

РОЛЬ ФАКТОРОВ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ: ОБЗОР ДАННЫХ МЕТААНАЛИЗОВ

Е.А. Трифонова^{1,3}, кандидат медицинских наук, **Т.В. Габидулина**², кандидат медицинских наук, **И.Ю. Бухарина**², кандидат медицинских наук, **В.А. Степанов**^{1,3}, доктор биологических наук, профессор

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики СО РАН,
Российская Федерация, 634050, Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10;

²Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии СО РАН,
Российская Федерация, 634063, Томск, пер. Сергея Лазо, 5;

³Томский государственный университет, Российская Федерация, 634050, Томск, пр. Ленина, 36

E-mail: ekaterina.trifonova@meogenetics.ru

Преэклампсия – осложнение беременности, которое характеризуется наличием артериальной гипертензии и протеинурии и является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. К настоящему времени выдвинуто более 40 теорий этиологии и патогенеза преэклампсии, включая теорию генетической детерминированности, однако ни одна из них не объясняет в полной мере механизмы данного патологического состояния и не определяет однозначно факторы, предрасполагающие к его развитию.

В обзоре освещены вопросы, связанные с изучением роли генетической компоненты в формировании подверженности преэклампсии. Обобщены результаты, полученные в метаанализах исследований ассоциации аллельных вариантов генов-кандидатов с данной патологией, и охарактеризована функциональная значимость ряда ассоциированных полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, метаболизма фолатов, факторов свертывания крови и фибринолиза. Показана важность учета этнической принадлежности индивидов при изучении роли генетических факторов в развитии преэклампсии. Обсуждаются возможные факторы, обуславливающие противоречивость результатов метаанализов, полученных разными исследователями.

Ключевые слова: преэклампсия, полиморфный вариант, ген, наследственная предрасположенность, метаанализ

FACTORS OF HEREDITARY PREDISPOSITION FOR PREECLAMPSIA: GENERALIZATION OF DATA OF META-ANALYSES

E.A. Trifonova^{1,3}, **T.V. Gabidulina**², **I.U. Bukharina**², **V.A. Stepanov**^{1,3}

¹Research Institute of Medical Genetics, Naberezhnaya Ushaiki, 10, Tomsk, 634050, Russian Federation;

²Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Sergeya Lazo Str., 5, Tomsk, 634063, Russian Federation;

³Tomsk State University, Lenina Avenue, 36, Tomsk, 634050, Russian Federation

Preeclampsia is the pregnancy complication characterized by the presence of arterial hypertension and proteinuria. Preeclampsia is the leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. To date, there are more than 40 advanced theories of etiopathogenesis of preeclampsia, including the theory of genetic determinancy. However, the proposed hypotheses neither fully explains mechanisms of the disease nor determines unambiguously factors that predispose to its development.

The role of genetic factors in susceptibility to preeclampsia is discussed in the review. There was performed the generalization of results of meta-analyzes of studies of the association of allelic variants of candidate genes for this pathology, and the functional significance of an array of associated polymorphic markers of genes of renin-angiotensin-aldosterone system, folate metabolism, clotting and fibrinolysis factors was characterized. There is shown the importance of the considering of the ethnic affiliation of individuals in the study of genetic factors in the development of preeclampsia. The possible factors contributing to the inconsistency of results of meta-analyzes, obtained by different researchers, are discussed.

Key words: preeclampsia, polymorphic variant, gene, genetic predisposition, meta-analysis

Преэклампсия (ПЭ) – заболевание, которое развивается у женщин во второй половине беременности и характеризуется наличием артериальной гипертензии и протеинурии, которое может манифестировать гетерогенными расстройствами и неблагоприятно влиять на состояние матери и плода [1]. Данная патология возникает в 2–17% случаев беременности и яв-

ляется ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. Существует более 40 теорий этиопатогенеза ПЭ, в то же время нет однозначного объяснения механизмов возникновения данного патологического состояния. Факторы, предрасполагающие к развитию преэклампсии, не установлены [3, 4].

Оценка роли наследственности в развитии преэклампсии

Многочисленные эпидемиологические исследования продемонстрировали значительный вклад наследственной компоненты в структуру предрасположенности к ПЭ. Его доля в различных этнических группах варьирует в зависимости от географических, социально-экономических и расовых особенностей, что свидетельствует о принадлежности данной патологии к группе многофакторных заболеваний [4–6]. Близнецовые исследования также указывают на существенную роль в подверженности ПЭ как генетических, так и средовых факторов (коэффициент наследуемости оценивается в пределах 30–54%) [2, 7, 8].

