

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-51-58>

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДИКЦИИ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН НИЗКОЙ СТЕПЕНИ РИСКА

ФРОЛОВА Н.И.\*, БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т.Е., КОЛМАКОВА К.А.

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

## Резюме

**Цель.** Выявить предикторы тяжелой преэклампсии у женщин, не имеющих известных факторов риска.

**Материалы и методы.** Исследуемые группы: основная – 100 пациенток с тяжелой преэклампсией; контрольная – 100 женщин с неосложненной беременностью, завершившейся нормальными родами и рождением здорового ребенка. Критерии включения: возраст 18–35 лет, соматически здоровые, спонтанная одноплодная беременность; без известных факторов риска преэклампсии: артериальной гипертензии, аутоиммунных, метаболических заболеваний, болезней почек и сердечно-сосудистой системы, семейного (мать или сестра) или индивидуального анамнеза преэклампсии и тромбозов; индекс массы тела в первом триместре гестации < 35 кг/м<sup>2</sup>. Методы исследования: полимеразная цепная реакция для идентификации генетических полиморфизмов; клинико-анамнестический – для оценки характера течения беременности. Анализ результатов включал соответствие закону Харди-Вайнберга, критерий V-Крамера,  $\chi^2$ -тест, относительный шанс (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ), корреляцию Спирмена. Различия считались статистически

значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На основе анализа распространенности полиморфизмов вазоактивных генов и медико-биологических факторов установлены предикторы прогнозирования тяжелой преэклампсии: комбинация генетических полиморфизмов *AGTR2-1675AA* и *eNOS3-786CC* ( $p=0,040$ ), бактериурия ( $p < 0,001$ ), острые респираторные инфекции ( $p=0,011$ ), острый вульвовагинит во 2-3 триместре гестации ( $p=0,013$ ), курение ( $p < 0,001$ ), аборт в анамнезе ( $p=0,017$ ).

**Заключение.** Выявленные молекулярно-генетические и клинические предикторы могут послужить основой для разработки персонализированных методов прогнозирования и использоваться в качестве дополнительных мер профилактики тяжелой преэклампсии у соматически здоровых пациенток, не имеющих известных факторов риска преэклампсии.

**Ключевые слова:** тяжелая преэклампсия, полиморфизм генов, предикция.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Источник финансирования

Собственные средства

## Для цитирования:

Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Колмакова К.А. Возможности предикции тяжелой преэклампсии у женщин низкой степени риска. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 51-58. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-51-58>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Фролова Наталья Ивановна, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, e-mail: taasyaa@mail.ru  
© Фролова Н.И. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# PREDICTION OF SEVERE PRE-ECLAMPSIA IN LOW-RISK WOMEN

NATALIA I. FROLOVA\*\*, TATIANA E. BELOKRINITSKAYA, KRISTINA A. KOLMAKOVA

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

## English ►

**Abstract**

**Aim.** To find the predictors of severe pre-eclampsia in women without any established risk factors.

**Materials and Methods.** We consecutively recruited 200 pregnant women (100 with severe pre-eclampsia and 100 with uncomplicated pregnancy and successful delivery). Criteria of inclusion were age from 18 to 35 years, absence of significant comorbid conditions (cardiovascular diseases, autoimmune diseases, metabolic disorders, and kidney diseases), absence of family history and past medical history of pre-eclampsia and thromboembolism, singleton pregnancy, and body mass index in the first trimester  $< 35 \text{ kg/m}^2$ . We assessed allele and genotype distribution across several gene polymorphisms (*ADD1-1378G>T*, *AGT-704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *NO3-894G>C*, and *NO3-786T>C*)

potentially associated with severe pre-eclampsia.

**Results.** We found that the combination of *AGTR2-1675AA* and *eNOS3-786CC* polymorphisms ( $p = 0.04$ ), bacteriuria ( $p < 0.001$ ), acute respiratory infections ( $p = 0.011$ ) and acute vulvovaginitis in second and third trimesters ( $p = 0.013$ ), smoking ( $p < 0.001$ ), and past medical history of abortions ( $p = 0.017$ ) were risk factors of severe pre-eclampsia.

