

В.Н. Сереброва, Е.А. Трифонова, К.К. Павлова,  
А.Ю. Ворожищева, Х.А. Куртанов, Н.И. Павлова,  
В.А. Степанов

## РЕПЛИКАТИВНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.03

УДК 575.174.015.3

Проведен репликативный анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфных вариантов четырех наиболее значимых генов наследственной тромбофилии с развитием преэклампсии (ПЭ) в популяции якутов: rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, rs1799963 (G20210A) гена *F2*, rs6025 (G1691A) гена *F5* и rs1799889 (-675 4G/5G) гена *SERPINE1*. Результаты исследования свидетельствуют о статистически значимой ассоциации аллеля 4G полиморфного варианта rs1799889 (-675 4G/5G) гена *SERPINE1* с формированием наследственной предрасположенности к развитию данного заболевания у якутов как в общей группе больных, так и подгруппе пациенток с тяжелой степенью ПЭ.

**Ключевые слова:** преэклампсия, наследственная тромбофилия, ассоциативное исследование.

We conducted a replicative associations analysis of the single-nucleotide polymorphisms of 4 most significant genes of hereditary thrombophilia with the development of preeclampsia (PE) in the Yakut population: rs1801133 (C677T) in the *MTHFR* gene, rs1799963 (G20210A) in the *F2*, rs6025 (G999A) in the *F5* gene and rs1799889 (-675 4G/5G) in the *SERPINE1* gene. The results of this study indicate a statistically significant association of 4G allele of polymorphic variant rs1799889 (-675 4G/5G) in the *SERPINE1* gene in formation of a hereditary predisposition to the development of this pregnancy complication in Yakuts, both in the general group of patients and in the subgroup of patients with severe PE.

**Keywords:** preeclampsia, hereditary thrombophilia, association study.

**Введение.** Преэклампсия (ПЭ) является тяжелым мультисистемным осложнением беременности, для которого характерно наличие артериальной гипертензии и значительной протеинурии после 20-й нед. гестации. На протяжении долгого времени данная патология продолжает оставаться одной из ведущих причин материнской смертности, составляющих в мировом масштабе не менее 63000 случаев в год [27]. Согласно исследованию, охватившему около 39 млн женщин из 40 стран, заболеваемость ПЭ за период с 2002 по 2010 г. составила 4,6%, кроме того, частота данного осложнения беременности широко варьировала среди различных регионов [19]. Следует

отметить, что различия частоты развития ПЭ в современных популяциях человека обусловлены особенностями расовой и этнической принадлежности изучаемых выборок [21, 23, 28, 29]. В Российской Федерации среди здоровых первобеременных женщин ПЭ выявляется в 6-12% случаев, тогда как при наличии экстрагенитальной патологии частота возрастает до 20-40%. В последние годы отмечается увеличение числа случаев данного осложнения беременности и его вклада в структуру материнской смертности, которая составляет от 6 до 29,6% в зависимости от региона [5], превышение среднероссийского показателя частоты ПЭ в 1,5 раза наблюдается среди регионов Сибири и Дальнего Востока [10].

Согласно данным Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) ПЭ играет значимую роль в структуре заболеваний беременных женщин. Так, за период с 2000 по 2016 г. частота данной патологии беременности варьировала в пределах 12,8-22,2%, что в среднем для данного региона означает развитие ПЭ у каждой шестой беременной женщины. Кроме того, результаты анализа критических акушерских состояний в учреждениях родовспоможения за 2016 г. среди регионов Дальневосточного федерального округа продемонстрировали наибольшее количество случаев «near miss» («почти потерянные» или «едва не умершие» женщины) в Республике Саха (Якутия), примечательно, что значительное количество данных

случаев (54,5%) обусловлено развитием ПЭ тяжелой степени и эклампсией [6]. Такая высокая частота случаев «near miss», произошедших по причине тяжелой ПЭ и эклампсии, наряду с высокой частотой развития ПЭ среди населения данного региона показывает важность исследований, направленных на изучение этиопатогенеза данного осложнения беременности у женщин из якутской популяции.

