

УДК 575.174.015.3:599.9

## АНАЛИЗ РОЛИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

<sup>1</sup>Трифонова Е.А., <sup>2</sup>Габидулина Т.В., <sup>2</sup>Агаркова Т.А., <sup>3</sup>Сереброва В.Н.,  
<sup>3</sup>Бутко Ю.К., <sup>4</sup>Ворожищева А.Ю., <sup>3</sup>Юрьев С.Ю., <sup>3</sup>Девятьярова Л.А.,  
<sup>1</sup>Минайчева Л.И., <sup>1</sup>Степанов В.А.

<sup>1</sup>Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт медицинской генетики СО РАМН, Томск;

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИАГП» СО РАМН;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск;

<sup>4</sup>МЛПУ «Городская клиническая больница №1», Новокузнецк

Значительные изменения в системе гемостаза во время беременности предопределили повышенный интерес к изучению генов данной системы. В настоящей работе проведен анализ роли молекулярно-генетических факторов наследственной тромбофилии в развитии гестоза различной степени тяжести и невынашивания беременности у 520 русских женщин из г. Томска. Установлена значимость аллельных вариантов С677Т и А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), мутации G1691A гена пятого фактора свертывающей системы крови (*FV*) и полиморфизма – 675 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*) в структуре наследственной предрасположенности к развитию гестоза и невынашиванию беременности у русских. Показаны особенности генетической компоненты подверженности в зависимости от различных клинических форм осложненного течения беременности.

**Ключевые слова:** гестоз, невынашивание беременности, генотип, наследственная тромбофилия

## ANALYSIS OF THE ROLE OF HEREDITARY THROMBOPHILIA IN DEVELOPING SEVERE GESTATION COURSE

<sup>1</sup>Trifonova E.A., <sup>2</sup>Gabidulina T.V., <sup>2</sup>Agarkova T.A., <sup>3</sup>Serebrova V.N., <sup>3</sup>Butko Y.K.,  
<sup>4</sup>Vorozhisheva A.Y., <sup>3</sup>Yuriev S.Y., <sup>3</sup>Devyatiarova L.A., <sup>1</sup>Minaycheva L.I., <sup>1</sup>Stepanov V.A.

<sup>1</sup>Establishment of Russian Academy of Medical Science Research Institute of Medical Genetics, Tomsk;

<sup>2</sup>Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Tomsk;

<sup>3</sup>Siberian State Medical University, Tomsk;

<sup>4</sup>The Town Clinical Hospital № 1, Novokuznetsk

Considerable changing of hemostatic system during the pregnancy predetermined increasing interest to study genes of this system. Analysis of the role of the molecular-genetic factors of hereditary thrombophilia in developing different forms of gestosis in 520 russian women has performed. Significance of the allele variation C677T and A1298C methylentetra-hydrofolat reductase gene, mutation of V blood coagulation factor (FV) gene and polymorphism in the PA11 gene in the structure of predisposition to gestosis and noncarrying of pregnancy in russian women was established. Peculiarities of genetic liability component in accordance to different forms of severe gestation course were shown.

**Keywords:** gestosis, noncarrying of pregnancy, genotype, hereditary thrombophilia

Осложнения беременности, согласно докладу Исследовательской группы ВОЗ, являются одной из важнейших проблем здравоохранения и нередко непосредственной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Полученные к настоящему времени данные о молекулярных механизмах развития данной патологии позволяют рассматривать ее как многофакторное состояние, развитие которого определяется взаимодействием определенных наследственных и средовых факторов. Многочисленные исследования, посвященные этой проблеме, показали, что в основе многих видов акушерской патологии лежит развитие генерализованной микроангиопатии и тромбофилии, связанных с аутоиммунными нарушениями, дефек-

тами ангиогенеза и инвазии трофобласта, гипергомоцистеинемией и наследственной патологией гемостаза [1, 9].

