




DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-5

УДК 618.3:616.12-008.331.1:575.174.015.3

# Особенности генного контроля уровня артериального давления у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности

И.Н. Фетисова<sup>1,2</sup> , А.И. Малышкина<sup>1,2</sup> , И.А. Панова<sup>1</sup> ,  
Е.А. Рокотянская<sup>1</sup> , Н.С. Фетисов<sup>1</sup> , С.Ю. Ратникова<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова», ул. Победы, д. 20, г. Иваново, 153045, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия», Шереметевский просп., д. 8, г. Иваново, 153012, Российская Федерация

Автор для переписки: И.Н. Фетисова ([ivgenlab@gmail.com](mailto:ivgenlab@gmail.com))

## Резюме

**Актуальность:** Хроническая артериальная гипертензия и преэклампсия являются мультифакториальной патологией, в развитии которой участвуют многие группы генов в сочетании с негативным средовым влиянием. **Цель исследования:** Изучить молекулярно-генетические маркеры повышенного риска развития преэклампсии при беременности у пациенток с хронической артериальной гипертензией, позволяющие своевременно сформировать группу риска для профилактики возможных осложнений. Определение неблагоприятных генных полиморфизмов у пациенток с резистентностью к однокомпонентной антигипертензивной терапии обеспечит индивидуальный подход к выбору лечебной тактики. **Материалы и методы:** Проведено исследование полиморфизма генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени у 49 пациенток, беременность которых протекала на фоне хронической артериальной гипертензии, и 42 женщин с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией. **Результаты:** Показано, что у пациенток с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией в генотипе достоверно чаще, чем у женщин с хронической артериальной гипертензией без присоединения преэклампсии присутствуют варианты *AGT* 704C, *CYP11B2* C(-344)T, *GNB3* 825T/T как по отдельности, так и в совокупности. **Заключение:** Наличие в генотипе беременной указанных негативных полиморфизмов сочетается с резистентностью к однокомпонентной антигипертензивной терапии, что требует назначения комбинированной схемы лечения у данной категории пациенток для достижения целевого уровня артериального давления.

**Ключевые слова:** полиморфизм; ген; аллель; беременность; артериальная гипертензия; преэклампсия; антигипертензивная терапия

**Для цитирования:** Фетисова ИИ, Малышкина АИ, Панова ИА, и др. Особенности генного контроля уровня артериального давления у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(1):56-66. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-5

# Features of gene control of blood pressure in patients with hypertensive disorders during pregnancy

Irina N. Fetisova<sup>1,2</sup> , Anna I. Malyshkina<sup>1,2</sup> , Irina A. Panova<sup>1</sup> ,  
Elena A. Rokotyanskaya<sup>1</sup> , Nikolay S. Fetisov<sup>1</sup> , Svetlana Y. Ratnikova<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood,  
20 Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia

<sup>2</sup> Ivanovo State Medical Academy,

8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

Corresponding author: Irina N. Fetisova (ivgenlab@gmail.com)

## Abstract

**Background:** Chronic arterial hypertension and preeclampsia are multifactorial pathologies, in the development of which many groups of genes are involved in combination with negative environmental influence. **The aim of the study:** To study molecular genetic markers of an increased risk of developing hypertensive disorders during pregnancy will make it possible to timely form a risk group for early prevention of possible complications. **Materials and methods:** A study of the polymorphism of genes controlling vascular wall tone was performed using real-time polymerase chain reaction in 49 patients, who were pregnant against the background of chronic arterial hypertension, and 42 women with chronic arterial hypertension and preeclampsia. **Results:** *AGT* 704C, *CYP11B2* C(-344)T, *GNB3* 825T/T variants were shown in patients with chronic arterial hypertension and joined preeclampsia in the genotype significantly more often than in women with chronic arterial hypertension. **Conclusion:** The presence of these negative polymorphisms in the genotype of a pregnant woman is combined with resistance to a single-component antihypertensive therapy, which requires the appointment of a combined treatment regimen for this category of patients to achieve the target blood pressure level.