Согласно наиболее признанной гипотезе возникновения ПЭ, основой для формирования данного осложнения беременности является плацентарная патология, которая развивается вследствие нарушения инвазии цитотрофобласта и недостаточного ремоделирования спиральных артерий матки на ранних сроках гестации [2, 11]. Особый интерес в данном контексте представляет изучение вклада наследственной тромбофилии, приводящей к тромбированию сосудов микроциркуляторного русла и таким образом оказывающей влияние на процессы имплантации плодного яйца, плацентации и более поздние нарушения маточно-плацентарной перфузии [1, 3, 7].

По данным базы «HuGE Navigator», гены наследственной тромбофилии являются широко изучаемыми генами-кандидатами ПЭ, среди которых можно выделить лидеров по количеству проведенных исследований: ген пятого фактора свертывания крови (*F5*), ген метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), ген протромбина (*F2*) и ген ингибитора активатора плаз-

Томский НИМЦ: **СЕРЕБРОВА Виктория Николаевна** – к.м.н., м.н.с. НИИ медицинской генетики, vika.serebrova@medgenetics.ru, **ТРИФОНОВА Екатерина Александровна** – к.м.н., н.с. НИИ медицинской генетики, ekaterina-trifonova@medgenetics.ru, **СТЕПАНОВ Вадим Анатольевич** – член-корр. РАН, д.б.н., проф., врио директора, руковод. лаб. НИИ медицинской генетики, vadim.stepanov@medgenetics.ru; **ПАВЛОВА Кюнна Константиновна** – к.м.н., врач лабораторный генетик РБ №1 – НЦМ (г. Якутск), kb1ncm@mail.ru; **ВОРОЖИЩЕВА Анна Юрьевна** – к.м.н., зав. клинич. лаб. Новокузнецкой городской клинической больницы №1, lartevaanna2@rambler.ru; **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела ЯНЦ КМП, hariton\_kurtanov@mail.ru; **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб. ЯНЦ КМП, solnishko\_84@inbox.ru.

миногена (*SERPINE1*). Так, используя выборки из различных популяций и метод «случай-контроль», удалось продемонстрировать значимый вклад в развитие данного осложнения беременности четырех однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP): rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, rs1799963 (G20210A) гена *F2*, rs6025 (G1691A) гена *F5* и rs1799889 (-675 4G/5G) гена *SERPINE1* [4, 13, 18, 24, 26, 30, 31]. Однако в настоящее время также существует большое количество публикаций, результаты которых не смогли подтвердить вклад данных SNP в генетическую архитектуру ПЭ [8, 13, 16, 25, 30]. Согласно результатам нашего предыдущего исследования [1], с формированием ПЭ в популяции русских ассоциированы четыре SNP трех генов наследственной тромбофилии: rs6025 гена *F5*, rs1799889 гена *SERPINE1*, rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*, тогда как для rs1799963 гена *F2* не было показано статистически значимых различий при сравнении группы больных и контрольной группы. Кроме того, следует отметить, что результаты проведенных на сегодняшний день метаанализов также демонстрируют противоречивые результаты о роли SNP исследуемых генов в формировании наследственной предрасположенности к развитию ПЭ [9, 12, 15, 17]. Такие различия могут быть обусловлены как расовой и этнической вариабельностью частоты развития патологии, клинической гетерогенностью данного заболевания, так и использованием различных методических подходов [9].

Таким образом, **цель** данного исследования состояла в проведении репликативного анализа ассоциаций SNP наиболее значимых генов наследственной тромбофилии, выявленных ранее по результатам собственного исследования у русских [1] и результатам нескольких метаанализов, с развитием ПЭ у беременных в якутской популяции.

**Материал и методы исследования.** В исследовании проанализировано 428 образцов ДНК женщин из популяции якутов. Группа больных ПЭ включала 218 пациенток с умеренной (119 женщин) и тяжелой (99 женщин) степенью ПЭ и была неоднородна по наличию предшествовавших и сопутствующих фоновых заболеваний. Контрольная группа представлена 210 женщинами с физиологично протекавшей беременностью, родами и отсутствием неблагоприятного акушерского анамнеза. Средний возраст пациенток

в исследуемой группе больных ПЭ и контрольной группе составил  $30 \pm 7$  и  $32 \pm 7$  лет соответственно. Образцы крови обследуемых пациенток были собраны на базе Перинатального центра РБ№1 г. Якутска.

