подгруппе с ПЭ по сравнению с ХАГ и ГГ (52%, 24,4% и 44,5% соответственно) (табл. 2).

С рубцом на матке было зафиксировано больше пациенток в подгруппе с ГГ — 23,6%. Интересен тот факт,

**Таблица 1. Основные клинико-анамнестические и лабораторные данные обследованных женщин**

| Критерии                                  | ХАГ<br>n=41 | ГГ<br>n=110   | ПЭ<br>n=50 | Контроль<br>n=110 |
|-------------------------------------------|-------------|---------------|------------|-------------------|
| Возраст                                   | 28,9±5,5    | 28,7±4,4      | 28,11±5,1  | 25±5,1            |
| Гестационный срок при первом повышении АД | 12,8±5,16   | 31,7±5        | 29,5±8,1   | -                 |
| Гестационный срок при родах               | 31,7±9      | 37,24±3       | 34,7±3     | 38,2±3            |
| ИМТ                                       | 32,7±4,1    | 32,9±4,2      | 31,7±4     | 30,7±3,1          |
| САД (мм.рт.ст.)                           | 150,8±13,3* | 145,1±9,7*    | 150,8±10*  | 120,4±10          |
| ДАД (мм.рт.ст.)                           | 99±8*       | 99,8±11*      | 101,2±7,3* | 75,6±7            |
| Окружность живота                         | 105,4±13,4  | 122,4±7,8**   | 105,7±17,1 | 100,5±9           |
| Суточная протеинурия                      | 0,03±0,07   | 0,22±0,06**   | 1,43±1,7** | -                 |
| Вес новорожденного                        | 3017,95±862 | 2981,52±786,8 | 2140±739   | 3369±557          |
| Оценка по шкале Апгар                     | 7,94±2      | 7,59±1,97*    | 7,74±2,1   | 8,2±1,1           |

**Примечание:** \* — достоверность данных к показателям контрольной группы ( $p<0,05$ ); \*\* - достоверность данных к показателям при ХАГ ( $p<0,05$ ).

**Таблица 2. Данные о паритете, анамнезе и методах родоразрешения пациенток**

| Характеристики               | ХАГ<br>n=41 | ГГ<br>n=110 | ПЭ<br>n=50 |
|------------------------------|-------------|-------------|------------|
| Первородящие                 | 10 (24,4%)  | 49 (44,5%)  | 26 (52%)   |
| Рубец на матке               | 9 (22%)     | 26 (23,6%)  | 2 (4%)     |
| ПЭ в анамнезе                | 12 (29,3%)  | 13 (11,8%)  | 2 (4%)     |
| Физиологические срочные роды | 28 (68,3%)  | 62 (56,3%)  | 14 (28%)   |
| Кесарево сечение             | 13 (31,7%)  | 48 (43,6%)  | 36 (72%)   |
| Преждевременные роды         | 7 (17%)     | 7 (6,4%)    | 30 (60%)   |

что ПЭ при предыдущих беременностях чаще встречалась у пациенток с ХАГ, нежели с ГГ и ПЭ (29,3%, 11,8% и 4% соответственно). Беременность оперативными родами завершалась значительно чаще у женщин с ПЭ — 70%, в то время как, родоразрешение *pervias naturalis* чаще наблюдалось у женщин с ХАГ — 68,3%. Преждевременно роды завершились чаще у пациенток с ПЭ — 60%, в отличие от женщин с ХАГ и ГГ — 17% и 6,4% соответственно, что указывает на более тяжелое течение ПЭ по сравнению с остальными видами гипертензивных нарушений во время беременности.

Частота аллелей и генотипов полиморфизма -344С>Т гена *CYP11B2* в исследуемых группах представлена в табл. 3.

В группах пациенток с гипертензивными нарушениями и контроле наблюдаемая частота ( $H_{obs}$ ) генотипов полиморфизма -344С>Т гена *CYP11B2* соответствовала ожидаемой ( $H_{exp}$ ), согласно закону Харди-Вайнберга.

Для установления возможных ассоциативных связей между аллельными и генотипическими вариантами полиморфизма -344С>Т гена *CYP11B2* с развитием гипертензивных нарушений во время беременности был проведен сравнительный анализ распределения данного маркера в группах.

Как видно из табл. 3—7 в основной группе и подгруппах больных с гипертензивными нарушениями при беременности были выявлены значимые различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов по сравнению с контрольной выборкой ( $p<0,05$ ).