**Keywords:** polymorphism; gene; allele; pregnancy; arterial hypertensive; preeclampsia; antihypertensive therapy

**For citation:** Fetisova IN, Malyshkina AI, Panova IA, et al. Features of gene control of blood pressure in patients with hypertensive disorders during pregnancy. Research Results in Biomedicine. 2021;7(1):56-66. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-5

**Введение.** Контроль артериального давления в организме человека осуществляется совокупным действием генов многих систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой, катехоламиновой и др.) [1-7]. Характерное для каждого генотипа уникальное сочетание определенных аллельных вариантов по данным генам определяет наследственную составляющую в сложном механизме регуляции уровня артериального давления. Подобный тип наследования определяется как полигенный, при котором степень выраженности признака, а именно уровень артериального давления, зависит от суммарного эффекта действия разных аллельных вариантов (полиморфизмов) [8]. Под аллельным полиморфизмом подразумевают некоторые особенности в строении молекулы ДНК, как правило, единичные нуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism, SNP), которые не приводят к грубым изменениям белковой молекулы, но, тем не менее, могут определять изменение физико-химических свойств и функциональной активности белковой молекулы, что имеет негативный фенотипический эффект [9]. На сегодняшний день установлено, что при полигенном характере наследования предрасположенности к заболеванию вероятность его развития определяется не только качеством определенных полиморфизмов, но и их количеством в генотипе пациента. Степень риска возникновения мультифакториального заболевания определяется аддитивным действием неблагоприятных аллельных вариантов и условиями среды, в которых реализуется данный генотип [8, 9].

Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) и преэклампсия (ПЭ) являются патологией с наследственной предрасположенностью, развитие которой определяется сочетанным действием неблагоприятного генетического фона у женщины и негативным влиянием факторов внешней среды [2, 3, 9]. Можно предположить, что при определенном сочетании полиморфных вариантов генов в генотипе у индивидуума снижаются адаптивные возможно-

сти организма, который становится более уязвимым для действия агрессивных факторов внешней среды. В настоящее время ведется поиск генетических предикторов неэффективности антигипертензивной терапии у пациенток с ХАГ: в ряде работ отмечена высокая частота мутантных аллелей гена рецептора ангиотензина 1-го типа и гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у беременных с ХАГ, не достигших целевых уровней артериального давления (АД) [10]. Изучение особенностей генотипа женщины с ХАГ, а также в зависимости от достижения целевого уровня АД сделает возможным формирование группы риска присоединения ПЭ и обеспечит индивидуальный подход к назначению антигипертензивной терапии, что позволит своевременно скоординировать тактику лечебно-профилактических мероприятий в каждом конкретном случае.

**Цель исследования.** На основании изучения полиморфизма генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у беременных с ХАГ определить молекулярно-генетические предикторы ПЭ и факторы, определяющие резистентность к однокомпонентной антигипертензивной терапии.

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнялось на базе ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» МЗ РФ. Были обследованы 91 беременная женщина в сроке 20-36 недель. Согласно МКБ-Х и клиническими рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» от 2016 г. обследованные пациентки были подразделены на две группы: 1-ю группу составили 49 беременных с ХАГ (шифр по МКБ-Х – O10.0); 2-ю группу – 42 женщины с ХАГ и присоединившейся ПЭ (шифр по МКБ-Х – O11). Обе группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от достижения целевого уровня АД на фоне однокомпонентной или комбинированной антигипертензивной терапии. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени было

проведено тестирование генов, контролирующих тонус сосудистой стенки (*ADD1* G1378T (rs4961), *AGT* T704C (rs699), *AGT* C521T (rs4762), *AGTR1* A1166C (rs5186), *AGTR2* G1675A (rs1403543), *CYP11B2* C(-344)T (rs1799998), *GNB3* C825T (rs5443), *NOS3* T(-786)C (rs2070744), *NOS3* G894T (rs1799983)) с использованием набора «Кардиогенетика. Гипертония» («ДНК-технология», Россия). Все обследованные женщины были русскими по национальной принадлежности и проживали в Центральном регионе России (Ивановская, Костромская, Ярославская области). Статистический анализ проводили с помощью программы StatSoft STATISTICA 6.0. Для сравнения показателей использовали критерий  $\chi^2$ . Рассчитывали показатель отношения шансов (OR), приводя 95 % доверительный интервал (95 % CI).

**Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты исследования генных и генотипических частот в генах, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности представлены в таблице.

Установлено, что у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно чаще, чем у женщин с ХАГ в генотипе присутствуют негативные полиморфизмы в генах ангиотензиногена *AGT* 704C, альдостеронсинтазы *CYP11B2*, гуанинсвязывающего белка в гомозиготном состоянии *GNB3* 825T/T как по отдельности, так и в сочетании.

Как известно, одной из важнейших систем, участвующих в регуляции уровня АД в организме, является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Активация компонентов данной системы определяет подъем АД за счет увеличения объема циркулирующей крови и сосудосуживающего эффекта. Основными компонентами данной системы являются: ангиотензиноген, ренин, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), ангиотензин II и рецепторы двух типов для ангиотензина II. Ангиотензиноген под действием ренина и АПФ преобразуется в ангиотензин II, взаимодействие которого с рецепторами 1-ого типа приводит к сужению

сосудов и подъему АД [9, 11-13], взаимодействие ангиотензина II с рецепторами 2-ого типа, напротив, дает сосудорасширяющий эффект [14]. Все компоненты РААС находятся под генным контролем, следовательно, присутствие в генотипе соответствующих полиморфизмов влияет на работу данной системы.