Критерием выбора маркеров для проведения анализа «случай-контроль» было наличие статистически значимой ассоциации с развитием ПЭ, выявленной в нашем предыдущем исследовании у русских [1], наряду с результатами нескольких метаанализов [9, 12, 15, 17]. Таким образом, в исследование включены четыре SNP: rs6025 (G1691A) гена пятого фактора свертывания крови (*F5*), rs1799963 (G20210A) гена протромбина (*F2*), rs1799889 (-675 4G/5G) гена ингибитора активатора плазминогена (*SERPINE1*), rs1801133 (C677T) гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). Для генотипирования использовали метод полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, полученных с помощью специфических эндонуклеаз (ПЦР-ПДРФ), как было описано ранее [1, 8]. Соответствие распределения частоты аллелей и генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводили с помощью точного теста Фишера, для сравнения частоты аллелей и генотипов между исследуемыми группами использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки ассоциации гSNP с развитием ПЭ вычисляли отношение шансов (OR) и его 95% доверительный интервал (95% CI).

Экспериментальные исследования проведены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ). Проведение настоящего исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

**Результаты и обсуждение.** Частота исследованных аллелей и генотипов по изученным полиморфным вариантам находилась в диапазоне мировых, однако два SNP в исследованной этнической выборке охарактеризованы как мономорфные: rs6025 гена *F5* в группе больных ПЭ, тогда как rs1799963 гена *F2* – во всех обследованных группах (табл. 1). Распределение частоты генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Среди изученных SNP четырех генов наследственной тромбофилии ассоциация с развитием ПЭ в попу-

ляции якутов была выявлена только для одного полиморфного варианта – rs1799889 гена *SERPINE1*. Так, в группе больных ПЭ наблюдались статистически значимое повышение аллеля 4G ( $p=0,02$ , OR=1,42, CI:1,06-1,90) и снижение частоты аллеля 5G ( $p=0,02$ , OR=0,70, CI:0,53-0,94). Для генотипов 4G/4G и 5G/5G пороговое значение уровня значимости не было достигнуто:  $p=0,06$ , OR=1,48, CI:1,01-2,17 и  $p=0,06$ , OR=0,56, CI:0,30-1,05 соответственно.

В табл. 2 представлены результаты, полученные при изучении вклада четырех SNP в развитие отдельных клинических проявлений данной патологии, разделенных по степеням тяжести согласно современной классификации болезни [3]. Среди пациенток с ПЭ умеренной степени частота аллельного варианта 4G статистически значимо не отличалась от контрольной группы, однако имела тенденцию к ассоциации ( $p=0,06$ , OR=1,39, CI:0,98-1,95). С развитием ПЭ тяжелой степени ассоциация выявлена для аллеля 4G ( $p=0,04$ ; OR=1,47; CI:1,01-2,13), тогда как аллель 5G ( $p=0,04$ ; OR=0,68; CI:0,47-0,99) обладает протективными свойствами. Таким образом, можно предположить, что повышенная частота аллеля 4G в общей группе больных ПЭ, в сравнении с контрольной группой, может быть обусловлена еще более высокой частотой данного аллеля у пациенток с тяжелой формой заболевания.

Таким образом, результаты проведенного исследования выявили важную роль rs1799889 гена *SERPINE1* в формировании наследственной предрасположенности к развитию ПЭ у якутов. Полученные в настоящей работе ассоциации согласуются с результатами некоторых исследований «случай-контроль», проведенных в разных этнических выборках, а также с данными нескольких метаанализов [1,4,9,13,14,20,22].

Продукт гена *SERPINE1* – ингибитор активатора плазминогена I типа (PAI-1), функция которого состоит в блокаде активации системы фибринолиза [7]. Полиморфный вариант rs1799889 (-675 4G/5G) расположен в промоторной области гена, при этом у носителей генотипа 4G/4G в крови наблюдается более высокий уровень белка PAI-1 по сравнению с гомозиготными носителями аллеля 5G [9], что в свою очередь приводит к снижению активности тромболитической системы и возрастанию риска тромбообразования [1,7]. Следует отметить, что в процессе подготовки бластоцисты к