Среди заболеваний с выраженным генетическим компонентом, развивающихся в ходе беременности, важнейшее место занимают преэклампсия (гестоз), являющаяся одной из основных причин перинатальной смертности и развития полиорганной недостаточности в акушерстве, и невынашивание беременности, встречающееся, по данным ВОЗ, в 15–20% исходов всех беременностей. Для России проблема гестоза до сих пор актуальна, поскольку отмечается постоянный рост частоты данной патологии (11–16% беременных), занимающей 3-е место среди причин материнской смертности [5]. Частота самопроизвольных выки-

дышей в России составляет около 20% всех желанных беременностей, достигая показателя 40–50% в I триместре [3] и, несмотря на прогресс медико-биологических исследований, остается стабильной, в первую очередь, вследствие многофакторности данной проблемы. Таким образом, прогнозирование развития, ранняя диагностика и профилактика вышеуказанных осложнений гестации имеют важное медико-социальное значение.

В последнее десятилетие пристальное внимание ученых и клиницистов обращено к проблеме наследственной тромбофилии как компоненту цепи патологических процессов, ведущих к осложненному течению беременности. По данным ряда авторов роль тромбофилии в структуре причин патологии беременности составляет от 40 до 80% [6]. Столь высокая частота выявления тромбофилии позволяет рассматривать ее в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора развития осложнений беременности. Среди множества наследственных маркеров тромбофилии, открытых на сегодняшний день, важная роль в структуре ранних репродуктивных потерь и акушерских осложнений показана для мутаций в генах фактора 5 (*FV*, 1691G > A, rs6025) и протромбина (*FII*, 20210G > A, rs1799963), однонуклеотидного полиморфизма (SNP) –455G > A (rs1800790) гена фибриногена (*FGB*), маркера 1565T > C (rs5918) гена гликопротеина 3а (*GP3A*), аллельного варианта –675 5G > 4G (rs1799899) гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (*PAI-1*) и полиморфизма С677Т (rs1801133) гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). Однако необходимо отметить, что результаты исследований, посвященных этой проблеме, зачастую противоречивы, что, возможно, обусловлено этнической неоднородностью и/или клинической гетерогенностью обследуемых групп больных, малочисленностью выборок, некорректным подбором контрольной группы, а также этнической специфичностью наследственной предрасположенности к заболеванию. В связи с этим, выявление особенности структуры наследственной предрасположенности в зависимости от различных клинических форм осложненного течения беременности представляет собой научный и практический интерес.

#### Материалы и методы исследования

В рамках данной работы обследованы 360 русских женщин с осложненным течением беременности (157 пациенток с гестозом и 203 женщины с невынашиванием беременности). Группа пациенток с гестозом была неоднородной как по степени тяжести

гестоза, так и по наличию ранее предшествовавших и сопутствующих фоновых заболеваний. Диагноз гестоза был установлен на основании ведущих клинических симптомов различной степени выраженности – наличие протеинурии, отеков, гипертензии (повышение систолического давления от 135 мм рт. ст. и выше, диастолического давления от 85 мм рт. ст. и выше). Степень тяжести гестоза оценивалась по балльной системе по классификации Г.М. Савельевой (до 7 баллов – легкая степень тяжести; 8–11 баллов – средняя; 12 баллов и более – тяжелая). Более половины пациенток (64% – 130 человек) из группы с невынашиванием беременности имели в анамнезе от 2 и до 5 случаев потери беременности в I и/или во II триместрах и были выделены в подгруппу с привычным невынашиванием беременности (ПНБ), 73 женщины с одним случаем потери беременности в анамнезе составили подгруппу с самопроизвольными абортами (СА). Контрольную группу (150 человек) составили недавно родившие женщины с физиологически протекавшей беременностью. Критериями отбора беременных женщин в данную группу являлось отсутствие в анамнезе тромбозов, хронических и инфекционных заболеваний, акушерских патологий. Все обследованные группы беременных были сопоставимы по возрасту, паритету родов и акушерскому анамнезу. Образцы крови обследуемых были собраны на базе Родильного дома № 4 и Центра перинатального здоровья, г. Томск.