Согласно полученным результатам у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ в генотипе достоверно чаще, чем у женщин с ХАГ присутствует полиморфный вариант 704C в гене ангиотензиногена (соответственно в 60,5 и 42,9 %,  $p=0,03$ ,  $OR=2,03$  (1,13-3,69)). Данный полиморфизм определяет повышенную экспрессию гена *AGT*, что способствует усиленной продукции ангиотензиногена и развитию гипертензивного эффекта. Наши результаты согласуются с данными литературы, согласно которым частота встречаемости аллеля *AGT* 704C в европейской популяции составляет 41,0% [15]. В литературе есть указания о повышенной частоте встречаемости негативных полиморфизмов в гене ангиотензиногена у лиц с ХАГ и ПЭ [2, 5, 6, 16-19]. Так, исследования, проведенные в Северо-Западном регионе Российской Федерации, позволили отнести данный вариант к факторам риска развития и ХАГ, и ПЭ [1]. Следует отметить, что в основе развития ХАГ и ПЭ лежат единые генные сети и сходные патогенетические механизмы, поэтому присутствие в генотипах пациенток обеих групп единых негативных полиморфизмов вполне объяснимо. Однако присоединение ПЭ на фоне ХАГ отражает некоторый слом адаптивных механизмов в организме женщины, то есть более негативный фенотип, чем у женщин, беременность которых протекает на фоне ХАГ, но не осложняется развитием ПЭ. Можно предполагать, что за формированием такого тяжелого фенотипического проявления как ХАГ с присоединившейся ПЭ стоит накопление в генотипе пациентки большего количества негативных полиморфизмов в большем проценте случаев. То есть, большая отягощенность генотипа способствует более тяжелому клиническому проявлению патологии.

Таблица (начало)

Генные и генотипические частоты в генах, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Beginning of Table

Gene and genotypic frequencies in genes that control tonus tension of the vessel wall in pregnant women with hypertensive disorders