Таблица 1

## Распределение частот генотипов и аллелей в исследованных группах

Ген, локализация	SNP	Генотип, МА	Частоты генотипов и аллелей, %		Значение $\chi^2$ (p)*
			контрольная группа	группа больных ПЭ	
<i>MTHFR</i> 1p36.22	rs1801133 (C677T)	CC	70,5	75,5	2,87(0,24)
		CT	26,7	23,6	
		TT	2,9	0,9	
		T	16,2	12,7	1,79(0,18)
<i>F2</i> 11p11.2	rs1799963 (G20210A)	GG	100,0	100,0	-
		GA	0	0	
		AA	0	0	
		A	0	0	-
<i>F5</i> 1q24.2	rs6025 (G1691A)	GG	99,0	100,0	2,09(0,35)
		GA	1,0	0	
		AA	0	0	
		A	0,5	0	0,54(0,46)
<i>SERPINE1</i> 7q22.1	rs1799889 (-675 4G/5G)	5G/5G	13,9	8,3	5,57(0,06)
		5G/4G	44,5	40,3	
		4G/4G	41,6	51,4	
		4G	63,9	71,5	

Примечание. МА – мутантный аллель. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые различия при ( $p < 0,05$ ). \* Уровень значимости  $p$  для критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, полученный при сравнении частот аллелей и генотипов группы больных и контрольной группы.

имплантации необходим повышенный уровень PAI-1, что является физиологическим механизмом для предотвращения образования геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта в

децидуальную оболочку матки. Однако в условиях гипофибринолиза (например, в случае носительства генотипа 4G/4G) происходит нарушение локальных процессов фибринообразования и

фибринолиза при имплантации. Таким образом, количество протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится недостаточным для обеспечения необходимого уровня инвазии, что в конечном итоге приводит к нарушению системы мать – плацента – плод [7].

В табл. 3 представлена частота аллелей трех SNP, для которых в настоящем исследовании не было выявлено ассоциаций с развитием ПЭ: rs6025 (G1691A) гена *F5*, rs1799963 (G20210A) гена *F2* и rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*. Можно предположить, что отсутствие репликации ассоциаций, выявленных у русских в нашем предыдущем исследовании [1], а также в других популяциях (результаты представлены в ряде метаанализов) [9, 12, 15, 17], может быть обусловлено популяционной специфичностью генетической структуры ПЭ и связано с более низкой частотой мутантных аллелей данных SNP в якутской популяции. Так, для rs1801133 гена *MTHFR* во всех изученных группах и для rs6025 гена *F5* в контрольной группе частота мутантных аллелей в выборке якутов была ниже, чем их частота у русских и в популяциях из проекта «1000 геномов». В то же время полиморфизмы rs1799963 гена *F2* и rs6025 гена *F5* были мономорфными во всех исследуемых группах и в группе больных ПЭ соответственно.

Таблица 2

## Распределение частот генотипов и аллелей (%) в подгруппах больных ПЭ умеренной и тяжелой степени

Ген, SNP	Генотип, МА	ЧГА в контрольной группе	ПЭ умеренной степени		ПЭ тяжелой степени	
			ЧГА	Значение $\chi^2$ (p)*	ЧГА	Значение $\chi^2$ (p)*
<i>MTHFR</i> , rs1801133 (C677T)	CC	70,5	76,4	3,59(0,17)	76,5	1,24(0,54)
	CT	26,7	25,4		21,4	
	TT	2,9	0	2,0	0,97(0,32)	
	T	16,2	12,7	1,17(0,27)		12,8
<i>F2</i> , rs1799963 (G20210A)	GG	100,0	100,0	-	100,0	-
	GA	0	0		0	
	AA	0	0		0	
	A	0	0	-	0	-
<i>F5</i> , rs6025 (G1691A)	GG	99,0	100,0	1,15(0,56)	100,0	0,94(0,62)
	GA	1,0	0		0	
	AA	0	0	0		
	A	0,5	0	1,11(0,74)	0	
<i>SERPINE1</i> , rs1799889 (-675 4G/5G)	5G/5G	13,9	9,2	3,34(0,19)	7,2	4,12(0,13)
	5G/4G	44,5	39,5		41,3	
	4G/4G	41,6	51,3		51,5	
	4G	63,9	71,0		72,2	

Примечание. МА – мутантный аллель, ЧГА – частоты генотипов и аллелей (%). Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые различия при ( $p < 0,05$ ). \* Уровень значимости  $p$  для критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, полученный при сравнении частот аллелей и генотипов группы больных и контрольной группы.

