doi: 10.17116/repro2017231110-114

Генетические предикторы преэклампсии (обзор литературы)

Д.м.н., проф. С.Г. ЦАХИЛОВА[1], д.м.н., проф. Л.В. АКУЛЕНКО[1], В.М. КУЗНЕЦОВ[1], к.м.н., доц. Л.В. БАЛИОС[1], к.м.н. А.Ю. СКОБЕННИКОВ[2], к.м.н., доц. Л.Г. СОЗАЕВА[3], Ю.В. МИХАЙЛОВА[1]

[1]Кафедра акушерства и гинекологии стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия, 127473; [2]ГБУЗ Московской области «Подольский родильный дом», Московская область, Россия, 142110; [3]кафедра акушерства и гинекологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия, 125993

Представлен обзор данных научной литературы за последние годы по вопросу полиморфизма генов и генетической предрасположенности женщин к развитию преэклампсии во время беременности.
Преэклампсия — мультифакторное осложнение беременности. Генетический компонент в этиологии преэклампсии, по результатам многочисленных исследований, может достигать 50%, выделено более 100 полиморфных вариантов генов, ассоциированных с преэклампсией. Наиболее актуальной является теория, определяющая преэклампсию как мультифакторное заболевание, в основе которого лежат генетические и средовые факторы. Достижения современной науки в области генетики, молекулярной биологии, нанотехнологий сегодня позволяют рассматривать этиологию и патогенез преэклампсии с совершенно новых позиций.

Ключевые слова: преэклампсия, полиморфизм генов, гены метаболизма, гены главного комплекса гистосовместимости, гены ростовых факторов и цитокинов, гены системы свертывания крови, гены эндотелиальной дисфункции, гены сосудистой системы.

Genetic predictors of preeclampsia (a review)

S.G. TSAKHILOVA[1], L.V. AKULENKO[1], V.M. KUZNETSOV[1], L.V. BALIOS[1], A.YU. SKOBENNIKOV[2], L.G. SOZAYEVA[3], YU.V. MIKHAYLOVA[1]

[1]Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, department of obstetrics and gynecology, stomatological faculty, Moscow, Russia, 127473; [2]State budgetary healthcare institution of Moscow region «Podolskaya maternity hospital», Moscow region, Podolsk, Russia, 142110; [3]Department of obstetrics and gynecology Russian medical Academy of Minzdrav of Russia, Federal state budgetary educational institution of additional professional education Russian medical Academy of postgraduate education of the Ministry of health of the Russian Federation, Ministry of healthcare of Russia, Moscow, Russia, 125993

Preeclampsia is a multifactorial complication of pregnancy. A genetic component in the etiology of preeclampsia according to the results of numerous studies may reach 50%. More than 100 polymorphic variants of genes associated with preeclampsia were revealed. Most relevant is the theory that defines preeclampsia as a multifactorial disease, which is based on genetic and environmental factors. The achievements of modern science in genetics, molecular biology, nano-technology today allow us to consider the etiology and pathogenesis of pre-eclampsia with a completely new positions.

Keywords: preeclampsia, gene polymorphism, metabolism genes, the genes of the main histocompatibility complex, the genes of growth factors and cytokines, genes of the blood coagulation system, endothelial dysfunction, genes, genes of the vascular system.

Преэклампсия (ПЭ) на сегодняшний день является наиболее значимым медико-социальным заболеванием у женщин во время беременности. В мире частота ПЭ варьирует в широких пределах — от 3 до 14—21% [1]. К сожалению, за последние годы не отмечено тенденций к снижению развития ПЭ во время беременности у женщин во всем мире. В России ПЭ встречается в 11—16% случаев и занимает третье место среди причин материнской смертности [2, 3].

Этиология и патогенез ПЭ до конца не изучены. Сегодня существует достаточное количество гипотез возникновения данного осложнения. Наиболее актуальной является теория, определяющая ПЭ как мультифакторное заболевание, в основе которого лежат генетические и средовые факторы [4—6].

Благодаря открытию F. Crick и J. Watson в 1953 г. двойной спирали ДНК, активному развитию генетики, молекулярной биологии, нанотехнологий появилась возможность идентифицировать гены и изучать геном человека и его вариабельность, а также молекулярные механизмы наследственных заболеваний, патологических состояний.