Аллель/ генотип	Контроль			ХАГ			P <sup>1</sup>	ПЭ			P <sup>2</sup>	ХАГ+ПЭ			P <sup>3</sup>
	n	N	%	n	N	%		n	N	%		n	N	%	
ADD11378G	78	94	83,0	83	98	84,7	0,845	158	190	83,2	1	73	86	84,9	0,84
ADD11378T	16	94	17,0	15	98	15,3	0,845	32	190	16,8	1	13	86	15,1	0,84
ADD11378G/G	35	47	74,5	34	49	69,4	0,653	68	95	71,6	0,842	30	43	69,8	0,645
ADD11378G/T	8	47	17,0	15	49	30,6	0,153	22	95	23,2	0,514	13	43	30,2	0,212
ADD11378T/T	4	47	8,5	0	49	0,0	0,054	5	95	5,3	0,479	0	43	0,0	0,118
AGT704T	53	108	49,1	56	98	57,1	0,266	93	190	48,9	1	34	86	39,5	0,194
AGT704C	55	108	50,9	42	98	42,9	0,266	97	190	51,1	1	52	86	60,5	0,194
AGT704T/T	13	54	24,1	15	49	30,6	0,51	21	95	22,1	0,84	6	43	14,0	0,304
AGT704C/T	27	54	50,0	26	49	53,1	0,844	51	95	53,7	0,734	22	43	51,2	1
AGT704 C/C	14	54	25,9	8	49	16,3	0,336	23	95	24,2	0,845	15	43	34,9	0,378
AGT521C	96	110	87,3	88	98	89,8	0,666	169	190	88,9	0,71	74	86	86,0	0,834
AGT521T	14	110	12,7	10	98	10,2	0,666	21	190	11,1	0,71	12	86	14,0	0,834
AGT521C/C	43	55	78,2	39	49	79,6	1	75	95	78,9	1	31	43	72,1	0,637
AGT521C/T	10	55	18,2	10	49	20,4	0,808	19	95	20,0	0,833	12	43	27,9	0,33
AGT521 T/T	2	55	3,6	0	49	0,0	0,497	1	95	1,1	0,555	0	43	0,0	0,502
AGTR1166A	60	78	76,9	28	34	82,4	0,621	46	58	79,3	0,836	17	20	85,0	0,551
AGTR1166C	18	78	23,1	6	34	17,6	0,621	12	58	20,7	0,836	3	20	15,0	0,551
AGTR1166A/A	22	39	56,4	11	17	64,7	0,768	17	29	58,6	1	7	10	70,0	0,496
AGTR1166A/C	16	39	41,0	6	17	35,3	0,772	12	29	41,4	1	3	10	30,0	0,72
AGTR1166C/C	1	39	2,6	0	17	0,0	1	0	29	0,0	1	0	10	0,0	1
AGTR21675G	39	74	52,7	20	32	62,5	0,399	27	50	54,0	1	18	26	69,2	0,171
AGTR21675A	35	74	47,3	12	32	37,5	0,399	23	50	46,0	1	8	26	30,8	0,171
AGTR21675G/G	16	37	43,2	6	16	37,5	0,768	9	25	36,0	0,608	7	13	53,8	0,537
AGTR21675 G/A	7	37	18,9	n	N	%	<b>0,043</b>	9	25	36,0	0,151	4	13	30,8	0,445
AGTR21675A/A	14	37	37,8	83	98	84,7	0,103	7	25	28,0	0,585	2	13	15,4	0,179
CYP11B2(-344) C	45	92	48,9	15	98	15,3	0,306	84	188	44,7	0,525	32	84	38,1	0,172
CYP11B2(-344) T	47	92	51,1	34	49	69,4	0,306	104	188	55,3	0,525	52	84	61,9	0,172
CYP11B2(-344) C/C	10	46	21,7	16	48	33,3	0,253	19	94	20,2	0,828	5	42	11,9	0,265
CYP11B2(-344) C/T	25	46	54,3	23	48	47,9	0,544	46	94	48,9	0,592	22	42	52,4	1
CYP11B2(-344) T/T	11	46	23,9	9	48	18,8	0,618	29	94	30,9	0,432	15	42	35,7	0,25
GNB3825C	76	102	74,5	75	98	76,5	0,746	130	190	68,4	0,286	58	84	69,0	0,417
GNB3825T	26	102	25,5	23	98	23,5	0,746	60	190	31,6	0,286	26	84	31,0	0,417
GNB3 825C/C	30	51	58,8	27	49	55,1	0,84	45	95	47,4	0,225	22	42	52,4	0,675
GNB3825C/T	16	51	31,4	21	49	42,9	0,301	40	95	42,1	0,217	14	42	33,3	1
GNB3825T/T	5	51	9,8	1	49	2,0	0,205	10	95	10,5	1	6	42	14,3	0,536
NOS3(-786)T	81	110	73,6	59	98	60,2	0,054	113	190	59,5	<b>0,017</b>	50	86	58,1	<b>0,032</b>
NOS3(-786)C	29	110	26,4	39	98	39,8	0,054	77	190	40,5	<b>0,017</b>	36	86	41,9	<b>0,032</b>
NOS3(-786)T/T	31	55	56,4	18	49	36,7	0,052	30	95	31,6	<b>0,003</b>	11	43	25,6	<b>0,004</b>
NOS3(-786)T/C	19	55	34,5	23	49	46,9	0,233	53	95	55,8	<b>0,017</b>	28	43	65,1	<b>0,004</b>
NOS3(-786)C/C	5	55	9,1	8	49	16,3	0,375	12	95	12,6	0,601	4	43	9,3	1

Таблица (окончание)

Генные и генотипические частоты в генах, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

End of Table

Gene and genotypic frequencies in genes that control tonus tension of the vessel wall in pregnant women with hypertensive disorders

Аллель/ генотип	Контроль			ХАГ			P <sup>1</sup>	ПЭ			P <sup>2</sup>	ХАГ+ПЭ			P <sup>3</sup>
	n	N	%	n	N	%		n	N	%		n	N	%	
NOS3894G	77	100	77,0	71	98	72,4	0,514	130	190	68,4	0,135	55	86	64,0	0,054
NOS3894T	23	100	23,0	27	98	27,6	0,514	60	190	31,6	0,135	31	86	36,0	0,054
NOS3894G/G	32	50	64,0	26	49	53,1	0,311	45	95	47,4	0,08	17	43	39,5	<b>0,023</b>
NOS3894G/T	13	50	26,0	19	49	38,8	0,202	40	95	42,1	0,07	21	43	48,8	<b>0,031</b>
NOS3894T/T	5	50	10,0	4	49	8,2	1	10	95	10,5	1	5	43	11,6	1

Примечание: ХАГ – хроническая артериальная гипертензия; ПЭ – преэклампсия; ХАГ+ПЭ – хроническая артериальная гипертензия и присоединившаяся преэклампсия; N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе; P<sup>1</sup> – коэффициент достоверности при сравнении группы с ХАГ и контроля; P<sup>2</sup> – коэффициент достоверности при сравнении группы с ПЭ и контроля; P<sup>3</sup> – коэффициент достоверности при сравнении группы с ХАГ и присоединившейся ПЭ и контроля