**Заключение.** На сегодняшний день нет однозначных результатов об ассоциации факторов наследственной тромбофилии с формированием такого осложнения беременности, как ПЭ [1, 9, 12, 13, 15-18, 24-26, 30, 31]. Противоречивые результаты большого количества исследований могут быть обусловлены как популяционной специфичностью возникновения патологии, гетерогенностью проведенного анализа (некорректный состав исследуемых выборок, их небольшой объем), так и ген-генными и/или ген-средовыми взаимодействиями [1].

В настоящей работе из четырех SNP наиболее значимых генов наследственной тромбофилии только для rs1799889 гена *SERPINE1* была выявлена ассоциация с возникновением ПЭ в популяции якутов. Статистически значимое повышение частоты аллельного варианта 4G также было показано в подгруппе пациенток с ПЭ тяжелой степени по сравнению с его частотой в группе контроля. Кроме того, для аллеля 4G наблюдалась тенденция к ассоциации в подгруппе больных ПЭ умеренной степени тяжести. Таким образом, для более полного пони-

Таблица 3

Сравнение частот (%) мутантных аллелей трех изученных SNP в обследованных выборках и мировых популяциях из проекта «1000 геномов»

Ген, SNP	МА	Популяции из проекта «1000 геномов»*				Группа контроля		Группа с ПЭ	
		ALL	EUR	EAS	SAS	Рус.	Як.	Рус.	Як.
<i>MTHFR</i> , rs1801133 (C677T)	T	24,5	36,5	29,6	11,9	20	16,2	32	12,7
<i>F2</i> , rs1799963 (G20210A)	A	0,4	0,8	0	0	1	0	1	0
<i>F5</i> , rs6025 (G1691A)	A	0,6	1,2	0	1,1	1	0,5	3	0

Примечание. \* Согласно данным базы «Ensembl». МА – мутантный аллель. ALL – общая выборка популяций из проекта «1000 геномов». EUR – европеоидные популяции: европейцы, финны, британцы, иберийцы, тосканцы; EAS – восточноазиатские популяции: китайцы, японцы, вьеты; SAS – южноазиатские популяции: бенгальцы, индийцы, пенджабцы, ланкийские тамилы. Рус. – популяция русских, результаты получены в нашем предыдущем исследовании [1]; Як. – популяция якутов.

мания роли полиморфного варианта rs1799889 гена *SERPINE1* в структуре наследственной компоненты ПЭ у якутов необходимо увеличение размеров исследуемой выборки, разделенной на отдельные клинические формы данной патологии беременности. Большой интерес также представляют расширение списка известных на сегодняшний день генов наследственной тромбофилии и оценка их вклада в генетическую архитектуру ПЭ для различных этнических групп.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №18-44-700007).

## Литература

1. Анализ роли наследственной тромбофилии в развитии осложненного течения беременности / Е.А. Трифонова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – №10. – С. 337-344.

Analysis of the role of hereditary thrombophilia in developing severe gestation course / E.A. Trifonova [et al.] // *Fundamental research*. – 2012. – Vol. 10. – P.337-344.

2. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии / Н.В. Башмакова [и др.] // Русский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 17(5). – С. 7–12.

Angiogenic growth factors and the pathogenesis of preeclampsia / N.V. Bashmakova [et al.] // *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. – 2017. – Vol. 17(5). – P. 7–12.

3. Атабаева Х.Л. Основные принципы подготовки к беременности и ее ведение у беременных с преэклампсией на фоне выявленной тромбофилии / Х.Л. Атабаева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – № 10(4). – С. 30-38.

Atabaeva H.L. Principles of pregravid preparation and management of pregnant women with preeclampsia in the background of thrombophilia / H.L. Atabaeva // *Obstetrics, gynecology and reproduction*. – 2016. – Vol. 10(4). – P. 30-38.

4. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В.С. Баранов. – СПб., 2009. – 528 с.

Baranov V.S. Genetic passport - the basis of individual and predictive medicine / V.S. Baranov. – SPb, 2009. – P. 528.

5. Макаров О.В. Клинические аспекты преэклампсии / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Л.С. Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 11(4). – С. 29-35.

Makarov O.V. Clinical aspects of preeclampsia / O.V. Makarov, E.V. Volkova, L.S. Dzhokhadze // *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. – 2011. – Vol. 11(4). – P. 29-35.

6. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации «Аудит критических акушерских состояний в Российской Федерации в 2016» / О.С. Филиппов [и др.]. – М., 2017. – 44 с.