© Коллектив авторов, 2017

e-mail: 9045756@mail.ru

Результаты большинства исследований [5] позволяют утверждать, что ПЭ является полиэтиологическим осложнением беременности и имеет ряд генов предрасположенности.

По данным, представленным за последнее время исследовательскими группами, более 100 полиморфных вариантов генов ассоциированы с ПЭ.

Генетическая карта заболевания достаточно разнообразна и включает гены метаболизма, главного комплекса гистосовместимости, системы свертывания крови, цитокинов и ростовых факторов, а также гены эндотелия и сосудистой системы [6—8].

Гены метаболизма. Свободные радикалы оказывают повреждающее действие на клетки и ткани эндотелия, вызывая оксидативный стресс, который является одним из факторов в патогенезе ПЭ [7, 9]. Развитие оксидативного стресса связано с нарушением в работе ферментзависимых фаз метаболизма ксенобиотиков и эндогенных токсинов. Выделяют две фазы: I — активации и II — детоксикации. Следует отметить, что гены, кодирующие ферменты I и II фаз, обладают выраженным полиморфизмом, чем и объясняется большое количество энзимов с вариабельной активностью. Микросомальная эпоксидгидролаза, кодируемая геном EPHX, является представителем ферментов I фазы и катализирует гидролиз эпоксидных соединений. Известны два наиболее значимых аллельных варианта гена этого фермента — Tyr113His и Hisl39Arg, связанных со снижением и повышением его активности. Ферменты II фазы — глутатион-S-трансферазы — это семейство цитозольных белков. Они принимают активное участие в процессах детоксикации и препятствуют структурным изменениям в молекуле ДНК. Достаточно большая концентрация ферментов этой группы определяется в тканях плаценты, желудочно-кишечном тракте, легких, головном мозге, почках. Синтез ферментов II фазы контролируется генами, локализованными на различных хромосомах. Почти для каждого фермента этой группы описан ряд аллельных вариантов, которые оказывают влияние на их функциональную активность [9]. Наиболее изученными генами, кодирующими ферменты II фазы, являются GSTM, GSTP и GSTT. Имеются данные об ассоциации аллельного варианта гена GSTP1 Vall05/Vall05 с ПЭ [6, 7, 9].

Гены главного комплекса гистосовместимости (MHC). MHC располагается в хромосоме 6, HLA-молекулы, кодируемые этими генами, разделяют на антигены (АГ) I и II классов.

Молекулы MHC I класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C) экспрессируются на клеточной поверхности всех соматических клеток, исключением являются клетки трофобласта и эритроциты. Аллельные варианты HLA-молекулы MHC II класса: HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR. Основная функция белков MHC — представление пептидных АГ Т-лимфоцитам [10].

S. Hylenius, A. Andersen [6, 7, 11, 12] в своих исследованиях показали наиболее достоверную ассоциацию HLA АГ с ПЭ для HLA-DR4 антигена II типа.

Достаточно значимыми считают неклассические HLA-АГ: HLA-E, HLA-G, потому что они экспрессируются клетками трофобласта. HLA-G АГ защищает клетки трофобласта от лизиса, регулирует уровень толерантности в системе взаимодействия между матерью и плодом [7]. Один из аллельных вариантов этого гена HLA-G является инсерция/деления 14 пар нуклеотидов (п.н.) в 3-нетранслируемой области гена, которая может стать достаточно достоверным маркером ПЭ [7, 11, 12]. Наиболее достоверным прогностическим инструментом в изучении генов HLA при патологии беременности, в частности ПЭ, является генотипирование материнских генов в совокупности с аллельными вариантами отцовской и фетальной ДНК [7].

Гены ростовых факторов и цитокинов. Взаимодействие ростовых и транскрипционных факторов, цитокинов, оказывает прямое влияние на процессы пролиферации и дифференциации трофобласта, а также имплантации и плацентации. Поскольку все эти молекулы активно экспрессируются тканью трофобласта, а потом плацентой, то от уровня и качества экспрессии напрямую зависит исход беременности.

