

Полиморфизм генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией

И.Г. Попова¹, И.Н. Фетисова^{1,2}, С.Ю. Ратникова¹, С.Б. Назаров^{1,2}, Н.В. Харламова¹

¹ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

Polymorphism of genes that characterize the functional state of the vascular wall in newborns born to mothers with preeclampsia

I.G. Popova¹, I.N. Fetisova^{1,2}, S.Yu. Ratnikova¹, S.B. Nazarov^{1,2}, N.V. Kharlamova¹

¹Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute of Maternity and Childhood, Russia;

²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Изучены особенности полиморфизма генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки, у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией. Обследованы 150 детей, основную группу составили 100 новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией; в контрольную группу вошли 50 детей, родившихся у женщин без преэклампсии. В крови у новорожденных определяли однонуклеотидные полиморфизмы: *ADD1* G1378T (rs4961), *AGT* T704C (rs699), *AGT* C521T (rs4762), *AGTR1* A1166C (rs5186), *AGTR2* G1675A (rs1403543), *CYP11B2* -344 C/T (rs1799998), *GNB3* C825T (rs5443), *NOS3* -786 T/C (rs2070744), *NOS3* G894T (rs1799983) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием прибора DPrime5 («ДНК-технология», Россия) и набора «Кардиогенетика» («ДНК-технология», Россия). В ходе генетического анализа выявлено, что у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, достоверно чаще встречались неблагоприятные генотипы *ADD1* 1378 G/T, *AGT* 704 T/C, *AGT* 704 C/C, *AGTR2* 1675 A/A, *NOS3* (-786) C/C, *NOS3* 894T/T и аллели *ADD1* 1378T, *AGT* 704 C, *AGTR2* 1675A, *NOS3* (-786) C, *NOS3* 894T. У новорожденных от матерей без преэклампсии достоверно чаще встречались генотипы, гомозиготные по аллелям «дикого типа»: *ADD1* 1378 G/G, *AGT* 704 T/T, *CYP11B2* (-344) C/C, *NOS3* (-786) T/T, *NOS3* 894 G/G и аллели *NOS3* (-786) T. Выявленные изменения у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, свидетельствуют о повышенном риске развития нарушений сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: новорожденные, преэклампсия, полиморфизм генов, сосудистая стенка

Для цитирования: Попова И.Г., Фетисова И.Н., Ратникова С.Ю., Назаров С.Б., Харламова Н.В. Полиморфизм генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2022; 67:(4): 39–45. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-4-39-45

The features of polymorphism of genes characterizing the functional state of the vascular wall in newborns born to mothers with preeclampsia were studied. 150 children were examined, the main group consisted of 100 newborns born to mothers with preeclampsia (PE), the control group included 50 children born to women without preeclampsia. Single-nucleotide polymorphisms were determined in the blood of newborns: *ADD1* G1378T (rs4961), *AGT* T704C (rs699), *AGT* C521T (rs4762), *AGTR1* A1166C (rs5186), *AGTR2* G1675A (rs1403543), *CYP11B2* -344 C/T (rs1799998), *GNB3* C825T (rs5443), *NOS3* -786 T/C (rs2070744), *NOS3* G894T (rs1799983) using the real-time polymerase chain reaction method with the DPrime 5 device (DNA-Technology, Russia) and the Cardiogenetics kit (DNA-Technology, Russia). The genetic analysis revealed that newborns born to mothers with PE were significantly more likely to have unfavorable genotypes *ADD1* 1378 G/T, *AGT* 704 T/C, *AGT* 704 C/C, *AGTR2* 1675 A/A, *NOS3* (-786) C/C, *NOS3* 894T/T and alleles *ADD1* 1378T, *AGT* 704 C, *AGTR2* 1675A, *NOS3* (-786) C, *NOS3* 894T. In newborns from mothers without PE, genotypes homozygous for the “wild type” alleles were significantly more common: *ADD1* 1378 G/G, *AGT* 704 T/T, *CYP11B2* (-344) C/C, *NOS3* (-786) T/T, *NOS3* 894 G/G and the *NOS3* (-786) T allele. The revealed changes in newborns born to mothers with PE indicate an increased risk of developing disorders of the cardiovascular system.