Семейный характер наследования данной патологии отмечали многие авторы [5, 8–10], однако наиболее широко масштабное исследование проведено в 1967–1992 гг. норвежскими учеными, которые показали, что женщины, являющиеся дочерьми пациенток, беременность которых осложняла ПЭ, риск развития данной патологии повышается вдвое. Кроме того, авторами было обнаружено, что наличие родственной связи с больным пробандом ассоциируется с более тяжелым течением ПЭ: в семьях индивидов, рожденных от пациенток, страдавших этим заболеванием, гораздо чаще наблюдалась тяжелая форма ПЭ (отношение шансов (ОШ) составило 3,0 для семей дочерей (95% доверительный интервал – ДИ): 2,4–3,7) и 1,9 – для семей сыновей (ДИ – 95% 1,4–2,5). На основании полученных данных авторы сделали вывод, что наряду с материнскими генами существенный вклад в генетическую архитектуру ПЭ вносят фетальные гены отцовского происхождения [11].

О возможной роли отцовских генов в структуре подверженности данной патологии свидетельствует также повышенный риск ее развития в случае беременности от мужчин, предыдущие супруги которых имели такие гестационные осложнения, как ПЭ. Механизмы, опосредующие это наблюдение, предположительно связаны с геномным импринтингом: значимостью отцовских генов в инвазии цитотрофобласта и плацентарном росте наряду с антагонистической функцией материнских генов, подавляющих эти процессы в рамках формирования адаптивного иммунного ответа при беременности [12].

Метаанализ исследований ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с ПЭ

В конце XX века при изучении факторов наследственной предрасположенности к ПЭ бесспорно наиболее популярной стала стратегия анализа ассоциаций генов-кандидатов по типу случай-контроль. К настоящему времени изучено более 300 генов-кандидатов ПЭ (база данных HuGE Navigator), имеющих отношение к тромбофилии и гипофибринолизу, метаболизму фолиевой кислоты, окислительному стрессу, функционированию ренин-

ангиотензиновой системы, метаболизму липидов, иммунному ответу и др. Однако результаты этих работ нередко противоречивы даже при изучении одной и той же этнической группы, что может быть обусловлено определенным дизайном исследования (например, отличием критериев формирования обследуемых групп), малым объемом выборки и(или) методическими ошибками [4, 13]. В связи с этим определенный научный интерес представляют результаты обобщенного количественного анализа данных (метаанализа), полученных в отдельных исследованиях ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с ПЭ. За счет увеличения размеров выборки такой подход обеспечивает большую статистическую мощь, чем каждое отдельное исследование. В таблице представлены обобщенные результаты 29 метаанализов, посвященных изучению ассоциации аллельных вариантов генов с ПЭ.

Как видно, многие авторы рассматривают изученные полиморфные варианты генов метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), ингибитора активатора плазминогена (*SERPINE1*), эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*), V-фактора свертывания крови (*F5*), протромбина (*F2*), антигена 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (*CTLA4*), липопротеинлипазы (*LPL*), ангиотензиногена (*AGT*) и ангиотензинконвертирующего фермента (*ACE*) как значимые факторы риска развития гипертензивных осложнений беременности. Однако результаты других метаанализов не обнаруживают связи данных маркеров с ПЭ. Например, I. Medica и соавт. [27] сообщили об ассоциации между полиморфными вариантами M235T гена *AGT*, I/D гена *ACE* и ПЭ и отсутствии связи с данной патологией варианта Glu298Asp гена *NOS3*. В то же время результаты метаанализа 33 исследований случай-контроль, включающих в общей сложности 10 671 участника, свидетельствуют о том, что маркер Glu298Asp гена *NOS3* является значимым фактором риска ПЭ (ОШ=1,43; 95% ДИ – 1,13–1,82 для генотипа ТТ против TG + GG), а полиморфные варианты T786C и 4 b/a этого гена не ассоциированы с данной патологией [23]. Тем не менее недавно проведенный метаанализ 22 исследований, включающих в общей сложности 5774 пациентки, показал, что ТТ786 гомозиготный вариант гена *NOS3* связан с повышенным риском развития ПЭ у европеоидов (ОШ=1,0; 95% ДИ – 1,14–1,73), в то время как маркер Glu298Asp не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с данной болезнью [25]. Аналогичные противоречивые данные получены в метаанализах и для полиморфных вариантов C677T гена *MTHFR*, rs1799963 гена *F2* и rs6025 гена *F5* [14–18, 37–39]. Необходимо отметить, что в большинстве из рассмотренных метаанализов не учитывалась этническая принадлежность исследованных групп.