Note: CAH – chronic arterial hypertension; PE – preeclampsia; CAH + PE – chronic arterial hypertension and preeclampsia; N – total amount of observations in groups(alleles/genotypes); n – number of carriers of allele/genotype in group; P<sup>1</sup> – coefficient of confidence between CAH and control; P<sup>2</sup> – coefficient of confidence between PE and control; P<sup>3</sup> – coefficient of confidence between CAH+PE and control

В генотипе пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ также достоверно чаще, чем у женщин с ХАГ присутствует негативный аллель в гене альдостеронсинтазы – *CYP11B2* (-344)Т (соответственно в 61,9 и 42,7 %, p=0,02, OR=2,17 (1,19-3,97)). Альдостеронсинтаза участвует в синтезе альдостерона, принадлежит к суперсемейству цитохрома P450. Альдостерон способствует задержке натрия во внеклеточном пространстве, а вместе с ним и воды. Полиморфизм гена *CYP11B2* (-344)Т определяет усиление продукции фермента альдостеронсинтазы, а, следовательно, и альдостерона, что приводит к повышенной реабсорбции натрия в почечных канальцах и дает гипертензивный эффект [20]. Кроме того, гиперпродукция альдостерона способствует развитию эндотелиальной дисфункции вследствие усиления экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 [21]. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, согласно которым у лиц европеоидной расы аллель *CYP11B2* (-344)Т встречается с частотой 45,0% [20]. Сведения о причастности аллеля *CYP11B2* (-344)Т к развитию гипертен-

зивных осложнений беременности немногочисленны и рассматривают данный полиморфизм как фактор повышенного риска развития ПЭ только в сочетании с другими молекулярно-генетическими и медико-социальными предикторами осложненного течения беременности [22].

Выявлено, что у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно чаще, чем у женщин с ХАГ, в генотипе присутствует аллель *GNB3* 825Т в гомозиготном состоянии (соответственно в 14,3 и 2,0%, p=0,03, OR=7,8 (1,09-188,8)). Гуанин-связывающие белки (G-белки) экспрессируются во всех клетках организма и играют главную роль в передаче сигналов от множества рецепторов с поверхности клетки. Минорный аллель 825Т гена субъединицы бета-3 G-белка (*GNB3*) связан с образованием варианта белка, обладающего повышенной биологической активностью, приводящей к усиленной сигнальной трансдукции [23, 24].

Полиморфизм С825Т гена *GNB3* ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией [9], однако его связь с ПЭ остается предметом дискуссий [22, 24, 25]. В неко-

торых ранних работах показано, что вариант *GNB3* 825T является фактором риска развития ПЭ независимо от состава исследуемой популяции [24]. Вместе с тем имеются сведения об ассоциации данного полиморфизма с повышенным риском развития ПЭ только в совокупности с действием других негативных аллельных вариантов [25]. В настоящем исследовании была установлена ассоциация между повышенным риском развития ПЭ у пациентки с ХАГ именно с гомозиготным генотипом по указанному негативному аллелю. В группе женщин с ХАГ без ПЭ данный генотип был отмечен лишь в единичном случае, в то время как среди женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ шесть пациенток (14,3%) являлись гомозиготами по аллелю *GNB3* 825T.

Как было указано выше, в формировании наследственной предрасположенности к развитию мультифакториальной патологии, к разряду которой относится ХАГ и ПЭ, играет роль не только присутствие в генотипе определенных полиморфизмов, но и сочетанное накопление на генотип негативных аллельных вариантов. Нами были исследованы частоты встречаемости одновременного присутствия в генотипе неблагоприятных полиморфизмов у обследованных женщин. Установлено, что только в группе женщин с ХАГ, беременность которых осложнялась развитием ПЭ, в 14,6% случаев в генотипе определялась комбинация *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T и *GNB3* 825T/T при отсутствии таковой среди пациенток с ХАГ (соответственно в 14,6 и 0,0%,  $p=0,03$ ,  $OR=8,1$  (1,13-194,2)). Обращает на себя внимание распределение частот негативных полиморфизмов по указанным локусам у женщин с ХАГ без ПЭ. Для отдельно взятых полиморфных вариантов *AGT* 704C и *CYP11B2* (-344)T генные частоты у пациенток с ХАГ хотя и достоверно ниже, чем у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ, но демонстрируют высокие значения (соответственно 42,9 и 42,7%), что говорит о широком распространении в генофонде популяции в целом. Гомозиготный генотип по негативному аллелю *GNB3* 825T/T среди женщин с

ХАГ отмечен лишь в единичном случае, в то время как комбинация неблагоприятных полиморфизмов не определена ни в одном случае у пациенток с ХАГ.