Key words: newborns, preeclampsia, gene polymorphism, vascular wall

For citation: Popova I.G., Fetisova I.N., Ratnikova S. Yu., Nazarov S.B., Kharlamova N.V. Polymorphism of genes that characterize the functional state of the vascular wall in newborns born to mothers with preeclampsia. *Vestn Perinatol i Peditr* 2022; 67:(4): 39–45 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-4-39-45

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Попова Ирина Геннадьевна — к.м.н., науч. сотр. лаборатории клинической биохимии, врач клинической лабораторной диагностики Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-1836-3523 e-mail: i_g_popova@mail.ru

Фетисова Ирина Николаевна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии и генетики Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, проф. кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики Ивановской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-5769-1645

Ратникова Светлана Юрьевна — к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии и генетики Ивановского Научно-исследовательского

института материнства и детства им. В.Н. Городкова,

ORCID: 0000-0002-2398-7835

Назаров Сергей Борисович — д.м.н., проф., зам. дир. института по научной работе, зав. лабораторией клинической биохимии и генетики Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-1545-7655.

Харламова Наталья Валерьевна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, проф. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2867-1693

153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

Преэклампсия — тяжелое и трудно прогнозируемое осложнение беременности, которое занимает основное место в структуре заболеваемости и смертности [1]. Частота развития преэклампсии варьирует от 1–2 до 6–8% [2]. Установлено, что у детей, родившихся от матерей с преэклампсией, развивается дисфункция эндотелия, которая может привести к развитию патологии периода новорожденности, а также увеличению в 2 раза вероятности развития артериальной гипертензии и инсульта в последующей жизни [3, 4]. При изучении состояния здоровья детей (братьев и сестер), рожденных от матерей, у которых преэклампсия развивалась не при каждой беременности, отмечено, что при нормально протекающей беременности вероятность возникновения артериальной гипертензии у такого ребенка не превышала общепопуляционную [5]. Это наблюдение подтверждает справедливость теории внутриутробного программирования заболеваний, предполагающей участие эпигенетических механизмов в формировании патологии в последующей жизни [6]. Считается, что ограничения питания и роста в ходе внутриутробного развития воздействуют на экспрессию генов плода таким образом, что меняют структуру и функцию некоторых органов (сердца, сосудов, печени, почек, нейроэндокринной системы) и увеличивают вероятность возникновения сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний после рождения. В период внутриутробного развития эти изменения являются адаптационными и обеспечивают выживание плода в условиях уменьшения питания, однако после рождения (когда приток энергетических субстратов значительно увеличивается) эти же механизмы программируют развитие метаболического синдрома, артериальной гипертензии и коронарных заболеваний [7, 8].

Последние исследования, посвященные развитию преэклампсии и дисфункции эндотелия, касаются генетических механизмов этой патологии [9, 10]. Показана роль полиморфизма генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, а также наследственных и средовых факторов в развитии данного осложнения беременности [11]. Проведен ряд исследований, посвященных случаям семейных преэклампсий. Установлено, что семейная преэклампсия по материнской линии в 4 раза увеличивает риск ее развития у дочери, на основании чего исследователи предлагают включить вопрос о семейном анамнезе преэклампсии в практику клинициста [12]. Вместе с тем многие авторы подвергают сомнению материнскую модель наследования и приоритет в развитии преэклампсии относят к действию эмбриональных генов. Показана роль генов плода в материнской дезадаптации, доказательством чему служит сочетание пузырного заноса, тройни, трисомии по 13-й паре хромосом с преэклампсией. Существуют исследования, рассматривающие преэклампсию как результат взаимодействия

эмбриональных и материнских геномов [13]. Результаты многоцентрового исследования свидетельствуют о сопоставимом по значимости вкладе в риск возникновения преэклампсии как плода, так и матери. Выяснено, что отцовские гены, присутствующие в геноме плода, могут быть причастны к повышенному риску развития преэклампсии. Авторами показано, что при наличии преэклампсии у первой супруги мужчины вероятность развития этого осложнения беременности у второй жены повышается в 1,8 раза. Независимо от того, муж или жена в данной паре были рождены от женщины с преэклампсией во время беременности, их дети имели равные шансы на возникновение преэклампсии при их вынашивании. Существует мнение о преэклампсии как результате генетического конфликта между генами отца и матери [14].

Цель исследования: изучение особенностей полиморфизма генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки, у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.