**Conclusions.** Predictors of severe pre-eclampsia revealed in this study can be used in the development of personalised prognostication during pregnancy in patients without conventional risk factors of pre-eclampsia.

**Keywords:** severe pre-eclampsia, gene polymorphisms, prediction.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

**For citation:**

Natalia I. Frolova, \*\* Tatiana E. Belokrinitinskaya, Kristina A. Kolmakova. Prediction of severe pre-eclampsia in low-risk women. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2021;6(2): 51-58. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-51-58>

**\*\*Corresponding author:**

Dr. Natalia I. Frolova, 39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation, e-mail: nadyakemsu@mail.ru  
© Dr. Natalia I. Frolova et al.

**Введение**

Персонализированный и риск-ориентированный подход являются основными направлениями современной медицины, что ставит в разряд приоритетных задач поиск предикторов индивидуального прогнозирования осложнений беременности с целью предупреждения репродуктивных потерь и ликвидации случаев предотвратимой материнской смертности. По данным Организации Объединенных Наций (2015), 52% материнских смертей в современном мире вызваны тремя предотвратимыми причинами – кровотечением, сепсисом и гипертензией [1].

Согласно заключению экспертов ВОЗ (2011), RCOG (2014), ООН (2015), надлежащий междисциплинарный подход к лечению и ведению

пациенток с гипертензивными расстройствами и преэклампсией (ПЭ) позволяет предотвратить большую часть неблагоприятных исходов для матери и плода [1, 2, 3].

В настоящее время накоплено достаточно сведений, подтверждающих многофакторную природу ПЭ, которая является результатом суммарного воздействия различных факторов (молекулярно-генетических, средовых, эпигенетических и др.) [4, 5].

Для прогнозирования риска развития гипертензивных расстройств и преэклампсии внимание ученых особенно привлекают полиморфизмы генов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса и функции эндотелия: альфа-аддуцина *ADD1-1378G>T*, ангиотензиногена *AGT-704T>C* и *AGT-521C>T*, рецептора 1-го

типа ангиотензиногена-2 *AGTR1-1166A>C*, рецептора 2-го типа ангиотензиногена-2 *AGTR2-1675G>A*, эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS3-786T>C* и *eNOS3-894G>C* [4, 5, 6, 7]. При этом специфических молекулярно-генетических маркеров ПЭ в настоящее время не установлено [8].

В клинических рекомендациях профессиональных сообществ акушеров-гинекологов разных стран мира представлены клинико-биологические и анамнестические факторы риска гипертензивных расстройств у беременных, основанные на сведениях доказательной медицины [3, 9, 10]. Однако практика показывает, что в ряде случаев тяжелая преэклампсия и связанные с ней критические акушерские состояния развиваются у матерей, не имеющих известных факторов риска. Нашими предыдущими исследованиями показано, что у пациенток молодого фертильного возраста на первом месте в структуре причин критических акушерских состояний были преэклампсия/эклампсия (у матерей старше 35 лет – акушерский сепсис), при этом в 56,25% случаев тяжелая ПЭ возникла у матерей низкой степени риска данного осложнения [11].

## Цель исследования

Выявить предикторы тяжелой преэклампсии у женщин, не имеющих известных факторов риска.

## Материалы и методы

Исследование одобрено этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 64 от 23 июня 2014 г.).

Для выявления предикторов тяжелой преэклампсии были проведены исследования генетических полиморфизмов и проанализированы клинико-анамнестические и лабораторные данные 100 соматически здоровых пациенток с подтвержденной тяжелой ПЭ (основная группа) и 100 женщин с неосложненной беременностью (группа сравнения), сопоставимых по возрасту, социальному статусу, паритету, акушерскому и семейному анамнезу, родоразрешенных в ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» г. Читы (главный врач Е.Н. Агафонова).

Основные критерии включения в исследование: возраст матери 18–35 лет, спонтанная одноплодная беременность, индекс массы тела  $\leq 35$  кг/м<sup>2</sup> в первом триместре гестации, отсутствие вредных привычек (прием алкоголя или

наркотических средств), экстрагенитальных заболеваний, семейной (мать или сестра) или индивидуальной истории преэклампсии, тромбозов, отягощенного акушерского анамнеза и факторов риска преэклампсии в 1 триместре гестации [9], согласие женщины на участие в исследовании.