Функционально неблагоприятный аллель Т статистически достоверно преобладал у беременных с гипертензивными нарушениями (основная группа) по сравнению с контрольной выборкой (38,8% против 18,2%, соответственно), а аллель С, наоборот, достоверно чаще встречался в группе условно здоровых женщин по сравнению с больными (81,8% против 61,2%, соответственно). Согласно рассчитанному отношению шансов (OR) при носительстве аллеля Т риск развития гипертензивных нарушений у беременных увеличивается в 2,8 раза по сравнению с женщинами, не имеющими его. Генотип С/С определялся с наибольшей частотой в группе условно-здоровых женщин по сравнению с группой беременных с гипертензивными нарушениями (66,4% против 29,3%, соответственно). При этом, статистическое различие в исследованных группах достигло уровня пороговой значимости ( $\chi^2=20,8$ ;  $p=0,0000006$ ; OR=0,3; 95% CI 0,2-0,5), что, возможно, указывает на протективный эффект данного генотипа в отношении развития гипертензивных нарушений у беременных. Отмечается более высокая частота встречаемости гомозиготного генотипа Т/Т у беременных с гипертензивными нарушениями по сравнению с контролем — 16,9% и 2,73% соответственно ( $\chi^2=13,6$ ;  $p=0,0002$ ). Риск развития гипертензивных нарушений у женщин-носителей данного генотипа выше в 7,3 раза по сравнению с носителями других генотипов (OR=7,3; 95% CI 2,17-24,2). (табл. 4).

Частота гетерозиготного генотипа С/Т также была достоверно выше в основной группе женщин с гипертензивными нарушениями по сравнению с контрольной выборкой (43,8% против 30,9% соответственно, при  $\chi^2=4,9$ ;  $p=0,03$ ). Риск развития гипертензивных нарушений беременных, которые являются носительницами данного

**Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма *CYP11B2* -344С>Т**

| Группа |                                                   | Частота аллелей |      |     |      | Частота распределения генотипов |       |     |      |     |      |
|--------|---------------------------------------------------|-----------------|------|-----|------|---------------------------------|-------|-----|------|-----|------|
|        |                                                   | С               |      | Т   |      | С/С                             |       | С/Т |      | Т/Т |      |
|        |                                                   | n               | %    | n   | %    | n                               | %     | n   | %    | n   | %    |
| 1      | Гипертензивные нарушения при беременности (n=201) | 246             | 61,2 | 156 | 38,8 | 79                              | 39,3  | 88  | 43,8 | 34  | 16,9 |
| 2      | ХАГ (n=41)                                        | 47              | 57,3 | 35  | 42,7 | 12                              | 29,3  | 23  | 56,1 | 6   | 14,6 |
| 3      | ГГ (n=110)                                        | 120             | 54,5 | 100 | 45,4 | 33                              | 30,0  | 54  | 49,1 | 23  | 20,9 |
| 4      | ПЭ (n=50)                                         | 79              | 79,0 | 21  | 21,0 | 34                              | 68,0  | 11  | 22,0 | 5   | 10,0 |
| 5      | Контрольная группа (n=110)                        | 180             | 81,8 | 40  | 18,2 | 73                              | 66,36 | 34  | 30,9 | 3   | 2,73 |

генотипа в 1,7 раза выше, по сравнению с другими генотипическими вариантами (OR=1,7; 95% 1,06-2,84).

При сравнении распределения частоты генотипов и аллелей у женщин с разными гипертензивными состояниями в исследуемых нами подгруппах были выявлены значимые отличия от здоровых женщин. У женщин с ХАГ генотип Т/Т оказался статистически значимо ассоциирован с риском развития данной патологии. Риск развития данного вида гипертензивного нарушения в 6,1 раз выше при носительстве данного неблагоприятного генотипа ( $\chi^2=7,5$ ,  $p=0,005$ ). Гетерозиготный генотип С/Т также продемонстрировал влияние на риск развития ХАГ по сравнению с контролем. У его носителей риск выше в 1,7 раз ( $\chi^2=4,9$ ,  $p=0,03$ ) (табл. 5).

Наибольшая ассоциация риска развития ГГ выявлена с генотипом Т/Т и аллелем Т. В данной группе при носительстве вышеуказанных функционально неблагоприятных аллеля Т и генотипа Т/Т риск развития заболевания по сравнению с контрольной выборкой увеличивается в 3,7 раз ( $\chi^2=37,7$ ;  $p<0,0000001$ ) и в 9,4 раза ( $\chi^2=17,4$ ;  $p=0,00003$ ), соответственно (табл. 6). Носительство гетерозиготного генотипа также является фактором риска, который был выше в 2,9 раза по сравнению с контролем ( $\chi^2=8,1$ ;  $p=0,004$ ).