Нами была проанализирована зависимость достижения целевого уровня АД при однокомпонентной или комбинированной антигипертензивной терапии от особенностей генотипа пациенток по выявленным негативным локусам.

У беременных женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ наиболее часто применялась комбинированная схема антигипертензивной терапии, что было связано с более высокими цифрами среднего АД при поступлении в стационар и затрудняло достижение целевого уровня АД при назначении одного лекарственного средства. Пациентки с ХАГ, напротив, достоверно чаще получали однокомпонентную терапию, однако при отсутствии достижения целевого уровня АД им требовалось назначение комбинированной терапии. Необходимость назначения нескольких антигипертензивных препаратов у женщин с ХАГ сочеталась с присутствием в генотипе женщин аллеля *AGT* 704C в 75,0% случаев против 35,7% при достижении целевого уровня АД на фоне монотерапии ( $p=0,02$ ,  $OR=5,2$  (1,17–28,49)). У пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ необходимость применения комбинированной терапии ассоциировалась с генотипом *GNB3* 825T/T в 30,8% случаев, что было достоверно чаще, чем при достижении целевого уровня АД при приеме одного антигипертензивного средства (3,6%,  $p=0,04$ ,  $OR=1,4$  (1,12–1,87)). Сочетанное присутствие в генотипе *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T и *GNB3* 825T/T было отмечено у 14,6% пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ, не достигших уровня целевого АД на фоне монотерапии, что потребовало включения в комбинированную схему лечения гипертензивного синдрома препаратов второй линии.

**Заключение.** Таким образом, генные варианты *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T и *GNB3* 825T/T, как по отдельности, так и при их сочетании, являются молекулярно-генетическими предикторами повышенно-

го риска присоединения ПЭ у беременных женщин с ХАГ; их определение позволит выделить группу высокого риска развития ПЭ у пациенток с ХАГ и своевременно начать профилактические мероприятия. Наличие в генотипе беременных с ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ, неблагоприятных полиморфизмов *AGT* 704C и *GNB3* 825T/T сочетается с резистентностью к однокомпонентной антигипертензивной терапии, их выявление может обеспечить персонализированный подход к выбору схемы антигипертензивной терапии у данной категории пациенток.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Радьков ОВ. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза, клиники, профилактики и лечения артериальной гипертонии у беременных [диссертация]. Москва: ГБУЗ МО МОНИИАГ; 2012.
2. Фетисова ИИ, Панова ИА, Малышкина АИ, и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности. Таврический медико-биологический вестник. 2017;20(2):160-165.
3. Фетисов НС, Панова ИА, Зинченко РА, и др. Наследственные факторы риска гипертензивных расстройств при беременности. В: Гемостаз и репродукция. Материалы Всероссийской конференции с международным участием; 27-29 марта 2017 г. Санкт-Петербург; 2017:42-43.
4. Reshetnikov E, Ponomarenko I, Golovchenko O, et al. The VNTR Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene and Blood Pressure in Women at the End of Pregnancy. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2019;58(3):390-395. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.035>
5. Zotova TY, Lapaev NN, Azova MM, et al. Distribution of Polymorphisms of the Renin-Angiotensin System Genes (*ACE*, *AGT*, and *AGTR1*), *ITGB3*, and *FTO* in Pregnant Patients with Hypertensive Disorders. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019;167(1):74-78. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04464-6>
6. Li C, Peng W, Zhang H, et al. Association of Angiotensin Receptor 2 Gene Polymorphisms With Pregnancy Induced Hypertension Risk. Hypertension in Pregnancy. 2018;37(2):87-92. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641955.2018.1460666>
7. Xie X, Shi X, Xun X, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Single Nucleotide Polymorphisms and the Risk of Hypertension: A Meta-Analysis Involving 63,258 Subjects. Clinical and Experimental Hypertension. 2017;39(2):175-182. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1235177>
8. Бочков НИ. Медицинская генетика. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
9. Баранов ВС. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л; 2009.
10. Чулков ВС, Вереина НК, Сеницын СП, и др. Оценка взаимосвязи достижения целевого артериального давления с осложнениями и исходами беременности при артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):23-27. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-23-27>
11. Колесникова ЛИ, Долгих ВВ, Астахова ТА, и др. Полиморфизм гена рецептора I-го типа к ангиотензину II у детей с симптоматической артериальной гипертензией. Acta Biomedica Scientifica. 2014;(2):32-35.
12. Решетников ЕА, Акулова ЛЮ, Батлуцкая ИВ. Молекулярно-генетические механизмы функционирования сердечно-сосудистой системы и роль ренин-ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно-сосудистых реакций в организме. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013;22(11):179-184.
13. Jiang X, Sheng H, Li J, et al. Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension: a community-based study. Journal of Human Hypertension.