У обследованных индивидуумов была выделена ДНК, проамплифицированы интересующие полиморфные локусы (методом ПЦР) с последующим рестрикционным анализом с помощью специфических эндонуклеаз. Продукты амплификации и рестрикции анализировали с помощью электрофореза в 3%-м агарозном геле, окрашивая бромистым этидием. Условия генотипирования описаны ранее [10]. Были изучены частоты следующих маркеров наследственной тромбофилии (табл. 1): аллельные варианты С677Т и А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), маркер G20210А гена протромбина (*FII*), полиморфизм G1691А гена пятого фактора свертывающей системы крови (*FV*), аллельный вариант –675 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета статистических программ «Statistica 7.0». Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий Колмогорова–Смирнова. При проведении попарного сравнения частот аллелей и генотипов между анализируемыми группами использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера. В исследуемых группах для SNPs вычисляли отношение шансов (OR) и доверительные интервалы (CI) для отношения шансов (95% CI). Соответствие распределения частот аллелей и генотипов равновесию Харди–Вайнберга проверяли по критерию  $\chi^2$ . Различия двух сравниваемых величин считали статистически значимыми при достижении  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

По всем исследованным локусам частоты аллелей и генотипов находились в диапазоне мировых (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика исследованных полиморфизмов генов-кандидатов

Ген и его локализация на хромосоме	SNPs	Локализация в гене (по данным базы NSBI)	dbSNP allele	Предковый аллель	Тип мутации
MTHFR 1p36.3	C677T rs1801133	5 экзон	C/T	C	Несинонимичная замена (222 Val/Ala)
	A1298C rs1801131	8 экзон	A/C	A	Несинонимичная замена (429 Ala/Glu)
FV(Leiden) 1q23	G1691A rs6025	10 экзон	G/A	G	Несинонимичная замена (506 Arg/Glu)
PAI-1 7q21.3-q22	4G/5G rs1799889	3'-UTR	4G/5G	5G	Del/Ins в 675 п.о.
FII 11p11.2	G20210A rs1799963	3'-UTR	G/A	G	

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов в исследованных группах

Исследуемые полиморфизмы, гены	Генотипы и аллели	Частоты генотипов и аллелей исследованных полиморфизмов, %			Уровень значимости ( $p^*$ )	Уровень значимости ( $p^{**}$ )
		Контрольная группа, $N = 160$	Гестоз, $N = 157$	НБ, $N = 226$		
4G/5G PAI-I	4G/4G	29	48	40	0.004	0.12
	4G/5G	47	36	40		
	5G/5G	24	16	20		
	4G	53	66	60		
	$p^{***}$	0.61	0.08	0.10		
C677T MTHFR	CC	62	49	51	0.001	0.03
	CT	35	37	40		
	TT	3	14	9		
	T	20	32	29		
	$p^{***}$	0.51	0.18	0.95		
A1298C MTHFR	AA	48	47	48	0.03	0.09
	AC	42	32	42		
	CC	10	21	10		
	C	31	37	31		
	$p^{***}$	0.82	0.01	0.82		
G1691A <i>FVL</i>	AA	0	0	0	0.25	0.29
	AG	3	5	5		
	GG	97	95	95		
	A	1	3	2		
	$p^{***}$	0.99	0.99	0.99		
G20210A <i>FII</i>	AA	0	0	0	0.87	0.66
	AG	2	1	4		
	GG	98	99	96		
	A	1	1	2		
	$p^{***}$	0.99	0.99	0.99		

Примечание:  $N$  – количество индивидов в группе.  $p$  – уровень значимости, полученный при сравнении частот аллелей или генотипов между контрольной группой и группой больных гестозом ( $p^*$ ) или невынашиванием беременности ( $p^{**}$ ) критерием  $\chi^2$  с поправкой Йейтса или точным критерием Фишера.  $p^{***}$  – уровень значимости получен при анализе на соответствие распределению Харди-Вайнберга. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

Распределение частот генотипов во всех выборках соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, за исключением группы пациенток с гестозом, в которой были обнаружены отклонения от данного распределения для маркера A1298C гена *MTHFR*. По всей видимости, это связано с тем, что группу больных нельзя рассматривать как случайные популяционные выборки, фактически в них включены индивиды, изначально предрасположенные к развитию гестационных осложнений. Другой возможной причиной отклонения от равновесия Харди-Вайнберга в данном случае является селективная значимость этого SNP или его сцепление с другим функционально значимым полиморфизмом гена *MTHFR*.