При ПЭ выявлена тенденция к повышению частоты неблагоприятного генотипа Т/Т по сравнению с контрольной группой (табл. 7), но при статистической обработке данных не было обнаруже-

**Таблица 4. Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма CYP11B2-344C>T в основной группе**

| Аллели и генотипы | Количество обследованных аллелей и генотипов |          | OR  | RR  | $\chi^2$ | $p$       | 95% CI    |
|-------------------|----------------------------------------------|----------|-----|-----|----------|-----------|-----------|
|                   | Основная группа                              | Контроль |     |     |          |           |           |
| С                 | 246                                          | 180      | 2,8 | 2,7 | 28,0     | 0,0000001 | 1,9-4,24  |
| Т                 | 156                                          | 40       |     |     |          |           |           |
| С/С               | 79                                           | 73       | 0,3 | 0,6 | 20,8     | 0,0000006 | 0,20- 0,5 |
| С/Т               | 88                                           | 34       | 1,7 | 1,6 | 4,9      | 0,03      | 1,06-2,84 |
| Т/Т               | 34                                           | 3        | 7,3 | 6,2 | 13,6     | 0,0002    | 2,17-24,2 |

**Таблица 5. Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма CYP11B2-344C>T в подгруппе А - ХАГ**

| Аллели и генотипы | Количество обследованных аллелей и генотипов |          | OR  | RR  | $\chi^2$ | $p$     | 95% CI    |
|-------------------|----------------------------------------------|----------|-----|-----|----------|---------|-----------|
|                   | ХАГ                                          | Контроль |     |     |          |         |           |
| С                 | 47                                           | 180      | 3,3 | 3,1 | 19,2     | 0,00001 | 1,9- 5,84 |
| Т                 | 35                                           | 40       |     |     |          |         |           |
| С/С               | 12                                           | 73       | 0,2 | 0,4 | 16,7     | 0,00004 | 0,1- 0,47 |
| С/Т               | 23                                           | 34       | 2,9 | 2,6 | 8,1      | 0,004   | 1,36-5,97 |
| Т/Т               | 6                                            | 3        | 6,1 | 5,6 | 7,5      | 0,005   | 1,4-25,74 |

**Таблица 6. Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма CYP11B2-344C>T в подгруппе Б - ГГ**

| Аллели и генотипы | Количество обследованных аллелей и генотипов |          | OR  | RR  | $\chi^2$ | $p$        | 95% CI    |
|-------------------|----------------------------------------------|----------|-----|-----|----------|------------|-----------|
|                   | ГГ                                           | Контроль |     |     |          |            |           |
| С                 | 120                                          | 180      | 3,7 | 2,5 | 37,7     | <0,0000001 | 2,43-5,7  |
| Т                 | 100                                          | 40       |     |     |          |            |           |
| С/С               | 33                                           | 73       | 0,2 | 0,5 | 29,1     | <0,0000001 | 0,12-0,38 |
| С/Т               | 54                                           | 34       | 2,1 | 1,6 | 7,6      | 0,005      | 1,2- 3,7  |
| Т/Т               | 23                                           | 3        | 9,4 | 7,7 | 17,4     | 0,00003    | 2,7-32,4  |

**Таблица 7. Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма CYP11B2-344C>T в подгруппе В - ПЭ**

| Аллели и генотипы | Количество обследованных аллелей и генотипов |          | OR  | RR  | $\chi^2$ | $p$  | 95% CI    |
|-------------------|----------------------------------------------|----------|-----|-----|----------|------|-----------|
|                   | ПЭ                                           | Контроль |     |     |          |      |           |
| С                 | 79                                           | 180      | 1,2 | 1,1 | 0,3      | 0,5  | 0,6-2,15  |
| Т                 | 21                                           | 40       |     |     |          |      |           |
| С/С               | 34                                           | 73       | 1,1 | 1,0 | 0,04     | 0,8  | 0,5-2,19  |
| С/Т               | 11                                           | 34       | 0,6 | 0,7 | 1,3      | 0,2  | 0,2- 1,37 |
| Т/Т               | 5                                            | 3        | 3,9 | 3,7 | 3,8      | 0,05 | 0,9-17,3  |

но достоверных различий ( $\chi^2=3,8$ ,  $OR=3,9$ ,  $p=0,05$ , 95% CI 0,9-17,3).