Вместе с тем ряд работ показывает важность учета популяционной стратификации при проведении

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗОВ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ
ИЗУЧЕНИЮ АССОЦИИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ С ПЭ

Ген	Полиморфный вариант	Наличие ассоциации	Источник
<i>MTHFR</i>	C677T (rs1801133)	Ассоциация с генотипом 677ТТ показана для популяций Восточной Азии и европеоидов. Не выявлено ассоциации для популяций Латинской Америки, Южной Азии и Африки	[14]
		Ассоциация с генотипом 677ТТ показана для монголоидных популяций. Не выявлено ассоциации для европеоидов	[15]
		Не выявлено ассоциации	[16, 17]
		Показана ассоциация с аллелем 677Т	[18]
<i>VEGFA</i>	C936T (rs3025039)	Не выявлено ассоциации	[17]
	C634G (rs2010963)	Выявлена ассоциация как у европеоидов, так и у монголоидов	[19]
<i>SERPINE1 (PAI1)</i>	-675 4G/5G (rs1799889)	Выявлена ассоциация с генотипом 4G/4G и/или аллелем 4G	[17, 20–22]
<i>NOS3</i>	G894T (Glu298Asp, rs1799983)	Выявлена ассоциация с генотипом 894ТТ	[23]
		Выявлена ассоциация с генотипом 894ТТ для немонголоидных популяций	[24]
		Не выявлено ассоциации	[17, 25–28]
	T786C (rs2070744)	То же	[17, 23, 24]
		Выявлена ассоциация с генотипом ТТ у европеоидов	[25]
	VNTR (4b/a) – полиморфизм	Не выявлено ассоциации	[17, 23]
Выявлена ассоциация генотипа а/а для общей группы		[25]	
		Выявлена ассоциация генотипа а/а для немонголоидных популяций	[24]
<i>ACE</i>	I/D-полиморфизм (rs4646994)	Выявлена ассоциация с генотипом D/D	[17, 27]
		Показана ассоциация аллеля D с ПЭ у монголоидов (китайцы)	[29]
		Показана ассоциация генотипа D/D с гестационной гипертензией и ПЭ у монголоидов (китайцы)	[30]
		Показана ассоциация генотипа D/D с гестационной гипертензией у азиатов и европеоидов	[31]
		Выявлена ассоциация ПЭ с аллелем D	[32]
		Не выявлено ассоциации	[26]
<i>AGT</i>	M235T (C704T, rs699)	Показана ассоциация генотипа 235ТТ у европеоидов. Не выявлено ассоциации для монголоидных и негроидных популяций	[33]
		Показана ассоциация генотипа 235ТТ для европеоидов и монголоидов. Не выявлено ассоциации для негроидов	[34]
		Показана ассоциация генотипа 235ТТ у монголоидов (китайцы)	[30]
		Не выявлено ассоциации	[17]
		Показана ассоциация аллеля 235Т у европеоидов. Не выявлено ассоциации для восточноазиатских популяций	[35]
	Показана ассоциация аллеля 235Т и генотипа 235ТТ	[27]	
T174M (rs4762)	Не выявлено ассоциации	[17, 34]	
<i>APOE</i>	rs429358	То же	[17]
	rs7412	–/–	[17]
<i>AGTR1</i>	A1166C (rs5186)	–/–	[17, 36]
<i>CTLA4</i>	rs231775	Показана ассоциация	[17]
<i>F2</i>	G20210A (rs1799963)	То же	[17]
		Не выявлено ассоциации	[37]
		Выявлена ассоциация с тяжелой ПЭ	[16]

Ген	Полиморфный вариант	Наличие ассоциации	Источник
F5	rs6020	Выявлена ассоциация	[17]
	rs6025	Не выявлено ассоциации	[37]
		Выявлена ассоциация	[16, 17, 38, 39]
IL10	A1082G (rs1800896)	Не выявлено ассоциации	[17, 40]
IL6	G174C	То же	[40]
LPL	rs1800590	-//-	[17]
	rs268	Выявлена ассоциация	[17]
TLR4	rs4986790	Не выявлено ассоциации	[17]
	rs4986791	То же	[17]
TNF	G308A (rs1800629 A)	-//-	[17, 40–42]

подобных исследований. Так, результаты недавнего метаанализа 31 исследования случай-контроль указывают на значимую ассоциацию генотипа TT маркера M235T гена *AGT* с ПЭ в монголоидных и европеоидных популяциях и отсутствие связи в африканских выборках [34]. Этническая специфичность в структуре генетической предрасположенности к ПЭ показана и для полиморфного варианта C677T гена *MTHFR* [14, 15].

Таким образом, данные, полученные в метаанализах исследований ассоциации с ПЭ большинства полиморфных вариантов генов, довольно разноречивы. Вероятно, это обусловлено этнической специфичностью наследственной архитектуры ПЭ и ген-генных (или) ген-средовых взаимодействий, а также различными методическими подходами в реализации метаанализов. Несмотря на это при обобщенном анализе литературных данных можно выделить ряд генетических маркеров, продемонстрировавших ассоциацию с ПЭ в нескольких метаанализах: C677T гена *MTHFR* (rs1801133), 4G/5G гена *SERPINE1* (rs1799889), G894T (rs2070744) и VNTR-полиморфизм (4 b/a) гена *NOS3*, M235T гена *AGT* (rs699), I/D-полиморфизм гена *ACE* (rs4646994), G20210A гена *F2* (rs1799963) и G1691A гена *F5* (rs6025). В связи с этим хотелось бы привести более подробную функциональную характеристику данных аллельных вариантов, несомненно, представляющих интерес в рамках изучения предрасположенности к развитию ПЭ.