При анализе распределения частот аллелей и генотипов изученных полиморфизмов было выявлено статистически значимое повышение частоты генотипа 677TT гена *MTHFR* в группе женщин с гестозом (14%) по сравнению с контрольной группой – 3% (OR = 5,13; CI:1,87–14,07). Частота аллеля 677T гена *MTHFR* также превалировала у беременных с гестозом по сравнению контрольной группой (OR = 1,87; CI:1,29–2,71). Второй изученный маркер гена *MTHFR* – A1298C также показал статистически значимую ассоциацию с гестозом (при сравнении частот генотипов  $\chi^2 = 7,14, p = 0,03$ ): генотип 1298CC в группе больных гестозом встречался в 2 раза чаще (21%), чем в контрольной группе (10%). Кроме того, в настоящем исследовании была показана ассоциация полиморфного варианта –675 4G/5G гена *PAI-1* с развитием гестоза. В группе пациенток с гестозом генотип 4G/4G и ал-

лель 4G встречался статистически значимо чаще, чем в выборке женщин с физиологическим течением беременности (для генотипа 4G/4G OR = 2,21, CI 1,37–3,55; для аллеля 4G OR = 1,71, CI 1,23–2,38).

В настоящем исследовании также были выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов между подгруппами больных гестозом с различной степенью тяжести и контрольной выборкой (табл. 3). Несмотря на то, что полиморфизм C677T гена *MTHFR* ассоциирован с обеими клиническими формами гестоза (для генотипа TT OR = 6,84, CI 2,30–20,03 – для гестоза легкой степени тяжести и OR = 6,56, CI 2,24–19,20 – для подгруппы со среднетяжелым и тяжелым гестозом), второй изученный маркер этого гена – A1298C показал ассоциацию только с развитием тяжелого и среднетяжелого гестоза (для генотипа CC OR = 2,92, CI 1,36–6,27). С данной клинической формой гестоза также ассоциированы аллели 4G гена *PAI-1* (OR = 0,51, CI 1,03–2,24) и 1691A гена *FV* (OR = 3,16, CI 0,91–10,94). Наряду с этим, распределение частот генотипов и аллелей по локусу 1691A гена *FV* статистически значимо не отличалось между подгруппой с легкой формой гестоза и контрольной выборкой. Необходимо также отметить, что более высокая частота аллеля 4G (OR = 1,98, CI 1,29–3,05) и генотипа 4G/4G (OR = 2,71, CI 1,50–4,90) гена *PAI-1* отмечалась в подгруппе женщин с легкой формой гестоза по сравнению с этими показателями в подгруппе с тяжелым и среднетяжелым гестозом и в контрольной выборке (табл. 3).

Таблица 3

Распределение частот аллелей и генотипов в подгруппах с гестозом различной степени тяжести

Исследуемые полиморфизмы, гены	Генотипы и аллели	Частоты генотипов и аллелей исследованных полиморфизмов, %			Уровень значимости ( $p^*$ )	Уровень значимости ( $p^{**}$ )
		Контрольная группа, N = 160	Гестоз легкой степени тяжести, N = 66	Тяжелый и среднетяжелый гестоз, N = 91		
1	2	3	4	5	6	7
4G/5G PAI-I	4G/4G	29	53	43	0,003	0,11
	4G/5G	47	32	39		
	5G/5G	24	15	18		
C677T MTHFR	4G	53	69	63	0,002	0,04
	CC	62	47	43		
	CT	35	35	39		
	TT	3	18	18		
	T	20	36	37	0,0007	0,0001

Окончание табл. 3

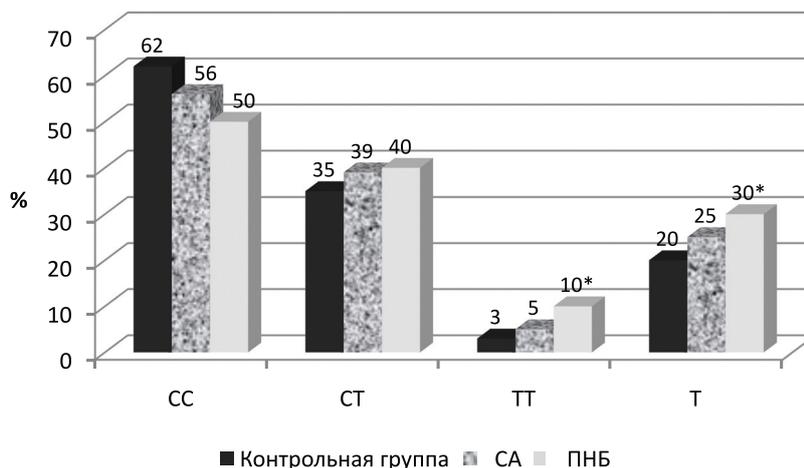
1	2	3	4	5	6	7
A1298C MTHFR	AA	48	54	41	0,13	0,02
	AC	42	29	35		
	CC	10	16	24		
G1691A <i>FVL</i>	C	31	31	42	0,97	0,02
	AA	0	0	0	0,90	0,09
	AG	3	1	8		
G20210A <i>FII</i>	GG	97	99	92		
	A	1	1	4	0,65	0,04
	AA	0	0	0	0,35	0,99
	AG	2	0	2		
	GG	98	100	98		
	A	1	0	1	0,15	0,94