Характеристика детей и методы исследования

Всего обследованы 150 детей. Основную группу составили 100 новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией: у 60 новорожденных гестационный возраст составил от 32 до 35 нед, масса тела $2067,3 \pm 76,7$ г; у 40 новорожденных гестационный возраст составил от 38 до 41 нед, масса тела $3380,2 \pm 57,2$ г. В контрольную группу вошли 50 детей, родившихся у женщин без преэклампсии, из них 25 детей родились на сроке гестации от 32 до 35 нед и 25 новорожденных — с гестационным возрастом от 37 до 39 нед. Критериями включения в основную группу была впервые выявленная артериальная гипертензия после 20-й недели беременности в сочетании с протеинурией; в контрольную группу — отсутствие признаков гипертензивных расстройств, неосложненное течение беременности на момент обследования.

Все пациентки находились на лечении в Ивановском научно-исследовательском институте материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава России, подписывали информированное согласие на обследование, включающее взятие крови у их новорожденных, на что имелось одобрение этического комитета.

Молекулярно-генетическое обследование проведено на базе лаборатории клинической биохимии и генетики Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова. Выделение тотальной геномной ДНК из 100 мкл цельной венозной крови проводили сорбентным методом с использованием набора «Проба-ГСГенетика» («ДНК-технология», Россия). Однонуклеотидные полиморфизмы: *ADD1* G1378T (rs4961), *AGT* T704C (rs699), *AGT* C521T (rs4762), *AGTR1* A1166C (rs5186), *AGTR2* G1675A (rs1403543), *CYP11B2* –344 C/T (rs1799998), *GNB3* C825T (rs5443), *NOS3* –786 T/C (rs2070744), *NOS3* G894T (rs1799983)

определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием прибора DTrime5 («ДНК-технология», Россия) и набора «Кардиогенетика» («ДНК-технология», Россия).

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 13.0 (StatSoft). Данные представлены в виде медианы (*Me*) и квартилей Q1 и Q3 в формате *Me* [Q1; Q3]. Использовали критерии Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова для определения статистической значимости в случае независимых выборок и критерий Вилкоксона при парных сравнениях. Все результаты статистической обработки считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95% уровень статистической значимости). Для оценки влияния отдельных факторов на риск развития заболевания провели расчет отношения шансов (ОШ), скорректированного методом условной оценки максимального подобия, с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия показателей между группами сравнения определяли с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова и считали достоверными при $p < 0,05$. Различия относительных показателей определяли с использованием критерия Стьюдента, Фишера, χ^2 и считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные генетического исследования представлены в табл. 1. Анализ генных и генотипических частот в гене аддуктина показал, что у новорожденных, родившихся у матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией, достоверно чаще в генотипе содержался негативный аллель *ADD1* 1378T, по сравнению с детьми, рожденными матерями с неосложненным течением беременности. Гомозиготное носительство негативного аллеля *ADD1* 1378T в основной группе было отмечено только в 2 (3,28%) случаях в отсутствие такового в контрольной группе (см. табл. 1). Гетерозиготный генотип *ADD1* 1378G/T у новорожденных от матерей с преэклампсией был отмечен в 3 раза чаще, чем у новорожденных контрольной группы.

Известно, что активность белка аддуктина, который отвечает за внутриклеточный транспорт ионов натрия и калия, имеет большое значение в развитии артериальной гипертензии. Замена гуанилового нуклеотида (G) в кодирующей области гена аддуктина в позиции 1378 на тиминовый (T) приводит к замене в молекуле белка аминокислот глицина на триптофан (Gly460Trp). Измененный белок обладает повышенной функциональной активностью, в результате чего активизируется (Na⁺, K⁺)АТФаза в почечных канальцах, усиливается задержание натрия в организме, что и дает гипертензивный эффект [8].

В гене ангиотензиногена ассоциация с повышенным риском развития артериальной гипертензии показана для двух полиморфизмов: *AGT* T704C и *AGT* C521T. В обоих случаях негативные аллельные варианты опре-

деляют повышенную экспрессию гена и, как следствие, повышенную продукцию белка. Ангиотензиноген служит предшественником ангиотензина II, который оказывает вазоконстрикторное действие, а также способствует высвобождению альдостерона из коры надпочечников в кровотоки. Анализ распределения полиморфных вариантов в гене ангиотензиногена у детей, рожденных матерями с наличием преэклампсии или без таковой при беременности, показал, что статистически значимые различия между группами имеются только для полиморфизма *AGT* T704C. Частота негативного аллеля *AGT* 704C у новорожденных основной группы статистически значимо превышала таковую в контрольной группе. Характерно, что в основной группе статистически значимо преобладало, по сравнению с контрольной, как гетерозиготное носительство негативного аллеля, так и гомозиготное. Достоверных различий между группами в характере распределения генных и генотипических частот по полиморфизму *AGT* C521T не выявлено (см. табл. 1).