Характеристика функциональной значимости полиморфных вариантов генов-кандидатов ПЭ

Полиморфный вариант C677T гена *MTHFR*. Несинонимичная замена C677T гена *MTHFR* обуславливает снижение активности метилентетрагидрофолатредуктазы до 30% от обычного уровня у гомозиготных носителей 677TT и до 65% – у гетерозиготных, которое связано с заменой аминокислотного остатка аланина на валин в области связывания данного фермента с кофактором флаavin-аденин-динуклеотид

[43]. Данный вариант представляет интерес в связи с патологическими состояниями, ведущими к накоплению гомоцистеина в организме. Во многих клинических работах отмечено, что гипергомоцистеинемия является одним из факторов риска повреждения эндотелия с последующей активацией внутрисосудистого свертывания и развитием многих гестационных осложнений, в том числе ПЭ [44].

Инсерционно-делеционный полиморфизм -675 4G/5G гена *SERPINE1*. Ген *SERPINE1* кодирует один из основных ингибиторов фибринолиза – ингибитор активатора пламиногена 1-го типа (PAI-1). Известно, что маркер -675 4G/5G локализуется в промоторной области гена *SERPINE1* и входит в состав сайта связывания активатора его транскрипции, при этом для носителей аллеля 5G возможно связывание как с активатором, так и с репрессором, подавляющим транскрипцию гена и таким образом снижающим уровень PAI-1 в тканях [45]. Так, рядом авторов выявлено повышение уровня протеина PAI-1 в крови у индивидов, гомозиготных по аллелю 4G, по сравнению с носителями генотипа 5G/5G [46, 47].

Гипофибринолиз, обусловленный генотипом 4G/4G, ассоциирован с повышенным риском развития таких осложнений беременности, как плацентарная недостаточность, внутриутробная задержка роста плода и ПЭ [48, 49]. Необходимо отметить, что наряду с регуляцией фибринолиза, PAI-1 участвует в протеолитическом каскаде, вовлеченном в патологические процессы инвазии и ремоделирования тканей в плаценте, связанные с развитием ПЭ [50].

Полиморфизмы гена *NOS3*. Эндотелиальная NO-синтаза – продукт гена *NOS3* участвует в синтезе оксида азота (NO), являющегося одним из основных медиаторов релаксации гладкомышечных клеток сосудов [51]. В рассмотренных выше метаанализах с развитием ПЭ показана ассоциация 2 полиморфных вариантов гена *NOS3* – G894T и VNTR.

Минисателлитный повтор в интроне 4 (VNTR) представлен 2 аллелями: b, в котором имеются 5

повторяющихся фрагментов 27 пар нуклеотидов (п.н.), и а, в котором только 4 таких повтора. Выдвинуто предположение, что, несмотря на расположение данного маркера в интроне, он может быть потенциально функциональным, если локализуется в сайте связывания транскрипционных факторов (энхансер или супрессор), либо затрагивает процессы сплайсинга мРНК [52]. Показано, что генотипу 4b/b соответствует максимальный уровень базального NO, у индивидов с генотипом 4a/a уровень данного метаболита приблизительно в 2 раза ниже, а гетерозиготные носители занимают промежуточное положение [53].

Другой наиболее часто изучаемый полиморфизм гена *NOS3* представляет собой замену гуанина на тимин в позиции 894 в 7-м экзоне гена *NOS3*, что приводит к замене глутамина на аспарагин в позиции 298 самого фермента. Считается, что полиморфный вариант G894T гена *NOS3* может оказывать влияние на уровень NO посредством изменения каталитической активности эндотелиальной NO-синтазы [54].

Патогенетическая роль эндогенного NO при ПЭ рассматривается с 2 точек зрения: как фактора, участвующего в индукции самого заболевания (в данном случае NO рассматривается как проангиогенный медиатор), и как фактора, аномальная экспрессия которого играет заметную роль в механизмах вазоконстрикции и формировании основного симптома данной патологии, – артериальной гипертензии. Показано, что при некоторых патологических состояниях беременности (внутриутробной задержке развития плода и ПЭ) в плацентарной ткани наблюдается значимое повышение уровня эндотелиальной NO-синтазы и экспрессии гена *NOS3*[25].

Аллельный вариант M235T гена AGT. Однонуклеотидная замена тимина на цитозин в 704-м положении 2-го экзона гена *AGT*, кодирующего ангиотензиноген, приводит к замене метионина на треонин в положении 235 конечного продукта (M235T). При рассмотрении молекулярных механизмов ПЭ данный полиморфизм представляет интерес прежде всего в связи с патологическими состояниями, ведущими к повышению на 15–20% уровня ангиотензиногена в крови у носителей генотипа 235TT. Кроме того, в ряде исследований обнаружена связь генотипа 235TT с более высоким уровнем АД у европеоидов, однако эти данные не подтверждаются в африканских и азиатских популяциях [55, 56]. Предполагается, что вариант M235T непосредственно не влияет на функцию кодируемого белка, а данные ассоциации объясняются его сцеплением с функционально значимым полиморфизмом A6G, локализованным в промоторе гена *AGT* [56].

Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ACE. Alu-повтор гена *ACE*, состоящий из 287 пар оснований, определяет содержание ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в различных тканях: у носителей генотипа I/I имеет место уровень данного фермента минимальный, тогда как у лиц с генотипом

D/D отмечено максимальное его содержание. Кроме того, показана ассоциация D аллеля гена *ACE* с повышенной резистентностью маточных артерий, являющейся маркером развития ПЭ и внутриутробной задержки роста плода [32]. Предполагается, что механизм влияния данного полиморфного варианта на варибельность уровня АПФ и функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы связан с изменением регуляции экспрессии гена *ACE* [57].

Полиморфный вариант G20210A гена F2 характеризуется заменой нуклеотида гуанина на нуклеотид аденин в 3'-нетранслируемом участке гена, вследствие чего не возникает структурных и каталитических изменений кодируемого протеина, а обнаруживается повышение количества химически нормального протромбина в 1,5–2 раза. Патогенетическую роль протромбина в развитии ПЭ связывают с тромбогенными, воспалительными и антиангиогенными эффектами тромбина [58, 59].

Аллельный вариант G1691A гена F5 характеризуется заменой нуклеотида гуанина на нуклеотид аденин в позиции 1691, что приводит к аминокислотной замене аргинина на глутамин в белковой цепи V фактора свертывания крови, являющегося продуктом этого гена. При этом полипептид утрачивает один из сайтов расщепления APC (активированный протеин C), что приводит к формированию фенотипа APC-резистентности, сопровождаемого повышенной свертываемостью крови [60]. Показано, что носительство данного варианта связано с микротромбозами плацентарных сосудов и является причиной повышенного риска развития как ПЭ, так и других гестационных осложнений (невынашивание беременности, внутриутробная гибель плода, отслойка плаценты), особенно при сочетании с гетерозиготным генотипом маркера G20210A гена *F2* [61].

Связь описанных полиморфных вариантов с ПЭ продемонстрирована и отечественными исследователями. Так, в популяции северо-западного региона России была показана ассоциация данной патологии с I/D-полиморфизмом гена *ACE*, аллельными вариантами гена *NOS3* и маркером 4G/5G гена *SERPINE1* [3, 48]. В выборке женщин из славянской этнической группы, проживающих в Москве, выявлена связь с развитием ПЭ полиморфизмов генов *ACE* и *AGT* [62]. Показана значимая роль в развитии этого заболевания аллельного варианта G894T гена *NOS3* в якутской популяции и в этнической группе русских, проживающих в Тверской области [63, 64]. Установлена значимость аллельных вариантов C677T гена *MTHFR* и -675 4G/5G гена *SERPINE1*, а также мутации G1691A гена *F5* в структуре наследственной предрасположенности к развитию ПЭ у русских жителей Томска [65].

Таким образом, анализ генетической архитектуры ПЭ подтверждает многофакторную природу данной патологии и демонстрирует ряд генов, полиморфные варианты которых ассоциированы с этим

заболеванием. Несмотря на очевидность генетической предрасположенности к развитию ПЭ, приходится констатировать, что до сегодняшнего дня не выявлено этиологической значимости конкретного гена, детерминирующего развитие этого осложнения беременности. Результаты ассоциативных исследований, посвященные данной проблеме, зачастую противоречивы для разных этнических групп, что может быть связано с вариабельностью структуры наследственной компоненты ПЭ в различных популяционных выборках. В перспективе создание базы