Примечание: *N* – количество индивидов в группе. *p* – уровень значимости, полученный при сравнении частот аллелей или генотипов между контрольной группой и группой больных гестозом легкой степени (*p*<sup>\*</sup>) или выборкой пациенток со среднетяжелым и тяжелым гестозом (*p*<sup>\*\*</sup>) критерием  $\chi^2$  с поправкой Йейтса или точным критерием Фишера. *p*<sup>\*\*\*</sup> – уровень значимости получен при анализе на соответствие распределению Харди-Вайнберга. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия (*p* < 0,05).

Из всех изученных полиморфных вариантов ассоциация с невынашиванием беременности была установлена только для маркера С677Т гена *MTHFR*: в группе больных отмечалось статистически значимое повышение частоты генотипа ТТ (OR = 2,86; CI:1,04 – 7,87) и аллеля Т (OR = 1,57; CI:1,11-2,22) по сравнению с этими показателями у женщин с физиологической беременностью (см. табл. 2). При срав-

нительном анализе распределения частот генотипов и аллелей по полиморфизмам G1691A гена *FV* и G20210A гена *FII* статистически значимых отличий между исследованными группами не найдено.

Анализ распределения частот генотипов и аллелей при различных клинических формах НБ выявил статистически значимую ассоциацию полиморфизма С677Т гена *MTHFR* только с ПНБ (рисунок).



Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта С677Т гена *MTHFR* у пациенток с различными клиническими формами НБ и в контрольной группе.

Примечание: \* обозначены статистически значимые отличия

Таким образом, в настоящей работе показана существенная роль факторов наследственной тромбофилии в развитии акушерской патологии. Согласно полученным данным, гестоз и НБ статистически значимо

ассоциированы с полиморфизмом С677Т гена *MTHFR*, который представляет интерес в связи с патологическими состояниями, ведущими к накоплению гомоцистеина в организме и повреждению эндотелия со-

судов. В конце XX века Bailey L. и Gregory J. продемонстрировали *in vitro* снижение активности метилентетрагидрофолатредуктазы у гомозигот по аллелю 677T до 30%, а у гетерозигот – до 65% от обычного уровня, которое обусловлено заменой аминокислотного остатка аланина на валин в области связывания данного фермента с ко-фактором FAD (флаavin-аденин-динуклеотид). Кроме того, было показано, что наличие TT-генотипа ведет к повышению уровня ГЦ примерно в 2 раза по сравнению с CC-субъектами [8]. Другим аллельным вариантом гена *MTHFR*, ассоциированным по результатам данной работы с развитием тяжелой формы гестоза, является точечная мутация A1298C, приводящая к замене остатка глутамина на остаток аланина в регуляторном домене фермента, что сопровождается небольшим снижением энзиматической активности. У лиц, гомозиготных по мутации A1298C, отмечается снижение каталитической активности метилентетрагидро-фолатредуктазы примерно до 60% от нормы [12].

Ряд исследований показал, что носительство аллелей 677T и 1298C предрасполагает к развитию умеренной ГЦ и повышению риска развития многих распространенных заболеваний, особенно на фоне снижения фолатного статуса. Результаты современных работ по выявлению ассоциации полиморфизмов C677T и A1298C гена *MTHFR* с нарушением физиологического течения беременности достаточно противоречивы. Обнаружено, что гомозиготная форма 677TT в четыре раза чаще встречается в группе женщин с гестозом, чем в контроле. Имеется выраженная тенденция к прямой зависимости частоты встречаемости аллеля 677T от тяжести гестоза. Также продемонстрировано, что у женщин с генотипом 677TT гена *MTHFR* статистически значимо повышен риск развития гестоза тяжелой степени при последующих беременностях [4]. Тем не менее, исследования, проведенные в шотландской, чешской, бразильской и чилийской популяциях, не выявили ассоциации аллеля T с преэклампсией (ПЭ). Недавняя работа австралийских ученых также не подтвердила значения наследственной тромбофилии в патогенезе данной патологии [7].