Диагноз тяжелая преэклампсия ставился согласно критериям, изложенным в клинических рекомендациях Минздрава России и Российского общества акушеров-гинекологов «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016), и базировался на основании таких симптомов, как тяжелая артериальная гипертензия (систолическое АД  $\geq 160$  мм рт. ст, диастолическое АД  $\geq 110$  мм рт. ст.), протеинурия более 5 г/л в 24 часовой пробе мочи или  $> 3$  г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, а также одного или более критериев тяжелой преэклампсии, свидетельствующих о развитии полиорганной недостаточности (HELLP(ELLP)-синдром; устойчивые головные боли, рвота или другие церебральные или зрительные расстройства; олигурия  $< 500$  мл/сут, повышение уровня креатинина; отек диска зрительного нерва; повышение ферментов АлАТ, АсАТ, ЛДГ; тромбоцитопения и/или её прогрессирование; боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота и др. [9].

Генотипирование для выявления интересующих нас полиморфизмов проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Проба-РАПИД генетика», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). В качестве метода использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) с использованием комплектов реагентов «Кардио-Генетика гипертензия» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Генетические исследования выполнены в НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института – профессор Ю.А. Витковский). Частоты генотипов обследованных пациенток проверяли на соответствие закону Харди-Вайнберга.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10. Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (*t*); между долями – по критерию

$\chi^2$ . Значения считали статистически достоверными при величине  $\chi^2 > 3,84$ , при  $p \leq 0,05$ . Силу связи между изучаемым полиморфизмом и частотой преэклампсии оценивали по величине показателя V-Крамера и отношения шансов (ОШ). Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности  $p=95\%$ .

## Результаты

Средний возраст включенных в исследование матерей варьировался от 20 до 35 лет и не имел значимых различий в сравниваемых группах:  $31,5 \pm 3,3$  лет (группа тяжелой ПЭ) vs  $31,1 \pm 3,9$  лет (группа контроля,  $p=0,126$ ). Женщины также имели сходные индексы массы тела ( $23,6 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup> vs  $24,1 \pm 3,2$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,093$ ) и акушерский анамнез: первородящих было 50% и 44%, в прошлом имели одни неосложненные роды 50% и 56% ( $p\chi^2=0,396$ ), неосложненный искусственный аборт. 48% и 42% ( $p\chi^2=0,688$ ), соответственно.

При анализе частоты генетических полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, и частоты аллелей в сравниваемых клинических группах нами не обнаружено молекулярного маркера, который мог бы претендовать на роль предиктора тяжелой преэклампсии (таблица 1).

Современными исследованиями показано, что вероятность развития перинатальных и акушерских осложнений повышается при сочетании минорных аллелей разных генов [5]. При этом фактором высокого риска осложнений гестации является гомозиготность по одному функционально неполноценному аллелю, а присутствие двух и более неблагоприятных аллелей полиморфизма различных генов в гетерозиготном состоянии могут увеличить шанс развития данного осложнения [12].

Исходя из предположения, что причиной развития тяжелой ПЭ у молодых соматически здоровых матерей может являться именно сочетание неблагоприятных аллелей известных полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, на втором этапе исследования мы дали оценку комбинаций заявленных полиморфизмов и относительного риска развития ПЭ (таблица 2).

Комбинации потенциально предиктивных полиморфизмов рассматриваемых генов-кандидатов артериальной гипертензии ( $p\chi^2 < 0,001$ ;

V-Крамера 0,287) зарегистрированы чаще у женщин с тяжелой ПЭ, что статистически значимо увеличило риск развития этого осложнения (ОШ= 9,12; ДИ 2,63- 31,60).