данных, включающей результаты подобных исследований, проведенных в различных популяциях, и подробное описание их дизайна (критерии формирования групп, этническая принадлежность пациентов, клинические характеристики обследованных индивидов) будет способствовать получению достоверных доказательств роли генетических факторов в развитии преэклампсии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14-04-01467).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ходжаева З.С., Коган Е.А., Сафонова А.Д., Акат'ева А.С., Муминова К.Т., Файзуллин А.А. Плацентарное ложе и преэклампсия. *Акушерство и гинекология*. 2013; 12: 10–5. (Hodzhaeva Z.S., Kogan E.A., Safonova A.D., Akat'eva A.S., Muminova K.T., Fajzullin A.L. Placentarnoe lozhe i preeklampsiya. *Akusherstvo i ginekologija*. 2013; 12: 10–5 (in Russian))
2. Boyd H., Tahir H., Wohlfahrt J., Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 12: 1611–9.
3. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М., 2008. (Ajlamazjan Je.K., Mozgovaja E.V. Gestoz: teorija i praktika. M., 2008 (in Russian))
4. Valenzuela F.J., Pérez-Sepúlveda A., Torres M.J., Correa P., Repetto G.M., Illanes S.E. Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component. *J. Pregnancy*. 2012; 2012: e632732.
5. Lardoeyt R., Vargas G., Lumpuy J., Garcia R., Torres Y. Contribution of genome-environment interaction to pre-eclampsia in a Havana Maternity Hospital. *MEDICC Review*. 2013; 15 (3): 22–9.
6. Lokki A.L., Klemetti M.M., Heino S. Association of the rs1424954 polymorphism of the ACVR2A gene with the risk of pre-eclampsia is not replicated in a Finnish study population. *BMC Res Notes*. 2011; 4: 545.
7. Ros H.S., Lichtenstein P., Lipworth L., Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet*. 2000; 91 (4): 256–60.
8. Nilsson E., Ros H.S., Cnattingius S., Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG*. 2004; 111 (3): 200–6.
9. Arngrimsson R., Bjornsson S., Geirsson R., Bjornsson H., Walker J.J., Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97: 762–9.
10. Berends A.L., Steegers E.A., Isaacs A., Aulchenko Y.S., Liu F., de Groot C.J., Oostra B.A., van Duijn C.M. Familial aggregation of preeclampsia and intrauterine growth restriction in a genetically isolated population in The Netherlands. *Eur. J. Hum. Genet*. 2008; 16 (12): 1437–42.
11. Lie R., Rasmussen S., Brunborg H. Fetal and maternal contributions to risk of Preeclampsia: population based study. *BML*. 1998; 316: 1343–7.
12. Dekker G., Robillard P.Y., Roberts C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J Reprod Immunol*. 2011; 89: 126–32.
13. Mütze S., Rudnik-Schöneborn S., Zerres K., Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J. Perinat. Med.* 2008; 36 (1): 38–58.
14. Wang X.M., Wu H.Y., Qiu X.J. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism and risk of preeclampsia: an updated meta-analysis based on 51 studies. *Arch Med Res*. 2013; 44 (3): 159–68.
15. Xia X.P., Chang W.W., Cao Y.X. Meta-analysis of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and susceptibility to pre-eclampsia. *Hypertens Res*. 2012; 35 (12): 1129–34.
16. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *J. Obstet. Gynecol.* 2005; 105 (1): 182–92.
17. Buurma A.J., Turner R.J., Drissen J.H., Mooyaart A.L., Schoones J.W., Bruijn J.A., Bloemenkamp K.W., Dekkers O.M., Baelde H.J. Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013; 19 (3): 289–303.
18. Kosmas I.P., Tatsioli A., Ioannidis J.P. Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J. Hypertens*. 2004; 22 (9): 1655–62.
19. Song C., Xie S., Wang J. Association of angiotensinogen gene polymorphisms and angiogenic factors with preeclampsia in Chinese women. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2013; 76 (1): 64–8.
20. Morgan J.A., Bombell S., McGuire W. Association of plasminogen activator inhibitor-type 1 (-675 4G/5G) polymorphism with pre-eclampsia: systematic review. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e6364.
21. Zhao L., Bracken M.B., Dewan A.T., Chen S. Association between the SERPINE1 (PAI-1) 4G/5G insertion/deletion promoter polymorphism (rs1799889) and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Hum. Reprod*. 2013; 19 (3): 136–43.
22. Wiwanitkit V. Correlation between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and pre-eclampsia: an appraisal. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2006; 273 (6): 322–4.
23. Qi H.P., Fraser W.D., Luo Z.C., Wei S.Q. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2013; 30 (10): 795–804.
24. Chen H., Zhao G., Sun M., Wang H., Liu J., Gao W., Meng T. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (G894T, 4b/a and T-786C) and preeclampsia: meta-analysis of 18 case-control studies. *DNA Cell Biol*. 2012; 31 (6): 1136–45.
25. Dai B., Liu T., Zhang B., Zhang X., Wang Z. The polymorphism for endothelial nitric oxide synthase gene, the level of nitric oxide and the risk for pre-eclampsia: a meta-analysis. *Gene*. 2013; 519 (1): 187–93.
26. Shaik A.P., Sultana A., Bammidi V.K., Sampathirao K., Jamil K. A meta-analysis of eNOS and ACE gene polymorphisms and risk of pre-eclampsia in women. *J Obstet Gynaecol*. 2011; 31 (7): 603–7.
27. Medica I., Kastrin A., Peterlin B. Genetic polymorphisms in vasoactive genes and preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007; 131 (2): 115–26.
28. Yu C.K., Casas J.P., Savvidou M.D., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (Glu298Asp) and development of pre-eclampsia: a case-control study and a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2006; 16: 6–7.
29. Zhong W.G., Wang Y., Zhu H., Zhao X. Meta analysis of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism as a risk factor for preeclampsia in Chinese women. *Genet Mol Res*. 2012; 11 (3): 2268–76.
30. Zhu M., Zhang J., Nie S., Yan W. Associations of ACE I/D, AGT M235T gene polymorphisms with pregnancy induced hypertension in Chinese population: a meta-analysis. *J. Assist Reprod Genet*. 2012; 29 (9): 921–32.
31. Chen Z., Xu F., Wei Y., Liu F., Qi H. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk of pregnancy hypertensive disorders: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012; 13: 184–95.
32. Serrano N.C., Diaz L.A., Páez M.C., Mesa C.M., Cifuentes R., Monterrosa A., Hingorani A.D., Casas J.P. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and preeclampsia risk: evidence of small-study bias. *PLoS Med*. 2006; 3 (12): e520.
33. Ni S., Zhang Y., Deng Y., Gong Y., Huang J., Bai Y., Zhou R. AGT M235T polymorphism contributes to risk of preeclampsia: evidence from a meta-analysis. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012; 3 (3): 379–86.
34. Lin R., Lei Y., Yuan Z., Ju H., Li D. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms and susceptibility of pre-eclampsia: a meta-analysis. *Ann Hum Genet*. 2012; 76 (5): 377–86.
35. Zafarmand M. H., Franx A., Sabour S., Grobbee D.E., Bots M.L. The M235T variant of the angiotensinogen gene is related to development of self-reported hypertension during pregnancy: the Prospect-EPIC cohort study. *J Hypertens Res*. 2008; 31: 1299–305.