Исследование полиморфизма генов рецепторов 1-го и 2-го типов к ангиотензину II показало, что статистически значимые различия между новорожденными обеих групп имеются только по локусу *AGTR2* G1675A (см. табл. 1). У детей, рожденных матерями, беременность которых осложнилась преэклампсией, статистически значимо чаще, чем у новорожденных контрольной группы, отмечались низкофункциональный аллель *AGTR2* 1675A, а также гомозиготный генотип по данному аллелю. Как известно, основными эффектами рецептора 2-го типа для ангиотензина II являются вазодилатация и повышение натрийуреза [15]. При наличии в генотипе низкофункционального аллеля, особенно в гомозиготном состоянии, снижается продукция белковой молекулы данного рецептора, количество рецепторов уменьшается, а также наблюдается частичная потеря ими функции, что и обуславливает гипертензивный эффект. Генные и генотипические частоты по полиморфизму *AGTR1* A1166C у новорожденных обеих групп были сходными (см. табл. 1).

В гене альдостеронсинтазы при исследовании полиморфизма *CYP11B2* C(-344)T не выявлено статистически значимых отличий по частоте аллельных вариантов между группами новорожденных (см. табл. 1). Частота гетерозиготного и гомозиготного генотипов по негативному полиморфизму *CYP11B2* (-344)T в основной группе несколько превосходила таковые в контрольной, но разница не достигала уровня статистической значимости. Однако у детей, рожденных матерями, беременность которых не осложнялась преэклампсией, статистически значимо чаще, чем у новорожденных основной группы, выявлялся гомозиготный генотип по аллелю «дикого типа» *CYP11B2* (-344)C. Следовательно, у новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией, достоверно чаще, чем у новорожденных контроль-

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без нее

Table 1. Allele and genotype frequency of genes characterizing the functional state of the vascular wall in newborns born to mothers with and without PE

Аллель/Генотип	Новорожденные от матерей с преэклампсией (основная группа) n=100			Новорожденные от матерей без преэклампсии (контрольная группа) n=50			p	ОШ (95% ДИ)
	n	N	%	n	N	%		
ADD1 G1378T								
ADD1 1378G	44	62	83,8	42	46	95,6	0,540	0,62 (0,47–0,83)
ADD1 1378T	18	62	16,1	4	46	4,35	0,015	1,59 (1,20–2,12)
ADD1 1378G/G	44	62	70,9	42	46	91,3	0,007	0,62 (0,47–0,83)
ADD1 1378G/T	16	62	25,1	4	46	8,71	0,018	1,53 (1,14–2,06)
ADD1 1378T/T	2	62	3,28	0	46	0	0,065	1,76 (1,49–2,08)
AGT T704C								
AGT 704 T	32	62	52,4	37	46	80,4	0,542	0,60 (0,44–0,82)
AGT 704 C	29	62	47,5	9	46	21,7	0,042	1,61 (1,19–2,19)
AGT 704 T/T	17	62	27,4	31	46	67,2	0,001	0,47 (0,31–0,71)
AGT 704 T/C	31	62	50,0	13	46	26,1	0,012	1,45 (1,05–1,99)
AGT 704 C/C	14	62	22,5	3	46	6,5	0,017	1,56 (1,16–2,09)
AGT C521T								
AGT 521 C	53	62	86,2	40	46	88,1	0,540	0,94 (0,66–1,48)
AGT 521 T	9	62	13,7	5	46	11,9	0,540	1,14 (0,74–1,75)
AGT 521 C/C	46	62	74,1	38	46	82,6	0,294	0,82 (0,58–1,16)
AGT 521 C/T	15	62	24,1	8	46	17,3	0,390	1,18 (0,83–1,68)
AGT 521 T/T	1	62	1,61	0	46	0	0,193	1,75 (1,48–2,07)
AGTR1 A1166C								
AGTR1 1166A	48	62	79,1	35	46	78,2	0,552	1,03 (0,69–1,53)
AGTR1 1166C	13	62	20,9	10	46	21,7	0,552	0,98 (0,65–1,46)
AGTR1 1166A/A	39	62	62,9	29	46	63,1	0,852	0,99 (0,71–1,39)
AGTR1 1166A/C	20	62	32,2	14	46	30,4	0,994	1,04 (0,73–1,46)
AGTR1 1166C/C	4	62	6,45	3	46	6,52	0,704	0,99 (0,51–1,93)
AGTR2 G1675A								
AGTR2 1675G	34	62	54,6	38	46	81,5	0,148	0,61 (0,45–0,82)
AGTR2 1675A	28	62	45,9	8	46	18,4	0,028	1,65 (1,22–2,22)
AGTR2 1675G/G	24	62	39,3	32	46	69,4	0,002	0,58 (0,41–0,82)
AGTR2 1675 G/A	22	62	36,1	11	46	23,9	0,175	1,25 (0,90–1,72)
AGTR2 1675 A/A	15	62	24,6	3	46	6,52	0,009	1,59 (1,19–2,12)
CYP11B2–344 C/T								
CYP11B2(–344) C	29	62	47,5	20	46	44,5	0,670	1,06 (0,76–1,46)
CYP11B2(–344) T	32	62	52,4	25	46	55,4	0,558	0,95 (0,68–1,32)
CYP11B2(–344)C/C	16	62	25,8	21	46	45,7	0,034	0,54 (0,33–0,88)
CYP11B2(–344)C/T	35	62	56,4	21	46	45,6	0,269	1,20 (0,86–1,67)
CYP11B2(–344) T/T	11	62	17,7	4	46	8,78	0,167	1,49 (1,10–2,02)