При введении в таблицу базы данных Excel клинико-анамнестических и лабораторных данных пациенток сравниваемых групп, были получены следующие переменные: тяжелая преэклампсия, курение, бактериурия, гестационный пиелонефрит, ОРВИ, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), токсоплазмоз, острый неспецифический вагинит, острый вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, трихомониаз, наличие в цервикальных пробах уреоплазмы в титре  $> 10^4$ , хламидий – дихотомические переменные (принимают два значения), полиморфизмы вазоактивных генов (ADD1-1378G>T, AGT-704T>C, AGT-521C>T, AGTR1-1166A>C, AGTR2-1675G>A, eNOS3-786T>C, eNOS3-894G>C) – ранговые переменные, какие роды – порядковая переменная, срок гестации и аборты в анамнезе – количественные переменные.

Матрица статистически значимых коэффициентов непараметрической корреляции (по Спирмену), построенная на этом этапе работы, представлена в таблице 3 и демонстрирует значимые связи ( $p < 0,05$ ) между исследуемыми независимыми переменными комбинация генотипов AGTR2-1675AA + eNOS3-786CC, табакокурение, аборты в анамнезе, бактериурия, ОРВИ во 2-3 триместре гестации, острый вульвовагинит во 2–3 триместре гестации и зависимым признаком в уравнении «тяжелая преэклампсия».

Таким образом, установленные ко-факторы могут претендовать на роль предикторов тяжелой преэклампсии у молодых соматически здоровых женщин, не имеющих известных факторов риска этого грозного осложнения беременности, ассоциированного с высоким риском материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

## Обсуждение

В современной медицине позиционируется персонализированное и предиктивное направление, однако подход к индивидуальной предикции заболеваний концептуально изменился: во-первых, генетические и средовые факторы оцениваются комплексно [13, 14]; во-вторых, учитывается феномен, что неаллельные гены могут взаимодействовать между собой и/или находиться под влиянием внешних факторов, в результате чего