Цитокины — антигеннеспецифические факторы, поэтому специфическая диагностика ПЭ по цитокиновому профилю невозможна. Определение концентрации цитокинов в крови и тканях плаценты может дать информацию о функциональной активности иммунокомпетентных клеток, что позволяет построить прогноз о тяжести патологического состояния и спрогнозировать варианты исхода [13]. Факторы транскрипции — уникальные белки, контролирующие процесс синтеза мРНК на матрице ДНК [14, 15]. Они выполняют свою функцию соответственно генетической программе, но внешние факторы вносят в нее свои изменения. Поэтому гены факторов транскрипции в зависимости от уровня экспрессии уникального белка могут инициировать или подавлять транскрипцию определенных генов, что проявляется нарушением клеточной морфологии, влияет на клеточную дифференциацию, морфогенез, органогенез и т.д. [7, 16, 17].

Разными исследователями [7] были описаны гены интерлейкинов, фактора некроза опухоли и их специфические рецепторы, а также гены других цитокинов, достоверное изменение экспрессии которых было определено в плаценте у женщин, беременность которых протекала на фоне ПЭ различной степени тяжести.

Гены системы свертывания крови. Одним из факторов в патогенезе ПЭ являются нарушения в системе свертывания крови. При ПЭ достоверно отмече-

но увеличение частоты Лейденовской мутации (FV) [5—7, 18]. Аномалия гена коагуляционного фактора FV заключается в однонуклеотидной замене на хромосоме Ig23 гуанина на аденин в положении 1691 (G1691A), вследствие этого FV теряется способность разрушаться [6, 7].

У беременных женщин с мутацией FV чаще обнаруживаются тромбы в плаценте, что с большей долей вероятности повышает риск ПЭ и другой акушерской патологии, антенатальной гибели плода [6, 7, 19].

Замена нуклеотидного основания гуанина на аденин в положении 20210 (G20210A) гена протромбина (FII) является причиной повышения уровня синтеза протромбина и риска развития тромбозов. Мутация гена протромбина FII в сочетании с мутацией гена FV встречается достаточно часто и достоверно увеличивает риск развития осложнений в период гестации [7, 19].

Основная функция проконвертина (FVII) — активация FX, который превращает протромбин в тромбин. Однонуклеотидная замена гуанина на аденин (G10976A) в кодирующем участке гена FVII приводит к замене аргинина на глутамин в позиции 353 (A353G). Следствием этого является снижение активности FVII и риска тромбообразования, таким образом выражается протективный эффект мутации гена FVII [5—7].

Важно отметить роль гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в патогенезе тромботических осложнений в рамках акушерской патологии — ПЭ, невынашивании беременности, дефектах нервной трубки у плода и др. ГГЦ может быть спровоцирована витаминно-минеральным дефицитом, особенно недостатком фолиевой кислоты и витаминов группы В, а также соматическими заболеваниями и генетическими аномалиями (мутация гена в ферментокодирующей системе цистатион-В-синтетазы — CBS и метилтетрагидрофолатредуктазы — MTHFR) [7].

MTHFR — фермент фолатного цикла, который «утилизирует» избыточное количество гомоцистеина, превращая его в метионин. Снижение активности MTHFR приводит к повышению уровня гомоцистеина в крови, повреждается эндотелий кровеносных сосудов, увеличивается риск образования тромбов и других патологических процессов. В норме при беременности концентрация гомоцистеина в крови женщины имеет более низкие титры. При беременности, протекающей на фоне ПЭ, уровень гомоцистеина повышается, при этом отмечена прямая зависимость между количественным значением гомоцистеина и степенью тяжести ПЭ. Сегодня известно более двух десятков мутаций гена *MTHFR*, который располагается на 1p36.3. Наиболее частый полиморфный вариант в гене *MTHFR* — это замена цитозина в позиции 677 на тимидин, что в свою очередь приводит к замене аминокислотного остатка аланина на валин в сайте связывания фолата. Другой полиморфизм MTHFR A1298C в экзоне 7 приводит к замене остатка гуанина на остаток аланина. В результате таких полиморфизмов происходит умеренное повышение уровня гомоцистеина в крови, что является фактором риска развития ПЭ и других акушерских осложнений во время беременности [7, 20—22].

Гены эндотелиальной дисфункции. Основным эндотелийзависимым вазодилатирующим фактором является эндотелиальный расслабляющий фактор — монооксид азота (NO), который оказывает влияние на сосудистый тонус и агрегацию тромбоцитов, стабилизацию реологических свойств крови, нейротрансмиссию, участвует в устранении метаболического синдрома, а также в ряде иммунных реакций.