36. Zhao L., Dewan A.T., Bracken M.B. Association of maternal AGTR1 polymorphisms and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (12): 2676–80.
37. Rodger M.A., Betancourt M.T., Clark P., Lindqvist P.G., Dizon-Townson D., Said J., Seligsohn U., Carrier M., Salomon O., Greer I.A. The Association of Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutation and Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *PLOS Medicine.* 2010; 7: 1–12.
38. Dudding T., Heron J., Thakinstian A., Nurk E., Golding J., Pembrey M. Factor V Leiden is associated with pre-eclampsia but not with fetal growth restriction: a genetic association study and meta-analysis. *J. Thromb Haemost.* 2008; 6 (11): 1869–75.
39. Kosmas I.P., Tatsioni A., Ioannidis J.P. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and preeclampsia: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1221–8.
40. Xie C., Yao M.Z., Liu J.B., Xiong L.K. A meta-analysis of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-10 in preeclampsia. *Cytokine.* 2011; 56 (3): 550–9.
41. Bombell S., McGuire W. Tumor necrosis factor (-308A) polymorphism in pre-eclampsia: meta-analysis of 16 case-control studies. *Aust. N. Z. J. Obstet Gynaecol.* 2008; 48: 547–51.
42. Molvarec A., Jermendy A., Nagy B. Association between tumor necrosis factor (TNF)- α G-308A gene polymorphism and preeclampsia complicated by severe fetal growth restriction. *Clin. Chim. Acta.* 2008; 392 (1): 52–7.
43. Bailey L.B., Gregory J.F. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J. Nutr.* 1999; 129 (5): 919–22.
44. Murphy M.M., Fernandez-Ballart J.D. Homocysteine in pregnancy. *Adv. Clin. Chem.* 2011; 53: 105–37.
45. Eriksson P., Kallin B., van't Hof F.M. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92 (6): 1851–15.
46. Margaglione M., Grandone E., Vecchione G. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) antigen plasma levels in subjects attending a metabolic ward: relation to polymorphisms of PAI-1 and angiotensin converting enzyme (ACE) genes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 10: 2082–7.
47. Ramón L.A., Gilabert-Estellés J., Cosin R., Gilabert J., España F., Castelló R. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism and endometriosis. Influence of PAI-1 polymorphism on PAI-1 antigen and mRNA expression. *Thromb Res.* 2008; 122 (6): 854–60.
48. Зайнулина М.С., Бикмуллина Д.Р., Корнюшина Е.А. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX (1): 18–30. (Zajnuлина M.S., Bikmullina D.R., Kornjushina E.A. Trombofilija: jetiologičeskij faktor ili patogenetičeskij aspekt osložnennogo tečenija beremennosti? Zhurnal akušerstva i ženskikh boleznj. 2010; LIX (1): 18–30 (in Russian))
49. Охтырская Т.А., Яворовская К.А., Файзуллина Н.М., Демур Н.М., Файзуллина Л.С. Ежова. Роль PAI-1 в повторных неудачах ВРТ. Проблемы репродукции. 2011; 4: 45–9. (Ohtyrskaja T.A., Javorovskaja K.A., Fajzullina N.M., Demura N.M., Fajzullina L.S. Ezhova. Rol' PAI-1 v povtornyh neudachah VRT. Problemy reprodukcii. 2011; 4: 45–9 (in Russian))
50. Coolman M., Timmermans S., de Groot C.J. Angiogenic and fibrinolytic factors in blood during the first half of pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2012; 119 (6): 1190–200.
51. Orange S.J., Painter D., Horvath J., Yu B., Trent R., Hennessy A. Placental endothelial nitric oxide synthase localization and expression in normal human pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003; 30 (5): 376–81.
52. Wang J., Dudley D., Wang X.L. Haplotype-specific effects on endothelial NO synthase promoter efficiency modifiable by cigarette smoking. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1–4.