- 2009;23:176-181. DOI: <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.123>
14. Gabriel F, Moreira A, Henriques-Coelho T. Cardiovascular effects of the angiotensin type 2 receptor. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2014;33(7):439-449. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2014.02.011>
15. Bloem LJ, Manatunga AK, Tewksbury DA, et al. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;95:948-953. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI117803>
16. Лоскутова ТА, Воронин КВ, Турчин ВН. Прогноз осложнений гестации у беременных с преэклампсией. *Медицинский журнал*. 2014;1:81-84.
17. Павлова ТВ. Клиническое значение генетически опосредованного риска развития гестоза у первобеременных женщин [диссертация]. Казань: Казанская государственная медицинская академия; 2012.
18. Lin R, Lei Y, Yuan Z, et al. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms and susceptibility of pre-eclampsia: a meta-analysis. *Annals of Human Genetics*. 2012;76(5):377-386. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2012.00722.x>
19. Zafarmand MH, Nijdam ME, Franx A, et al. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and development of preeclampsia/eclampsia: a meta-analysis and meta-regression of observational studies. *Journal of Hypertension*. 2008;26(9):1726-1734. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283009ca5>
20. Casiglia E, Tikhonoff V, Mazza A, et al. C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and blood pressure in the elderly: a population-based study. *Journal of Hypertension*. 2005;23(11):1991-1996. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000183119.92455.a7>
21. Paillard F, Chansel D, Brand E, et al. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Hypertension*. 1999;34(3):423-429. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.34.3.423>
22. Радьков ОВ, Заварин ВВ, Калинин МН. Анализ ассоциации полиморфизма вазоактивных генов с преэклампсией. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2011;81(5):109-112.
23. Jansen MW, Bertina RM, Vos HL, et al. C825T polymorphism in the human G protein beta 3 subunit gene and preeclampsia: a case control study. *Hypertension in Pregnancy*. 2004;23(2):211-218. DOI: <https://doi.org/10.1081/PRG-120028482>
24. Tang X, Guruju M, Rajendran GP, et al. Role of C825T polymorphism of GNbeta3 gene in preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2006;25(2):93-101. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641950600745418>
25. Заварин ВВ, Калинин МН, Радьков ОВ. Роль межгенных взаимодействий вазоактивных генов в формировании предрасположенности к преэклампсии. *Фундаментальные исследования*. 2011;11-1:36-38.

### References

1. Radkov OV. Molecular and genetic aspects of pathogenesis, clinic, prevention and treatment of arterial hypertension in pregnant women [dissertation]. Moscow: Moscow regional research Institute of obstetrics and gynecology; 2012. Russian.
2. Fetisova IN, Panova IA, Malyshkina AI, et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in women with hypertensive disorders in pregnancy. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2017;20(2):160-165. Russian.
3. Fetisov NS, Panova IA, Zinchenko RA, et al. Hereditary risk factors for hypertension disorders during pregnancy. In: Hemostasis and reproduction. Proceedings of the all-Russian conference with international participation; 2017 March 27-29. Saint Petersburg; 2017:42-43. Russian.
4. Reshetnikov E, Ponomarenko I, Golovchenko O, et al. The VNTR Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene and Blood Pressure in Women at the End of Pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;58(3):390-395. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.035>
5. Zotova TY, Lapaev NN, Azova MM, et al. Distribution of Polymorphisms of the Renin-Angiotensin System Genes (ACE, AGT, and AGTR1), ITGB3, and FTO in Pregnant Patients with Hypertensive Disorders. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(1):74-78. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04464-6>
6. Li C, Peng W, Zhang H, et al. Association of Angiotensin Receptor 2 Gene Polymorphisms With Pregnancy Induced Hypertension Risk. *Hypertension in Pregnancy*. 2018;37(2):87-92. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641955.2018.1460666>