Монооксид азота (NO) вырабатывается при участии фермента NO-синтазы (NOS) в эндотелиальных клетках сосудов в процессе окисления L-аргинина. Сегодня известны три изоформы NOS: NOS1 — нейрональная, NOS2 — макрофагальная и NOS3 — эндотелиальная. Аллельные варианты гена приводят к снижению уровня NOS, следствием чего является развитие гипертензивных состояний, которые в сочетании с неблагоприятными условиями внешней и внутренней среды организма ассоциированы с изменением сосудистого тонуса, что может привести к ПЭ, плацентарной недостаточности, задержке роста плода.

Достаточно изучен полиморфный вариант гена NOS3 — T894, который достоверно связан с ПЭ тяжелой степени [7, 23].

Генотипы NOS1 10/15 и NOS3 4a/4b, а также сочетание определенных генотипов по генам «эндотелиальной дисфункции» (NOS1 15/– + NOS3 4a/) также ассоциированы с развитием ПЭ [5, 7, 25, 26].

Гены сосудистой системы. Одним из важных симптомов ПЭ является повышенное артериальное давление во время беременности. За регуляцию артериального давления отвечают гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ген ангиотензиногена (*AGT*) располагается на длинном плече хромосомы 1 в локусе Ig42—q43. Только плазматический уровень ангиотензиногена отражает его истинный уровень экспрессии. На сегодняшний день известно более 30 аллельных вариантов этого гена.

Наиболее изученными являются M235T и T174, в работах многих авторов [7, 27] они ассоциированы с гипертензией в период беременности. Особенно повышен риск для носителей Т-аллеля, у них отмечается более высокий уровень ангиотензина I. Также молекулярный вариант T235, T174 M гена *AGT* ассоциирован с ПЭ.

Ангиотензинпревращающий фермент (ACE) — фермент, регулирующий артериальное давление, участвующий в обмене нейропептидов, в репродуктивных и иммунных процессах. В норме в период бе-

ременности содержание фермента в плазме крови постепенно увеличивается к III триместру. У женщин, у которых беременность протекала на фоне ПЭ, содержание ACE в плазме крови уже во II триместре оказалось значительно ниже нормы [7, 27]. В последнее время активно ведется научная работа по изучению полиморфных вариантов ACE.

Полиморфизм генов *AGT* и *ACE* не имеет достоверную связь с хронической артериальной гипертензией вне беременности, но в период гестации может вполне выступать как фактор риска в развитии ПЭ.

Система фибринолиза и уровень ее регуляции играют важную роль в работе сосудистой системы. Регулирование системы фибринолиза напрямую зависит от состояния эндотелия, важен баланс между тканевым активатором плазминогена (ген PLAT) и ингибитором 1-го типа (ген PAL1) [26]. У беременных с ПЭ, гомозиготных по аллелю I гена *PLAT*, отмечается более раннее появление отеков и наиболее высокая степень их выраженности, артериальная гипертензия, повышение коагуляционной активности крови, агрегация тромбоцитов, патологическая прибавка массы тела. Во многих работах показана положительная ассоциация PLAT I и ПЭ.

Сейчас активно обсуждается важность фермента PAL1, который является важным звеном в регуляции маточно-плацентарного кровотока. Повышенная экспрессия фермента PAL1 ведет к избыточному образованию и депонированию фибрина в маточных сосудах, снижению скорости маточно-плацентарного кровотока, а также нарушает инвазию трофобласта в ранний гестационный период. Сегодня описаны три полиморфизма PAL1, и все они достоверно ассоциированы с возникновением ПЭ и других осложнений беременности [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество исследований, проводимых в области взаимосвязи генетических полиморфизмов и ПЭ, утверждать, что ведущую роль играет один определенный генетический полиморфизм, не стоит, поскольку вероятнее всего, что только множественные комбинации полиморфных вариантов в сочетании со средовыми факторами приводят к развитию такого грозного осложнения беременности, как ПЭ. Безусловно, выявленные генетические маркеры позволяют сформировать группы риска по ПЭ и проводить лечебно-профилактические мероприятия.