Окончание таблицы 1

Аллель/Генотип	Новорожденные от матерей с преэклампсией (основная группа) <i>n</i> =100			Новорожденные от матерей без преэклампсии (контрольная группа) <i>n</i> =50			<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
	<i>n</i>	<i>N</i>	%	<i>n</i>	<i>N</i>	%		
GNB3 C825T								
GNB3 825C	48	62	76,6	36	46	79,3	0,689	0,97 (0,66–1,44)
GNB3 825 T	14	62	23,4	9	46	20,6	0,789	1,07 (0,73–1,57)
GNB3 825C/C	37	62	59,6	30	46	65,2	0,558	0,91 (0,65–1,26)
GNB3 825C/T	21	62	33,8	13	46	28,2	0,534	1,12 (0,79–1,56)
GNB3 825T/T	4	62	6,45	3	46	6,52	0,988	0,99 (0,51–1,93)
NOS3 –786 T/C								
NOS3(-786) T	37	62	60,5	38	46	82,6	0,025	0,65 (0,48–0,87)
NOS3(-786) C	25	62	39,5	8	46	17,4	0,025	1,54 (1,14–2,07)
NOS3(-786) T/T	25	62	40,3	28	46	65,2	0,011	0,65 (0,46–0,91)
NOS3(-786) T/C	26	62	41,9	16	46	34,8	0,451	1,14 (0,82–1,56)
NOS3(-786) C/C	12	62	19,3	2	46	4,3	0,001	1,92 (1,58–2,32)
NOS3 G894T								
NOS3 894G	45	62	72,6	40	46	86,9	0,170	0,72 (0,52–0,98)
NOS3 894T	17	62	27,4	6	46	13,1	0,018	1,40 (1,02–1,91)
NOS3 894G/G	32	62	51,6	33	46	73,9	0,018	0,71 (0,51–0,97)
NOS3 894G/T	26	62	41,9	12	46	26,1	0,087	1,33 (0,97–1,82)
NOS3 894T/T	4	62	6,5	1	46	1,2	0,010	1,43 (0,89–2,29)

Примечание. *N* — общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); *n* — число носителей аллеля/генотипа в группе.

ной группы, содержится в генотипе аллель *CYP11B2* (-344)T в гетеро- или в гомозиготном состоянии. Наличие данного аллеля в генотипе определяет усиление продукции альдостерона, что и дает гипертензивный эффект [11].

Характер распределения генных и генотипических частот по полиморфизму *GNB3* C825T у новорожденных обеих групп был сходным (см. табл. 1).

Анализ полиморфизма в гене синтазы оксида азота показал статистически значимое увеличение частоты низкофункциональных аллелей *NOS3*(-786)C и *NOS3* 894T в генотипе детей, рожденных матерями, беременность которых осложнилась преэклампсией, по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1). Статистически значимо чаще в основной группе отмечалось гомозиготное носительство данных негативных аллелей. Варианты *eNOS* 894T и *eNOS* (-786) C определяют пониженную активность NO-синтазы, как следствие — падение уровня оксида азота, что вносит вклад в генез дисфункции эндотелия — ключевое звено в генезе преэклампсии, по мнению большинства авторов [11, 16].