Многие авторы рассматривают полиморфные варианты гена *MTHFR* как независимый фактор риска невынашивания беременности (НБ). Согласно данным Макацария А.Д. и Бицадзе В.О., гомозиготная форма 677TT гена *MTHFR* и сопровождающая ее ГЦ были обнаружены у 45% обследованных женщин с привычной потерей бе-

ременности. У пациенток с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью, ЗВУР, антенатальной гибелью плода, ГЦ определялась в 22% случаев [6]. Недавние исследования в корейской и казахской популяциях подтвердили, что носительство аллелей 677T и 1298C является значимым фактором риска привычного невынашивания беременности (ПНБ). Аналогичные результаты были получены для жительниц штата Иллинойс. Доказательства роли полиморфизмов гена *MTHFR* в наследственной компоненте НБ также были показаны для иранской, немецкой и мексиканской популяций. Так, в работе, проведенной в Национальном институте здравоохранения Мексики, было обнаружено пятикратное повышение риска спонтанной потери плода при наличии материнского генотипа 677TT или 1298AC. Мета-анализ 10 исследований случай-контроль идентифицировал значимую взаимосвязь ГЦ и генотипа 677TT с ПНБ до 16 недель (OR 1.67; 95% CI 1,21–2,31). В болгарской популяции также выявлена ассоциация аллеля 677T гена *MTHFR* с ПНБ в первом триместре. Австрийскими учеными, обследовавшими в общей сложности 1675 пациенток с различными осложнениями гестации (преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды), продемонстрирована роль полиморфизма C677T как генетического маркера только невынашивания беременности. Тем не менее, результаты работы, проведенной в Центре планирования семьи и репродукции г. Москвы, не подтвердили данную ассоциацию, однако в этом исследовании было продемонстрировано влияние маркера C677T на развитие тромботического процесса. Не было получено статистически значимых различий по частотам аллелей и генотипов полиморфизма C677T в группе пациенток с НБ и контрольной выборке также и в популяции Колумбии [3, 7].

Важным звеном каскада антикоагуляционных реакций является ограничение тромбообразования активированным протеином С. Активированный протеин С является одним из главных физиологических антикоагулянтов, расщепляющих активированные факторы свертывания V и VIII. Одной из значимых причин тромбофилии является резистентность к действию протеина С, обусловленная мутацией Лейдена (G1691A), которая ассоциирована, по данным ряда авторов, с такими репродуктивными нарушениями, как преэклампсия, плацентарная недостаточность, привычное невынашивание беременности и др. [17]. Например, в исследовании американских ученых частота

мутации Лейден у больных тяжелым гестозом была значительно выше (26,5%), чем в контрольной группе (6%;  $p < 0,001$ ) [15]. Аналогичная тенденция отмечена и в итальянской популяции, где частота носительства аллеля 1691A была также выше среди больных гестозом (10,4%), чем в группе женщин с физиологической беременностью (2,3%;  $p = 0,01$ ) [13]. Работы отечественных авторов также подтверждают вышеописанные результаты, проведенные в различных популяциях мира. В частности, по данным Зайнулиной (2005), у 25% женщин с тяжелым гестозом наблюдается мутация *FV*, тогда как при легкой форме гестоза вариант 1691AG присутствует в 3% случаев, а при физиологической беременности – полностью отсутствует [4]. Результаты мета-анализа исследований случай-контроль также подтверждают ассоциацию мутации Лейден с тяжелой преэклампсией (OR = 2,24 CI: 1,28–3,94) [16]. С другой стороны, ряд крупных исследований и мета-анализов продемонстрировал, что носители мутации Лейден не подвержены повышенному риску акушерской патологии [14]. Необходимо отметить, что результаты нашего исследования свидетельствуют о возможной роли мутации Лейден в развитии именно тяжелой формы гестоза.