Генотипы/частоты аллелей Allele and genotype frequencies	Группа тяжелой ПЭ Severe pre-eclampsia (n = 100), n (%)	Группа контроля Uncomplicated pregnancy, successful delivery (n = 100) n (%)	$\chi^2$ ; p	Критерий V Крамера, сила связи Cramér's V, strength of a relationship	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
<b>ADD1-1378G&gt;T</b>					
GG	60 (60,0%)	68 (68,0%)	1,389; 0,239	0,083, незначительная / very weak	0,71 (0,395–1,26)
GT	32 (32,0%)	27 (27,0%)	0,601; 0,439	0,055, незначительная / very weak	1,27 (0,692–2,34)
TT	8 (8,0%)	5 (5,0%)	0,740; 0,390	0,061, незначительная / very weak	1,65 (0,52–5,24)
G	76 (0,760)	81,5 (0,815)	1,81	0,18, слабая / weak	0,72 (0,44–1,16)
T	24 (0,240)	18,5 (0,185)			1,39 (0,86–2,25)
<b>AGT-704T&gt;C</b>					
TT	20 (20,0%)	21 (21,0%)	0,031; 0,861	0,012, незначительная / very weak	0,94 (0,47–1,87)
TC	55 (55,0%)	45 (45,0%)	2,000; 0,158	0,100, слабая / weak	1,49 (0,86–2,61)
CC	25 (25,0%)	34 (34,0%)	1,947; 0,163	0,099, незначительная / very weak	0,65 (0,35–1,20)
T	47,5 (0,475)	43,5 (0,435)	0,65; 0,420	0,060, незначительная / very weak	1,18 (0,79–1,74)
C	52,5 (0,525)	56,5 (0,565)			0,85 (0,57–1,26)
<b>AGT-521C&gt;T</b>					
CC	70 (70,0%)	69 (69,0%)	0,024; 0,878	0,011, незначительная / very weak	1,05 (0,57–1,91)
CT	29 (29,0%)	19 (19,0%)	2,741; 0,098	0,117, слабая / weak	1,74 (0,90–3,37)
TT	1 (1,0%)	12 (12,0%)	9,955*; 0,002	0,223, средняя / moderate	0,07 (0,01–0,58)
C	84,5 (0,845)	78,5 (0,785)	1,170; 0,280	0,076, незначительная / very weak	1,49 (0,90–2,49)
T	15,5 (0,155)	21,5 (0,215)			0,67 (0,40–1,12)
<b>AGTR1-1166A&gt;C</b>					
AA	64 (64,0%)	63 (63,0%)	0,022; 0,884	0,010, незначительная / very weak	1,04 (0,59–1,86)
AC	31 (31,0%)	37 (37,0%)	0,802; 0,371	0,063, незначительная / very weak	0,77 (0,43–1,38)
CC	5 (5,0%)	0 (0,0%)	5,128*; 0,024	0,160, слабая / weak	
A	79,5 (0,795)	81,5 (0,815)	0,130; 0,719	0,025, незначительная / very weak	0,88 (0,54–1,44)
C	20,5 (0,205)	18,5 (0,185)			1,14 (0,69–1,86)
<b>AGTR2-1675G&gt;A</b>					
GG	28 (28,0%)	21 (21,0%)	1,325; 0,250	0,081, незначительная / very weak	1,44 (0,75–2,77)
GA	45 (45,0%)	47 (47,0%)	0,081; 0,777	0,020, незначительная / very weak	0,92 (0,53–1,61)
AA	27 (27,0%)	32 (32,0%)	0,601; 0,439	0,055, незначительная / very weak	0,79, 0,43–1,45
G	50,5 (0,505)	44,5 (0,445)	0,721; 0,396	0,060, незначительная / very weak	1,27, 0,86–1,89
A	49,5 (0,495)	55,5 (0,555)			0,79 (0,53–1,16)
<b>eNOS3-894G&gt;C</b>					
GG	62 (62,0%)	63 (63,0%)	0,021; 0,884	0,010, незначительная / very weak	0,96 (0,54–1,70)
GC	32 (32,0%)	33 (33,0%)	0,023; 0,880	0,011, незначительная / very weak	0,96 (0,53–1,73)
CC	6 (6,0%)	4 (4,0%)	0,421; 0,517	0,046, незначительная / very weak	1,53 (0,42–5,60)
G	78,0 (0,780)	79,5 (0,795)	0,121; 0,729	0,025, незначительная / very weak	0,91 (0,57–1,48)
C	22,0 (0,220)	20,5 (0,205)			1,09 (0,68–1,77)
<b>eNOS3-786T&gt;C</b>					
TT	34 (34,0%)	55 (55,0%)	8,928*; 0,003	0,211, средняя / moderate	0,42 (0,24–0,75)
TC	48 (48,0%)	45 (45,0%)	0,181; 0,671	0,030, незначительная / very weak	1,13 (0,65–1,97)
CC	18 (18,0%)	0 (0)	19,780*; 0,000	0,314, сильная / strong	
T	58,0 (0,580)	77,5 (0,775)	8,228*; 0,005	0,203, средняя / moderate	0,40 (0,26–0,62)
C	42,0 (0,480)	22,5 (0,225)			2,49 (1,61–3,85)

Примечание: \* различия статистически значимы

\* statistically significant differences

могут меняться реализуемые ими эффекты [13].

У матерей с тяжелой ПЭ и соматически здоровых женщин с неосложненной беременностью мы не обнаружили статистически значимых различий в частоте встречаемости большинства заявленных полиморфизмов vasoактивных генов (*ADD1-1378G>T*, *AGT-*

*704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *eNOS3-894G>C*), ассоциированных, по сведениям литературы, с гипертензивными расстройствами/преэклампсией беременных [4, 5, 13]. Однако только среди пациенток с ПЭ был идентифицирован мутантный гомозиготный генотип *eNOS3-786CC*.

Таблица 1.

Частота генетических полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, и частота аллелей в сравняемых клинических группах.

Table 1.

Frequency of alleles and genotypes associated with arterial hypertension in patients with severe pre-eclampsia and uncomplicated pregnancy and successful delivery.

**Таблица 2.**

Комбинации полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, в исследуемых группах беременных и относительный шанс развития тяжелой преэклампсии.

**Table 2.**

Combinations of genotypes associated with arterial hypertension in patients with severe pre-eclampsia and uncomplicated pregnancy and successful delivery.