Сравнительный анализ сочетанного наличия в генотипе нескольких негативных полиморфных вариантов показал, что подобное накопление неблагоприятных аллелей генов, характеризующих

функциональное состояние сосудистой стенки, имеется только у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, в то время как среди детей, рожденных матерями без преэклампсии, лишь в единичном случае отмечено одновременное наличие в генотипе ребенка аллелей *AGT* 704C и *CYP11B2* (-344) T (табл. 2). Данный факт отражает вероятное наследование ребенком негативных полиморфизмов от матери, особенности генотипа, которой и способствуют в определенной степени осложненному течению беременности [17]. Вместе с тем важно отметить, что накопление в генотипе ребенка негативных аллелей и суммирование их эффектов определяет формирование неблагоприятного генетического фона с повышением риска развития мультифакторной патологии, в частности артериальной гипертензии.

Заключение

В ходе проведенного генетического анализа выявлено, что у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, достоверно чаще встречались неблагоприятные генотипы *ADD1* 1378 G/T, *AGT* 704 T/C, *AGT* 704 C/C, *AGTR2* 1675 A/A, *NOS3* (-786) C/C, *NOS3* 894T/T и аллели *ADD1* 1378T, *AGT* 704 C, *AGTR2* 1675A, *NOS3* (-786) C, *NOS3* 894T.

Таблица 2. Сравнительный анализ сочетанного наличия в генотипе негативных полиморфизмов генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без нее
 Table 2. Comparative analysis of the combined presence in the genotype of negative polymorphisms of genes characterizing the functional state of the vascular wall in newborns born to mothers with and without PE

Сочетание негативных аллелей	Новорожденные от матерей с преэклампсией (основная группа) n=100			Новорожденные от матерей без преэклампсии (контрольная группа) n=50		
	n	N	%	n	N	%
Всего детей	6	62	9,7	1	46	4,6
AGT704C CYP11B2(-344) T	0	62	0	1	46	4,6
AGT 704 C, AGTR21675A, NOS3(-786) C	1	62	6,2	0	46	0
AGTR21675A, NOS3(-786)C, NOS3 894T	1	62	6,2	0	46	0
CYP11B2(-344)T, GNB3825 T, NOS3(-786) C	1	62	6,2	0	46	0
AGTR21675A CYP11B2(-344) T AGT 704 C	2	62	12,4	0	46	0
AGT 704C, AGT 521T, AGTR21675A	1	62	6,2	0	46	0

Примечание. N — общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n — число носителей аллеля/генотипа в группе.

У новорожденных от матерей без преэклампсии достоверно чаще встречались генотипы гомозиготные по аллелям «дикого типа»: *ADD1* 1378 G/G, *AGT* 704 T/T, *CYP11B2* (-344) C/C, *NOS3* (-786) T/T, *NOS3* 894 G/G и аллеля *NOS3* (-786) T.

Выявленные изменения у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, свидетельствуют о повышенном риске развития нарушений сердеч-

но-сосудистой системы. Наличие генных мутаций у детей указывает на необходимость учета генетической предрасположенности к гипертензивным осложнениям для обоснования постоянного и длительного наблюдения, коррекции имеющихся сердечно-сосудистых нарушений, особенно в случаях развития у них в разные периоды жизни критических состояний и тяжелых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сухих Г.Т., Серова В.Н., Адамян Л.В., Филиппова О.С., Башмакова Н.В., Баев О.Р. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и после родовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). Проблемы репродукции 2017; 23(S6): 80–174. [Sukhikh G.T., Serova V.N., Adamyan L.V., Filippova O.S., Bashmakova N.V., Baev O.R. et al. Hypertension disorders during pregnancy, childbirth, and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (treatment protocol). Problemy reproduktivnoy 2017; 23(S6): 80–174. (in Russ.)]
2. Pisaneschi S., Boldrini A., Genazzani A.R., Cocceani F., Simoncini T. Feto-placental vascular dysfunction as a prenatal determinant of adult cardiovascular disease. Intern Emerg Med 2013; 8(1): 41–45. DOI: 10.1007/s11739-013-0925-y
3. Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Преэклампсия матери и программирование сердечно-сосудистого здоровья ребенка. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64(4): 19–25. [Kovtun O.P., Tsyv'yan P.B. Maternal preeclampsia and child cardiovascular health programming. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2019; 64(4): 19–25. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-19-25
4. Kajantie E., Eriksson J.G., Osmond C., Thornburg K., Barker D.J.P. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki Birth Cohort Study. Stroke 2009; 40(9): 1176–1180. DOI: 10.1161/strokeaha.108.538025
5. Lawlor D.A., Macdonald-Wallis C., Fraser A., Nelson S.M. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Eur Heart J 2012; 33(2): 335–345. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr300
6. Jayet P.Y., Rimoldi S.F., Stuber T., Salmon C.S. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. Circulation 2010; 122(3): 488–494. DOI: 10.1161/circulationaha.110.941203
7. Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Перинатальное программирование артериальной гипертензии у ребенка. Вестник РАМН 2013; 6: 34–38. [Kovtun O.P., Tsyv'yan P.B. Perina-