7. Xie X, Shi X, Xun X, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Single Nucleotide Polymorphisms and the Risk of Hypertension: A Meta-Analysis Involving 63,258 Subjects. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(2):175-182. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1235177>
  8. Bochkov NP. *Medical genetics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. Russian.
  9. Baranov VS. *The genetic passport is the basis of individual and predictive medicine*. Saint-Petersburg (Russia): Izdatel'stvo N-L; 2009. Russian.
  10. Chulkov VS, Vereina NK, Sinitsyn SP, et al. Evaluation of an interrelation of target blood pressure achievement and complications and outcomes of pregnancy in arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):23-27. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-23-27>
  11. Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Astakhova TA, et al. Polymorphism of angiotensin II alfa-gene of the 1<sup>st</sup> type in children with secondary hypertension. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;(2):32-35. Russian.
  12. Reshetnikov EA, Akulova LJ, Batluckaja IV. Molecular genetic mechanisms of the functioning of the cardiovascular system and role of the renin-angiotensin system in providing cardiovascular reactions in the body. *Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacia*. 2013;22(11):179-184. Russian.
  13. Jiang X, Sheng H, Li J, et al. Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension: a community-based study. *Journal of Human Hypertension*. 2009;23:176-181. DOI: <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.123>
  14. Gabriel F, Moreira A, Henriques-Coelho T. Cardiovascular effects of the angiotensin type 2 receptor. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2014;33(7):439-449. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2014.02.011>
  15. Bloem LJ, Manatunga AK, Tewksbury DA, et al. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;95:948-953. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI117803>
  16. Loskutova TA, Voronin KV, Turchin VN. Prediction of gestational complications in pregnant women with preeclampsia. *Medicinskij zhurnal*. 2014;1:81-84. Russian.
  17. Pavlova TV. *Clinical value of the genetically mediated risk of gestosis in pre-pregnant women [dissertation]*. Kazan: Kazan State Medical Academy; 2012. Russian.
  18. Lin R, Lei Y, Yuan Z, et al. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms and susceptibility of pre-eclampsia: a meta-analysis. *Annals of Human Genetics*. 2012;76(5):377-386. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2012.00722.x>
  19. Zafarmand MH, Nijdam ME, Franx A, et al. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and development of preeclampsia/eclampsia: a meta-analysis and meta-regression of observational studies. *Journal of Hypertension*. 2008;26(9):1726-1734. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283009ca5>
  20. Casiglia E, Tikhonoff V, Mazza A, et al. C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and blood pressure in the elderly: a population-based study. *Journal of Hypertension*. 2005;23(11):1991-1996. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000183119.92455.a7>
  21. Paillard F, Chansel D, Brand E, et al. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Hypertension*. 1999;34(3):423-429. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.34.3.423>
  22. Rad'kov OV, Zavarin VV, Kalinkin MN. Analysis of Association of vasoactive gene polymorphism with preeclampsia. *Byulleten VSNC SO RAMN*. 2011;81(5):109-112. Russian.
  23. Jansen MW, Bertina RM, Vos HL, et al. C825T polymorphism in the human G protein beta 3 subunit gene and preeclampsia: a case control study. *Hypertension in Pregnancy*. 2004;23(2):211-218. DOI: <https://doi.org/10.1081/PRG-120028482>
  24. Tang X, Guruju M, Rajendran GP, et al. Role of C825T polymorphism of GNbeta3 gene in preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2006;25(2):93-101. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641950600745418>
  25. Zavarin VV, Kalinkin MN, Rad'kov OV. The role of intergenic interactions of vasoactive genes in the formation of predisposition to preeclampsia. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011;11(1):36-38. Russian.
- Статья поступила в редакцию 27 мая 2020 г.  
Поступила после доработки 10 ноября 2020 г.  
Принята к печати 21 декабря 2020 г.

Received 27 May 2020

Revised 10 November 2020

Accepted 21 December 2020

### Информация об авторах

**Ирина Николаевна Фетисова**, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова», профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия», г. Иваново, Российская Федерация, E-mail: ivgenlab@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5769-1645.

**Анна Ивановна Малышкина**, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова», заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия», г. Иваново, Российская Федерация, E-mail: anna\_im@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1145-0563.

**Ирина Александровна Панова**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделом акушерства и гинекологии, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова», г. Иваново, Российская Федерация, E-mail: ia\_panova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0828-6547.

**Елена Аркадьевна Рокотянская**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова», г. Иваново, Российская Федерация, E-mail: ivgenlab@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4660-7249.

**Николай Сергеевич Фетисов**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова», г. Иваново, Российская Федерация, E-mail: ivgenlab@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6455-477X.

**Светлана Юрьевна Ратникова**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова», г. Иваново, Российская Федерация, E-mail: ivgenlab@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2398-7835.

### Information about the authors

**Irina N. Fetisova**, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia, E-mail: ivgenlab@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5769-1645.

**Anna I. Malyshkina**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Director of the Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia, E-mail: anna\_im@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1145-0563.

**Irina A. Panova**, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia, E-mail: ia\_panova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0828-6547.

**Elena A. Rokotyanskaya**, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Resuscitation, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia, E-mail: ivgenlab@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4660-7249.

**Nikolay S. Fetisov**, Cand. Sci. (Medicine), Junior Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia, E-mail: ivgenlab@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6455-477X.

**Svetlana Y. Ratnikova**, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia, E-mail: ivgenlab@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2398-7835.