Частота и виды комбинации полиморфизмов Combination of genotypes	Группа тяжелой ПЭ Severe pre-eclampsia (n = 100), n (%)	Группа контроля Uncomplicated pregnancy, successful delivery (n = 100), n (%)	$\chi^2$ ; p	Критерий V Крамера, сила связи Cramér's V, strength of a relationship	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
<b>Всего комбинаций</b> <b>Total combinations</b>	<b>22 (22%)</b>	<b>3 (3%)</b>	<b>16,51*; &lt;0,001</b>	<b>0,287*, средняя / moderate</b>	<b>9,12* (2,63- 31,60)</b>
<b>2 гомозиготных варианта минорных аллелей</b> <b>2 homozygous genotypes with minor alleles</b>	<b>20 (20%)*</b>	<b>3 (3%)</b>	<b>14,198*; &lt;0,001</b>	<b>0,266*, средняя / moderate</b>	<b>8,08* (2,32-28,19)</b>
ADD1-1378TT + AGT-704CC	1 (1,0%)	0			
AGT-704CC + eNOS3-786CC	2 (2,0%)	0			
AGT-704CC + AGTR1-1166CC	1 (1,0%)	0			
AGT-704CC + AGTR2- 1675AA	8 (8,0%)	0 (0%)	2,405; 0,121	0,110, слабая / weak	2,81 (0,72-10,92)
AGTR2-1675AA + eNOS3- 786CC	8 (8,0%)	0	8,333*; 0,004	0,204, средняя / moderate	
<b>3 гомозиготных варианта минорных аллелей</b> <b>3 homozygous genotypes with minor alleles</b>	<b>2 (2%)</b>	<b>0</b>	<b>2,020; 0,156</b>	<b>0,101, слабая / weak</b>	
ADD1-1378TT + AGT-704CC + AGT-521TT	1 (1,0%)	0			
AGTR1-1166CC + eNOS3- 786CC + eNOS3-894CC	1 (1,0%)	0			

Примечание: \* различия статистически значимы

\* statistically significant differences

Учитывая правило эффекта накопления генетических влияний [12], мы предположили, что значимым фактором риска ПЭ у молодых соматически здоровых пациенток могут оказаться не отдельные полиморфизмы, а комбинации минорных аллелей разных генов. Выполненный анализ генетического картирования выявил, что на роль молекулярно-генетических предикторов тяжелой ПЭ может претендовать сочетание не менее двух мутантных аллелей генов-кандидатов на артериальную гипертензию и особенно комбинация *AGTR2-1675AA + eNOS3-786CC*.

Не вызывает сомнений, что различные ко-факторы оказывают значительное влия-

ние на клиническую реализацию эффектов генов-кандидатов развития гипертензивных расстройств у беременных [15]. В последние годы инфекционно-воспалительные заболевания и даже неактивный микробиом матери рассматривается как один из триггеров преэклампсии [16]. Наши исследования подтвердили данные сведения научной литературы: установлена ассоциативная связь бактериурии, ОРВИ во 2–3 триместре гестации, острого вульвовагинита во 2–3 триместре гестации с развитием тяжелой преэклампсии. Наши выводы подтверждают ключевую роль системного воспалительного ответа в патогенезе ПЭ [17].

Переменные Variables	S*	p**	rho
AGTR2-1675AA + eNOS3-786CC	195240	0,03939	-0,207424
Табакокурение Smoking	310050	2,2e-16	-0,9174245
Аборты в анамнезе Past medical history of abortions	123020	0,01709	0,2392317
Бактериурия Bacteriuria	99199	7,757e-05	0,3865256
ОРВИ во 2-3 триместре гестации Acute respiratory infections in second and third trimesters	120360	0,01065	0,255655
Острый вульвовагинит во 2-3 триместре гестации Acute vulvovaginitis in second and third trimesters	121640	0,01342	0,247735

Таблица 3.

Матрица независимых переменных, ассоциированных с тяжелой преэклампсией ( $p < 0,05$ ; коэффициент корреляции Спирмена)

Table 3.