- tal programming of arterial hypertension in children. Vestnik RAMN 2013; 6: 34–38. (in Russ.)]
8. *Gluckman P.D., Hanson M.A.* Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 2004; 56: 311–317. DOI: 10.1203/01.pdr.0000135998.08025.fb
 9. *Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Панова И.А., Фетисов Н.С., Рокотьянская Е.А.* Молекулярно-генетические предикторы повышенного риска развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга* 2019; 2: 37–38. [*Fetisova I.N., Malyschkina A.I., Panova I.A., Fetisov N.S., Rokotyanskaya E.A.* Molecular genetic predictors of an increased risk of developing preeclampsia in women with chronic arterial hypertension. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga* 2019; 2: 37–38. (in Russ.)]
 10. *Фетисова И.Н., Панова И.А., Малышкина А.И., Фетисов Н.С., Ратникова С.Ю., Рокотьянская Е.А.* Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновая системы у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности. *Таврический медико-биологический вестник* 2017; 20(2–2): 160–165. [*Fetisova I.N., Panova I.A., Malyschkina A.I., Fetisov N.S., Ratnikova S.Yu.* Polymorphism of genes of the renin-angiotensin-aldosterone system in women with hypertensive disorders during pregnancy. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik* 2017; 20(2–2): 160–165. (in Russ.)]
 11. *Рокотьянская Е.А., Панова И.А., Малышкина А.И., Фетисова И.Н., Фетисов Н.С., Харламова Н.В., Кулигина М.В.* Технологии прогнозирования преэклампсии. *Современные технологии в медицине.* 2020; 12(5): 78–86. [*Rokotyanskaya E.A., Panova I.A., Malyschkina A.I., Fetisova I.N., Fetisov N.S., Harlamova N.V., Kuligina M.V.* Technologies for predicting preeclampsia. *Sovremennye tekhnologii v medicine* 2020; 12(5): 78–86. (in Russ.)]
 12. *Буштырева И.О., Курочка М.П.* Наследственный компонент как фактор риска развития преэклампсии. В сборнике материалов научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения». Ростов-на-Дону, 2013; 16–17. [*Bushtyрева I.O., Kurochka M.P.* Hereditary component as a risk factor for the development of preeclampsia. In the collection of materials of the scientific and practical conference «Priority tasks of reproductive health protection and ways to solve them. Rostov-na-Donu, 2013; 16–17. (in Russ.)]
 13. *Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dällenbach R., Tercanli S., Holzgreve W., Hahn S., Lapaire O.* Potential markers of preeclampsia — a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 70. DOI: 10.1186/1477-7827-7-70
 14. *McGinnis R., Steinhorsdottir V., OWilliams N., Thorleifsson G., Shooter S., Hjartardottir S.* Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nature Genetics* 2017; 49: 1255–1260. DOI: 10.1038/ng.3895
 15. *Gabriel F., Moreira A., Henriques-Coelho T.* Cardiovascular effects of the angiotensin type 2 receptor. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2014; 33(07): 439–449. DOI: 10.1016/j.repc.2014.02.011
 16. *Van Vliet B.N., Chafe L.L.* Maternal endothelial nitric oxide synthase genotype influences offspring blood pressure and activity in mice. *Hypertension* 2007; 49: 556–562. DOI: 10.1161/01.hyp.0000257876.87284.3c

Поступила: 29.09.21

Received on: 2021.09.29

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18–415–370002.

The study is supported by RFBR grant № 18–415–370002.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest which should be reported.