В настоящее время не существует специфических генетических маркеров ПЭ. Поэтому можно предположить, что механизмы ПЭ могут быть обусловлены совершенно другими генетическими эффектами, а известные на сегодняшний день нам данные, которые современная наука выдвигает в качестве предикторов ПЭ, являются все лишь вариабельностью генофонда популяции. Необходимо продолжать поиск генетических маркеров и их комбинаций, ассоциированных с ПЭ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Irminger-Finger I, Jastrow N, Irion O. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40:10:1979-1983.
2. Антонина Н.Л., Михалевич С.И. Современные представления об этиологии и патогенезе гестоза. *Медицинские новости*. 2005;3:23-28.
3. Акуленко Л.В., Цахилова С.Г., Дзансолова А.В., и др. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензивной системы в этиологии и патогенезе преэклампсии. *Проблемы репродукции*. 2015;1:8-11.
4. Курочка М.П. *Патогенез, прогнозирование и доклиническая диагностика преэклампсии*: Дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону. 2014;245.
5. Фетисова И.Н., Панова И.А., Малышкина А.И., Рокотянская Е.А., и др. Генетические аспекты преэклампсии. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;6:15-20.
6. Цахилова С.Г., Сарахова Д.Х., Джонбобоева Г.Н., и др. Генетические аспекты развития гестоза на современном этапе (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2012;5:98-101.
7. Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Генетические аспекты гестоза. *Практическая медицина*. 2011;6(54):7-12.
8. Демин Г.С. Генетические аспекты предрасположенности к гестозу. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007;4:74-86.
9. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции. *Медицинская генетика*. 2005;4(8):386-390.
10. Хаитов Р.М. *Иммунология: учебник*. М.: Медицина. 2000;126-130.
11. Hylenius S, Andersen AM, Melbye M, et al. Association between HLA-G genotype and risk of pre-eclampsia: a case-control study using family triads. *Mol Hum Reprod*. 2004;10(4):237-246.
12. Wilton AN, Cooper DW. Pre-eclampsia and HLA-DR4. *Lancet*. 1990;336(8710):323.
13. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev*. 1999;79(1):1-71.
14. Latchman DS. Transcription factors: an overview. *Biochemia Cell Biology*. 1997;29(12):1305-1312.
15. Karin M. Too many transcription factors: positive and negative interactions. *New Biology*. 1990;2(2):126-131.
16. Lemons D, McGinnis W. Genomic evolution of Hox gene clusters. *Science*. 2006;313(5795):1918-1922.
17. Moens CB, Selleri L. Hox cofactors in vertebrate development. *Developmental biology*. 2006;291(2):193-206.

18. Benedetto C, Marozio L, Salton L, et al. Factor V Leiden and factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(12):1095-1113.
19. Faisel F, Romppanen EL, Hiltunen M, et al. Susceptibility to preeclampsia in Finnish women is associated with R485K polymorphism in the factor V gene, not with Leiden mutation. *Human Genetics*. 2004;12(3):187-191.
20. Frosst P, Blom H, Milos R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10:11-113.
21. Chikosi AB, Moodley J, Pegoraro RJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in black South African women with pre-eclampsia. *Obstet Gynaecol*. 1999;106(11):1219-1220.
22. Williams MA, Sanchez SE, Zhang C, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677 C—T polymorphism and plasma folate in relation to preeclampsia risk among Peruvian women. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;15(5):337-344.
23. Прокопенко В.М. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007;56(4):31-36.
24. Ворожищева А.Ю. *Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения*: Дис. ... канд. мед. наук. Томск. 2014;24.
25. Мозговая Е.В. Исследование генетической предрасположенности к гестозу: полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2003;2:25-34.
26. Спиридонова М.Г., Трифонова Е.А., Фадюшина С.В., и др. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложненным протеканием беременности. *Медицинская генетика*. 2007;4(3):38-42.
27. Павлова Т.В. *Риск развития гестоза у первородящих женщин и полиморфизм гена эндотелиальной (eNOS) NO-синтазы*. Тезисы докладов научно-практической конференции молодых ученых Приволжского федерального округа с международным участием «Молодые ученые в медицине». Казань. 2011;104-106.
28. Павлова Т.В. Анализ ассоциации полиморфизма генов сосудистой системы, эндотелиальной дисфункции, системы свертывания крови с развитием гестоза у первородящих женщин. *Вестник российского университета дружбы народов*. 2011;6:2939.