## Обсуждение

На сегодняшний день, обнаружено три основных полиморфизма данного гена. Из них вариант С-344Т, который расположен в промоторе данного гена, ассоциируется с повышением артериального давления и ишемическим инсультом, в частности в китайской популяции [18]. Согласно исследованиям другой группы ученых, эссенциальная артериальная гипертензия была ассоциирована с полиморфизмом С-344Т гена *CYP11B2* в популяциях тамиллов Южной Индии и Шри Ланки [19]. Vasconcelos D. с соавт. не было найдено ассоциации полиморфизма данного гена не только с ПЭ, но и с ГГ [20]. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что полиморфизм С-344Т не является основной детерминантой предрасположенности к гестационным гипертензивным нарушениям [20]. Мы выявили ассоциации генотипа Т/Т и аллеля Т гена *CYP11B2* с развитием гипертензивных нарушений у беременных, в частности ГГ и ХАГ. Схожую зависимость, указывающую на связь Т/Т генотипа с гипертензией, установили Bogacz A. с соавт. у арабов тунисской популяции [21]. В другом исследовании, проведенном Rajan S. с соавт. изучена ассоциация между генетическими вариантами полиморфизма гена *CYP11B2* у 482 женщин из Японии. Они выявили, что аллель С гена *CYP11B2* может быть генетическим маркером гипертензии с низким уровнем ренина у японок [19]. Исследования о влиянии полиморфизма -344С>Т гена *CYP11B2* у беременных с гипертензией были проведены Mulatero P. и соавт. Они нашли выраженную ассоциацию между наличием аллеля Т и гипертензией [16]. Это подтверждают и результаты наших исследований.

## Список литературы/References

- Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. - 2005;308: 1592 —4.
- Roberts J.M., Gammill H.S. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. - 2005;46:1243 —9.
- Salonen Ros H, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing preeclampsia and gestational hypertension. *Am. J. MedGenet*. 2000;91:256 — 60.
- Krotz S, Fajardo J, Ghandi S, Patel A, Keith LG. Hypertensive disease in twin pregnancies: a review. *Twin Res* 2002;5:8 — 14 .
- Chappell S, Morgan L. Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:4 43 —58.
- Escher G, Mohaupt M. Role of aldosterone availability in preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007;28:245 —54.
- Shojaati K, Causevic M, Kadereit B, et al. Evidence for compromised aldosterone synthase enzyme activity in preeclampsia. *Kidney Int* 2004;66:2322 — 8.
- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am. J. ObstetGynecol*. 1989;161:1200— 4.
- SandrimVC, Palei AC, Metzger IF, Gomes VA, Cavalli RC, Tanus-Santos JE. Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase -1 and soluble endogline in preeclampsia. *Hypertension*2008;52:402 —7.
- Boduła A, Dołyk A, Protasiewicz J, et al. The role of the-344C/T polymorphism of the aldosterone synthase gene (*CYP11B2*) in cardiovascular diseases. *Adv Hyg Exp Med* 2007;61:838—47.
- Clyne CD, Zhang Y, Slutsker L, et al. Angiotensin II and potassium regulate human *CYP11B2* transcription through common cis-elements. *Mol Endocrinol* 1997;11:638—49.
- Suzuki J, Otsuka F, Inagaki K, et al. Novel action of activating and bone morphogenetic protein in regulating aldosterone production by human adrenocortical cells. *Endocrinology* 2004;145:639—49.
- Connell JMC, Fraser R, MacKenzie SM, et al. The impact of polymorphisms in the gene encoding aldosterone synthase (*CYP11B2*) on steroid synthesis and blood pressure regulation. *Mol Cell Endocrinol* 2004;217:243—7.
- Komiya I, Yamada T, Takara M, et al. Lys173Arg and -344T/C variants of *CYP11B2* in Japanese patients with low-renin hypertension. *Hypertension* 2000;35:699—703.
- Poch E, Gonzales D, Giner V, Bragulat E, Coca A, Sierre A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension: evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension*. 2001;38:1204—9.
- Mulatero P, Schiavone D, Fallo F, et al. *CYP11B2* gene polymorphisms in idiopathic hyperaldosteronism. *Hypertension* 2000; 35:694—8.
- Tsujita Y, Iwai N, Katsuya T, et al. Lack of association between genetic polymorphism of *CYP11B2* and hypertension in Japanese: the Suita study. *Hypertens Res* 2001;24:105—9.
- Tu Y, Cui G, Xu Y, Bao X, Wang X, Wang DW. Genetic polymorphism of *CYP11B2* gene and stroke in the Han Chinese population and a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(3):115-20.
- Rajan S, Ramu P, Umamaheswaran G, Adithan C. Association of aldosterone synthase (*CYP11B2* C-344T) gene polymorphism & susceptibility to essential hypertension in a south Indian Tamil population. *Indian J MedRes*. 2010;132:379-85.
- Vasconcelos D, Izidoro-Toledo TC, Palei Ana CT, Cavalli RC. Aldosterone synthase gene polymorphism is not associated with gestational hypertension or preeclampsia. *ClinChimActa*. 2009;400:139 —141
- Bogacz A, Bartkowiak-Wieczordz J, Procyk D, et al. Analysis of the gene polymorphism of aldosterone synthase (*CYP11B2*) and atrial natriuretic peptide (ANP) in women with preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;197:11—15