Matrix of independent variables associated with severe pre-eclampsia ( $p < 0,05$ ; Spearman's rank correlation rho)

Примечание:

\* статистически значимые коэффициенты непараметрической корреляции Спирмена

\*statistically significant correlations

\*\* уровень значимости  $p < 0,05$

\*\* $p < 0.05$

Табакокурение – доказанный фактор риска, который ассоциирован с осложненным течением и неблагоприятным исходом гестации для матери и потомства, в том числе с увеличением частоты гипертензивных расстройств у матери [18]. Высказано предположение, что многие из осложнений возникают у беременной в результате воздействия никотина, токсичной окиси углерода и увеличенной продукции цианида с развитием вазоконстрикции и нарушений микроциркуляции и гемодинами-

ки в маточно-плацентарном бассейне [19, 20].

## Заключение

Выявленные молекулярно-генетические и клинические предикторы могут послужить основой для разработки персонализированных методов прогнозирования и использоваться в качестве дополнительных мер профилактики тяжелой преэклампсии у соматически здоровых пациенток, не имеющих известных факторов риска преэклампсии.

## Литература:

- The Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health, 2016-2030 New York: United Nations; 2015. <https://www.who.int/life-course/partners/global-strategy/en/>
- World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization. 2011. 48 p.
- RCOG. Guideline No. 10(A). The Management of Severe Preeclampsia/Eclampsia. 2010. [Internet]. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg10a/>
- Scholien R.R., Hopman M.T., Sweep F.C. [et al.] Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a history of preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121(1):97-105.
- Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности. Новосибирск: Наука, 2019. 188 с.
- Singh M., Singh A.K., Pandey P. [et al.] Molecular genetics of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(3):268-77. doi: 10.3109/10641963.2015.1116543.
- Manosroi W., Williams G.H. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocr Rev.* 2019 Jun 1;40(3):825-856. doi: 10.1210/er.2018-00071
- Цахилова С.Г. Акуленко Л.В., Кузнецов В.М. [и др.] Генетические предикторы преэклампсии. *Проблемы репродукции.* 2017; 1:110-114.
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. [и др.] Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 7 июня 2016 № 15-4/10/2-3484. М.; 2016. 72 с.
- ACOG Practice Bulletin No. 202. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics Gynecology.* 2019; 133(1):211-214.
- Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Иожефсон С.А., Колмакова К.А. Структура критических акушерских состояний и материнской смертности у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста. *Практическая медицина.* 2019;17(4):32-6. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-4-32-36>.
- Al-Mutawa J. Interaction with angiotensin-converting enzyme-encoding gene in female infertility: Insertion and deletion polymorphism studies. *Saudi J Biol Sci.* 2018; 25(8):1617-1621. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.06.003>.
- Баранов В.С., ред. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикативной медицины. С.-Пб: Н-Л. 2009. 528 с.
- Костюк С.А. Предиктивная медицина и методы генетического тестирования. *Медицинские Новости.* 2016; 4:11-14.
- Doridot L., Houry D., Gaillard H. [et al.] miR-34a expression, epigenetic regulation, and function in human placental diseases. *Epigenetics.* 2014 Jan; 9(1): 142-51.
- Kell D.B., Kenny L.C. A Dormant Microbial Component in the Development of Preeclampsia. *Front Med (Lausanne).* 2016; 3: 60. <https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00060>
- Perucci L.O., Corrêa M.D., Dusse L.M. [et al.] Resolution of inflammation pathways in preeclampsia - a narrative review. *Immunol Res.* 2017; 65(4): 774-789. <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8921-3>.

18. Pre-conception care. World Health Organization; 2013. [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/preconception\\_care\\_policy\\_brief.pdf](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/preconception_care_policy_brief.pdf)
19. Phelan S. Smoking cessation in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Jun;41(2):255-66. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.02.007>.
20. ACOG. Good Health Before Pregnancy: Preconception Care. April. - 2017. - 3 p. [Electronic resource]. <https://www.acog.org/Patients/FAQs/Good-Health-Before-Pregnancy-Preconception-Care>