В настоящей работе также была показана ассоциация с гестозом полиморфизма –675 4G/5G, расположенного в промоторной области гена *PAI-1*, продукт которого является одним из важнейших факторов плазменного звена гемостаза. Аналогичные данные были получены также в исследованиях японских, немецких и отечественных авторов, а также результатах мета-анализа. Кроме того, показано, что у беременных с генотипом 4G/4G отмечается тенденция к более раннему появлению артериального давления и к его более высоким показателям, особенно в родах [2]. Известно, что протеин PAI-1 регулирует тканевый/урокиназный активаторы плазминогена. Носительство аллеля 4G приводит к повышенной экспрессии гена и увеличенному уровню PAI-1 в крови, снижению активности тромболитической системы, возрастанию риска тромбообразования и является фактором риска развития инфаркта миокарда и тромбоза.

Необходимо отметить, что данные по поводу ассоциации факторов наследственной тромбофилии с осложненным течением беременности достаточно неоднозначны. Эти противоречия могут являться следствием популяционной специфичности или гетерогенности анализа (некорректный выбор обследуемых и контрольной группы, малый

объем выборки), ген-генными и/или ген-средовыми взаимодействиями. Так, в исследовании DalmázC. и соавт. показано отсутствие ассоциации отдельных факторов наследственной тромбофилии с преэклампсией, но было идентифицировано совместное влияние на развитие данной патологии полиморфизмов генов *MTHFR*, *FII*, *FV* и *PAI-1* [10]. Роль комбинации генетически обусловленных факторов тромбофилии в генезе осложненного течения беременности была также продемонстрирована в работе Vefring и соавт. при сочетании гомозиготных вариантов 677TT гена *MTHFR* и 1691AA гена *FV* наблюдалось пятикратное повышение риска ПЭ, в то время как носительство генотипа 677TT увеличивало риск данной патологии только в два раза [18].

Таким образом, в настоящей работе выявлены особенности генетической архитектуры отдельных клинических форм осложненного течения беременности по генам, вовлеченным в развитие тромбофилии. Результаты проведенного исследования позволяют с большой долей вероятности предположить, что аллельные варианты 677T и 1298C гена *MTHFR*, мутация Лейден и 4G/5G-полиморфизм гена *PAI-1* вносят значительный вклад в развитие гестоза и невынашивания беременности в популяции русских и могут быть учтены при разработке патогенетически обоснованных мер профилактики гестационных осложнений.

*Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.» (Соглашения № 8118 и № 8042).*

#### Список литературы

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. – М.: МЕД пресс-информ, 2008. – 272 с.
2. Баранов В.С., Айламазян Э.К. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. – СПб.: Н-Л, 2009. – 66 с.
3. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности // Журн. акуш. и жен. бол. – 2007. – Т. LVI. – № 1. – С. 81–95.
4. Тромбофилия в акушерской практике: учебно-методическое пособие / М.С. Зайнулина, Е.А. Корнюшина, М.Л. Мозговая и др.; под ред. Э.К. Айламазяна, Н.Н. Петрищева. СПб.: Изд-во Н-Л, 2005. – 46 с.
5. Картик П. Патогенез поздних гестозов беременных // Международный медицинский журнал. – 2010. – №1. – С. 62–66.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: Триада-Х, 2003. – 904 с.
7. Гомоцистеин, полиморфизмы гена *MTHFR* и осложнения беременности / Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, Т.А. Агаркова, Н.А. Габитова, В.А. Степанов // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 8–15.
8. Bailey L., Gregory J. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement // J. Nutr. – 1999. – № 129. – P. 919–922.