53. Su M.T., Lin S.H., Chen Y.C. Genetic association studies of angiogenesis- and vasoconstriction-related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2011; 1: 1–10.
54. Casas J.P., Cavalleri G.L., Bautista L.E., Smeeth L., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 15: 921–35.
55. Ortlepp J.R., Metrikat J., Mevissen V., Schmitz F., Albrecht M., Maya-Pelzer P., Hanrath P., Zerres K., Hoffmann R. Relation between the angiotensinogen (AGT) M235T gene polymorphism and blood pressure in a large, homogeneous study population. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17 (8): 555–9.
56. Konoshita T. Genomic Disease Outcome Consortium (G-DOC) Study Investigators. Do genetic variants of the Renin-Angiotensin system predict blood pressure response to Renin-Angiotensin system blocking drugs? *Curr Hypertens Rep.* 2011; 13 (5): 356–61.
57. Yang J., Shang J., Zhang S., Li H., Liu H. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: genetic polymorphisms and microRNA. *J. Mol. Endocrinol.* 2013; 50 (2): 53–66.
58. Бикадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина. 2012; 5 (60): 22–9. (Bicadze V.O., Makacarija A.D., Hizroeva D.H., Makacarija N.A., Jashenina E.V. Trombofilija kak vazhnejšee zveno patogeneza osložnennj beremennosti. Praktičeskaja medicina. 2012; 5 (60): 22–9 (in Russian))
59. Bradley L.A., Palomaki G.E., Bienstock J., Varga E., Scott J.A. Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review. *Genet Med.* 2012; 14 (1): 39–50.
60. Dissanayake V.H., Weerasekera L.Y., Gammulla C.G., Jayasekara R.W. Prevalence of genetic thrombophilic polymorphisms in the Sri Lankan population—implications for association study design and clinical genetic testing services. *Exp. Mol. Pathol.* 2009; 87 (2): 159–62.
61. Kupferminc M. Thrombophilia and pregnancy. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11 (6): 735–48.
62. Халфорд-Князева И.П., Радзинский В.Е., Самоходская Л.М., Яровая Е. Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии. Доктор.Ру. 2013; 7 (85): 58–66. (Halford-Knjazeva I.P., Radzinskij V.E., Samohodskaja L.M., Jarovaja E. Genetičeskije markery prognozirovanija prejeklampsil. Doktor.Ru. 2013; 7 (85): 58–66 (in Russian))
63. Радьков О.В., Заварин В.В., Калинин М.Н. Анализ ассоциации полиморфизма вазоактивных генов с преэклампсией. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2011; 5: 109–12. (Rad'kov O.V., Zavarin V.V., Kalinkin M.N. Analiz asociacii polimorfizma vazoaktivnyh genov s prejeklampsiej. Bjuulleten' Vostočno-Sibirskogo naučnogo centra SO RAMN. 2011; 5: 109–12 (in Russian))
64. Павлова К.К., Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Готовцева Л.В., Ноговицына А.Н., Максимов Н.Р., Филиппова Р.Д., Степанов В.А. Молекулярно-генетическое изучение гестоза в якутской популяции. Медицинская генетика. 2011; 10 (12): 28–34. (Pavlova K.K., Trifonova E.A., Gabidulina T.V., Gotovceva L.V., Nogovicyna A.N., Maksimova N.R., Filippova R.D., Stepanov V.A. Molekuljarno-genetičeskoe izučenie gestoza v jakutskoj populjacii. Medicinskaja genetika. 2011; 10 (12): 28–34 (in Russian))
65. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Агаркова Т.А., Сереброва В.Н., Бутко Ю.К., Ворожищева А.Ю., Юрьев С.Ю., Девятярова Л.А., Минайчева Л.И., Степанов В.А. Анализ роли наследственной тромбофилии в развитии осложненного течения беременности. Фундаментальные исследования. 2012; 10–2: 337–44. (Trifonova E.A., Gabidulina T.V., Agarkova T.A., Serebrova V.N., Butko Ju.K., Vorozhišheva A.Ju., Jur' ev S.Ju., Devjat' jarova L.A., Minajčeva L.I., Stepanov V.A. Analiz roli nasledstvennoj trombofilii v razvitii osložnennogo tečenija beremennosti. Fundamental'nye issledovanija. 2012; 10–2: 337–44 (in Russian))

Поступила 3 июля 2014 г.