

**SEARCH FOR GENETIC PREDICTORS OF PREECLAMPSIA: MODERN
APPROACHES TO EARLY DETECTION AND PREVENTION**

Shamsiyeva Z. I.

Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers,
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Tashkent

Abstract

Preeclampsia is a severe complication of pregnancy characterized by hypertension and multiple organ disorders, which remains one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity. The pathogenesis of the disease is caused by a complex interaction of factors, among which vascular tone disorders, endothelial dysfunction and disorders of the blood coagulation system are of particular importance. In recent years, special attention has been paid to genetic factors that can serve as predictors of the risk of developing preeclampsia, which makes it possible to increase the effectiveness of its prevention and timely take therapeutic measures.

Keywords: Preeclampsia, endothelial dysfunction, hemostasis system, genetic markers.

Introduction

Введение.

Преэклампсия продолжает оставаться одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, несмотря на активные научные исследования и профилактические мероприятия. Преэклампсия занимает стабильное место среди основных акушерских осложнений и продолжает оставаться актуальной проблемой современной акушерской практики. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), гипертензивные синдромы осложняют беременность у 4–8% женщин, достигая уровня – 8 случаев на 1000 родов, эклампсия встречается примерно у 5 из 10 000 роженцев [1].

Патогенез преэклампсии полиэтиологичен и связан со многими факторами, среди которых есть нарушение сосудистого тонуса, эндотелиальная дисфункция и изменения системы гемостаза. В настоящее время существует несколько концептуальных концепций развития заболевания, однако технические механизмы его возникновения совершенно неясны, что затрудняет своевременное прогнозирование и профилактические меры [3, 4].

Таким образом, метод поиска методов раннего риска развития преэклампсии, основанный на международных клинико-лабораторных данных и генетической предрасположенности, остается актуальным со стороны современной акушерской науки, направленной на ее снижение.

Цель исследования:

Изучить ассоциации генетических полиморфизмов, регулирующих сосудистый тонус, свертываемость крови и эндотелиальную функцию, с риском развития преэклампсии у беременных женщин.

Материал и методы.

Было проведено проспективное исследование 100 беременных женщин в сроке 20–36 недель, разделенных на две группы. В основную группу были включены 50 женщин с подтвержденной преэклампсией, согласно действующему национальному клиническому протоколу «Артериальная гипертензия во время беременности» 2021 года.

Контрольную группу составили 49 женщин с физиологическим течением беременности без артериальной гипертензии, клинически значимой протеинурии и иных симптомов полиорганного нарушения.

Для исследования в качестве биоматериала служила цельная кровь (с ЭДТА), полиморфные варианты выявляли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов «Кардиогенетика. Тромбофилия» и «Кардиогенетика. Гипертензия».

Было проведено определение полиморфизмов гена проконвертина, также известного как ген F7, для выявления генетической предрасположенности к тромбофилиям, а также для оценки риска развития тромбоэмболических осложнений. Также изучались полиморфизмы гена фактора V свертывания крови (F5), активирующего превращение протромбина в тромбин, что является важным этапом в образовании тромба, наиболее распространенной генетической вариацией, влияющей на фактор V, является мутация G1691A в гене F5, известная как фактор V Лейдена, для оценки риска тромбозов. Изучались полиморфизмы генов, регулирующих сосудистый тонус и водно-электролитный обмен – гены рецепторов ангиотензина и эндотелиальной NO-синтазы. Статистический анализ проводился с помощью программы StatSoft STATISTICA 6.0: использовали критерий χ^2 , рассчитывали отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (95% CI). Статистическая достоверность результатов регистрировалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Анализ полученных данных показал, что у женщин основной группы с преэклампсией значительно чаще встречаются определенные генетические полиморфизмы, связанные с нарушением систем сосудистого тонуса и свертывания крови. При изучении полиморфизмов гена проконвертина (F7) мутантный аллель 10976A был обнаружен у 62% женщин с преэклампсией, по сравнению с женщинами контрольной группы – 38% обнаружена статистически достоверная разница (OR=2,8; 95% CI=1,3–6,2; $p=0,009$).

Изучение гена фактора V свертывания крови (F5) показало, что наиболее значимая мутация G1691A в гене F5, известная как фактор V Лейдена (Лейденский вариант) выявлена только у 4 женщин контрольной группы. В целом, данная мутация

распространена меньше, однако известна как фактор риска тромбозов, что связано с патогенезом преэклампсии.

Для определения ассоциации полиморфизмов генов, ответственных за дисрегуляцию сосудистого тонуса и водно-электролитного обмена, с реализацией преэклампсии изучались возможные мутации генов рецепторов ангиотензина. Носительство 1166A гена рецептора ангиотензина II первого типа (AGTR1) обнаружено у женщин с преэклампсией в 47 % случаев (ОШ 2,44; 95% ДИ 0,93—6,25; $p=0,003$) и оказалось выше, чем в контрольной группе (16%). Вариант в положении 1166A в гене AGTR1 ассоциирован с повышенной экспрессией рецептора, способствующей вазоконстрикции. Анализ данных показал, что носительство аллеля 1166A связано с более тяжелым течением болезни.

При изучении гена рецептора ангиотензина II второго типа (AGTR2) гомозиготное носительство аллеля 1675A было обнаружено у 38% женщин с преэклампсией, что значительно превышает его частоту в контрольной группе (12%). Это связывают с уменьшением числа рецепторов и снижением сосудистого расширения.

Аллель -786C гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) встречался у 55% женщин с преэклампсией и у 30% женщин контрольной группы, что свидетельствует о снижении синтеза оксида азота, способствующего вазодилатации и нормальному кровотоку.

Обнаруженные ассоциации подтверждают гипотезу о генетической предрасположенности к развитию преэклампсии через нарушение сосудистого тонуса и свертывающей системы. Полиморфизмы в генах, регулирующих ангиотензиновую систему, гладко-мышечный сосудистый тонус и функцию эндотелия, способны оказывать существенное влияние на тяжесть течения преэклампсии и её исходы.

Выводы

Изученные генетические маркеры нарушения сосудистого тонуса, эндотелиальной дисфункции и изменений системы гемостаза позволяют выявить беременных женщин с повышенным риском развития артериальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции и тромбозов на доклиническом этапе. Понимание генетического профиля женщин группы повышенного риска реализации тяжелой преэклампсии может помочь в разработке индивидуальных профилактических или терапевтических стратегий.

Список литературы:

1. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 62, 5–8. Савельева Г.М., Краснопольский В.И., Стрижаков А.Н., Курцер М.А., Радзинский В.Е., Шалина Р.И. (2013)
2. 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.
3. Национальный клинический протокол «Артериальная гипертензия во время беременности» утв. МЗ РУз 22 марта 2021

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. Abedin, Do A., Esmailzadeh, 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.
6. ACOG Practice Bulletin No. 202. Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstetrics Gynecology. 2019; 133(1):211-214.
7. Duckitt, K., and Harrington, D. (2005) Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies, BMJ, 330, 565
8. 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 preeclampsia, N. Engl. J. Med., 344, 867–872.
9. Task force on hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) Obstet. Gynecol., 122, 1122–1131.