9. Cummings A.M., Kavlock R.J. Gene-environment interactions: a review of effects on reproduction and development // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2004. – V. 34(6). – P. 461-485.
10. Dalmáz C.A., Santos K.G., Botton M.R. et al. Relationship between polymorphisms in thrombophilic genes and preeclampsia in a Brazilian population // *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* – 2006. – № 37. – P. 107-110
11. Dawson S.J., Wiman B., Hamsten A. et al. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI 1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268. – № 15. – P. 1039-1045.
12. Friedman G., Goldschmidt N., Friedlander Y. et al. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations // *J. Nutr.* – 1999. – № 129. – P. 1656-1661.
13. Grandone E., Margaglione M., Colaizzo D. et al. Factor V Leiden, C→T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 77, № 6. – P. 1052-1054.
14. Kjellberg U., van Rooijen M., Bremme K. et al. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203. e1-8.
15. Kupferminc M. Thrombophilia and pregnancy // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11, № 6. P. 735-748.
16. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis // *J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 105, № 1. – P. 182-192.
17. Nurk E., Tell G.S., Refsum H. et al. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland-Homocysteine Study // *QJM.* – 2006. – Vol. 99. – P. 289-298.
18. Vefring H., Lie R.T., Degard R. et al. Maternal and fetal variants of genetic thrombophilias and the risk of preeclampsia // *Epidemiology.* – 2004. – Vol. 15(3). – P. 317-322.
7. Trifonova E.A., Gabidulina T.V., Agarkova T.A., Gabitova N.A., Stepanov V.A. Gomocistein, polimorfizmy gena MTHFR ioslozhnienijaberemennosti // *Akusherstvoiginekologija.* 2011. no. 2. pp. 8-15.
8. Bailey L., Gregory J. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement // *J. Nutr.* 1999. no. 129. pp. 919-922.
9. Cummings A.M., Kavlock R.J. Gene-environment interactions: a review of effects on reproduction and development // *Crit. Rev. Toxicol.* 2004. Vol. 34(6). pp. 461-485.
10. Dalmáz C.A., Santos K.G., Botton M.R. et al. Relationship between polymorphisms in thrombophilic genes and preeclampsia in a Brazilian population // *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2006. no. 37. pp. 107-110
11. Dawson S.J., Wiman B., Hamsten A. et al. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI 1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. no. 15. pp. 1039-1045.
12. Friedman G., Goldschmidt N., Friedlander Y. et al. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations // *J. Nutr.* 1999. no. 129. pp. 1656-1661.
13. Grandone E., Margaglione M., Colaizzo D. et al. Factor V Leiden, C→T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia // *Thromb. Haemost.* 1997. Vol. 77, no. 6. pp. 1052-1054.
14. Kjellberg U., van Rooijen M., Bremme K. et al. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203. e1-8.
15. Kupferminc M. Thrombophilia and pregnancy // *Curr. Pharm. Des.* 2005. Vol. 11, no. 6. pp. 735-748.
16. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis // *J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 105, no. 1. pp. 182-192.
17. Nurk E., Tell G.S., Refsum H. et al. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland-Homocysteine Study // *QJM.* 2006. Vol. 99. pp. 289-298.
18. Vefring H., Lie R.T., Degard R. et al. Maternal and fetal variants of genetic thrombophilias and the risk of preeclampsia // *Epidemiology.* 2004. Vol. 15(3). pp. 317-322.

### References

1. Ajlamazjan Je.K., Mozgovaja E.V. Gestoz: teorijaipraktika. M.: MED press-inform, 2008. 272 p.
2. Baranov V.S., Ajlamazjan Je.K. Opredelenie nasledstvenno predispozicij k nekotorym chastym zabolovanijam pri beremennosti. SPb.: N-L, 2009. 66 p.
3. Bespalova O.N. Genetika nevnashivaniya beremennosti // *Zhurn. akush. izhen. bol.* 2007. T. LVI. no. 1. pp. 81-95.
4. Zajnulina M.S., Kornjushina E.A., Mozgovaja M.L. i dr., 2005. Trombofilija v akusherskojpraktike: uchebno-metodicheskoe posobie / pod red. Je. K. Ajlamazjana, N.N. Petriweva. SPb.: Izdatel'stvo N-L. 46 p.
5. Kartik P. Patognenez pozdних gestozov beremennyh // *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal.* 2010. no. 1. pp. 62-66.
6. Makacarija A.D., Bicadze V.O. Trombofilii i protivotromboticheskaia terapija v akusherskojpraktike. M.: Triada-H, 2003. 904 p.
7. Nurk E., Tell G.S., Refsum H. et al. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland-Homocysteine Study // *QJM.* 2006. Vol. 99. pp. 289-298.
8. Vefring H., Lie R.T., Degard R. et al. Maternal and fetal variants of genetic thrombophilias and the risk of preeclampsia // *Epidemiology.* 2004. Vol. 15(3). pp. 317-322.

### Рецензенты:

Назаренко Л.П., д.м.н, профессор, заместитель директора ФГБУ «НИИМГ» СО РАМН по лечебной работе, г. Томск;

Махмутходжаев А.Ш., д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС СибГМУ, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 08.10.2012.