## References:

- The Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health, 2016-2030 New York: United Nations; 2015. <https://www.who.int/life-course/partners/global-strategy/en/>
- World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization. 2011.48 p.
- RCOG. Guideline No. 10(A). The Management of Severe Preeclampsia/Eclampsia.2010. [Internet]. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg10a/>
- Scholien R.R., Hopman M.T., Sweep F.C. [et al.] Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a history of preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121(1):97–105.
- Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Anokhova L.I. Molecular genetic predictors of pregnancy complications. Novosibirsk: Nauka, 2019. 188 s. (In Russ).
- Singh M., Singh A.K., Pandey P. [et al.] Molecular genetics of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(3):268-77. <https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1116543>.
- Manosroi W., Williams G.H. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocr Rev.* 2019 Jun 1;40(3):825-856. doi: 10.1210/er.2018-00071
- Cahilova S.G., Akulenko L.V., Kuznecov V.M. [i dr.] Genetic predictors of preeclampsia. *Problemy reprodukcii.* 2017; 1:110–114. (In Russ)].
- Adamyan L.V., Artyukov N.V., Bashmakova N.V. [et al] Hypertensive disorders during pregnancy, in the labor and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (protocol). Ministry of Health Service of Russian Federation on June 7, 2016 No. 15-4/10/2-3484. M.; 2016. 72 pages. (in Russ).
- ACOG Practice Bulletin No. 202. *Gestational Hypertension and Preeclampsia.* *Obstetrics Gynecology.* 2019; 133(1):211-214.
- Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Iozefson S.A., Kolmakova K.A. Structure of critical obstetric states and maternal mortality in patients of young and late reproductive age. *Prakticheskaya medicina.* 2019;17(4):32-6. (in Russ).
- Al-Mutawa J. Interaction with angiotensin-converting enzyme-encoding gene in female infertility: Insertion and deletion polymorphism studies. *Saudi J Biol Sci.* 2018; 25(8):1617-1621. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.06.003>.
- Baranov V.S., edd. Genetic passport - the basis of individual and predicative medicine. S.-Pb.: NL. 2009. 528 p. (in Russ).
- Kostyuk S.A. Predictive medicine and genetic testing methods. *Medicinskie Novosti.* 2016; 4:11-14. (in Russ).
- Doridot L., Houry D., Gaillard H. [et al.] miR-34a expression, epigenetic regulation, and function in human placental diseases. *Epigenetics.* 2014 Jan; 9(1): 142-51.
- Kell D.B., Kenny L.C. A Dormant Microbial Component in the Development of Preeclampsia. *Front Med (Lausanne).* 2016; 3: 60. <https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00060>
- Perucci L.O., Corrêa M.D., Dusse L.M. [et al.] Resolution of inflammation pathways in preeclampsia - a narrative review. *Immunol Res.* 2017; 65(4): 774-789. <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8921-3>.
- Pre-conception care. World Health Organization; 2013. [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/preconception\\_care\\_policy\\_brief.pdf](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/preconception_care_policy_brief.pdf)
- Phelan S. Smoking cessation in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Jun;41(2):255-66. doi: 10.1016/j.ogc.2014.02.007.
- ACOG. Good Health Before Pregnancy: Preconception Care. April. - 2017. - 3 p. [Electronic resource]. <https://www.acog.org/Patients/FAQs/Good-Health-Before-Pregnancy-Preconception-Care>

## Сведения об авторах

**Фролова Наталья Ивановна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Минздрава России (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А).

**Вклад в статью:** ведение пациенток, анализ полученных данных, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0002-7433-6012

**Белокриницкая Татьяна Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А).

**Вклад в статью:** обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи.

**ORCID:** 0000-0002-5447-4223

**Колмакова Кристина Андреевна**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А).

**Вклад в статью:** заполнение таблиц с базами данных, выполнение методов описательной статистики.

**ORCID:** 0000-0002-8817-6072

Статья поступила: 30.04.2021г.

Принята в печать: 29.05.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Dr. Natalia I. Frolova**, MD, DSC, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

**Contribution:** collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-7433-6012

**Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-5447-4223

**Dr. Kristina A. Kolmakova**, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

**Contribution:** processed the data; performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-8817-6072

Received: 30.04.2021

Accepted: 29.05.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.