Methodical letter of the Ministry of Health of the Russian Federation «Audit of critical obstetric conditions in the Russian Federation in 2016» / O.S. Filippov [et al.]. – M., 2017. – P. 73.

7. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом / Е.Б. Передеряева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 9(3). – С.54-65.

The pathogenetic mechanisms of development of preeclampsia in women with metabolic syndrome / E.B. Perederyaeva [et al.] // *Obstetrics, gynecology and reproduction*. – 2015. – Vol. 9(3). – P.54-65. (In Russ.).

8. Роль полиморфизмов генов *eNOS*, *ACE* и *MTHFR* в развитии гестоза в якутской популяции / К.К. Павлова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2010. – № 3(31). – С. 28-31.

The role of *eNOS*, *ACE* and *MTHFR* genes polymorphisms in the development of gestosis in the Yakut population / K.K. Pavlova [et al.] // *Yakut Medical Journal*. – 2010. – Vol. 3(31). – P. 28-31.

9. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов / Е.А. Трифонова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 8-14.

Factors of hereditary predisposition for preeclampsia: generalization of data of meta-analyses / E.A. Trifonova [et al.] // *Molecular medicine*. – 2016. – Vol. 14(1). – P. 8-14.

10. Таюрская А.С. Частота преэклампсии и ранние специфические метаболические маркеры дизадаптации организма беременных при преэклампсии в условиях Крайнего Севера / А.С. Таюрская // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. – 2013. – № 94. – С. 71-73.

Tayurskaya A.S. Preeclampsia frequency and early specific metabolic markers of dysadaptation in preeclampsia in pregnant women at Far North / A.S. Tayurskaya // *VSNTS SO RAMN Bulletin*. – 2013. – Vol. 94. – P. 71-73.

11. Федеральные клинические рекомендации. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом пери-

оде. Преэклампсия. Эклампсия. Российское общество акушеров-гинекологов / Л.В. Адамян [и др.]. – М., 2013. – 73 с.

Federal clinical guidelines. Hypertensive disorders in pregnancy, in childbirth, and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists / L.V. Adamyan [et al.]. – M., 2013. – P. 73.

12. Association Between Gene Polymorphisms on Chromosome 1 and Susceptibility to Pre-Eclampsia: An Updated Meta-Analysis / G. Zhang [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2016. – Vol. 22. – P. 2202-2214.

13. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene polymorphisms and preeclampsia / D. Fabbro [et al.] // *Gynecol Obstet Invest*. – 2003. – Vol. 56(1). – P. 17-22.

14. Association between the SERPINE1 (PAI-1) 4G/5G insertion/deletion promoter polymorphism (rs1799889) and preeclampsia: a systematic review and metaanalysis / L. Zhao [et al.] // *Mol Hum Reprod*. – 2013. – Vol. 19(3). – P. 136-143.

15. Association between thrombophilia gene polymorphisms and preeclampsia: a meta-analysis / X. Wang [et al.] // *PLoS. One*. – 2014. – Vol. 9(6). – e100789. DOI: 10.1371/journal.pone.0100789.

16. Association of gene polymorphisms of FV, FII, MTHFR, SERPINE1, CTLA4, IL10, and TNF- $\alpha$  with pre-eclampsia in Chinese women / L. Zhou [et al.] // *Inflamm Res*. – 2016. – Vol. 65(9). – P. 717-724. DOI: 10.1007/s00011-016-0953-y.

17. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis / X. Wu [et al.] // *J Assist Reprod Genet*. – 2015. – Vol. 32(5). – P. 797-805. DOI: 10.1007/s10815-014-0408-8.

18. Genetic thrombophilia and markers of endothelial activation in patients with preeclampsia / J.C. Rojas [et al.] // *Ginecol Obstet Mex*. – 2010. – Vol. 78(8). – P. 401-409.

19. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review / E. Abalos [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2013. – Vol. 170(1). – P. 1-7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2013.05.005 pmid:23746796.

20. Kamal, M. Do serum angiotensin-converting enzyme, angiotensin II, and their receptor Tie-2 and 4G/5G variant of PAI-1 gene have a role in the pathogenesis of preeclampsia? / M. Kamal, W. El-Khayat // *J Investig Med*. – 2011. – Vol. 59(7). – P. 1147-1150. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31822c5bdf.

21. Maternal Ethnicity and Preeclampsia in New York City, 1995-2003 / J. Gong [et al.] // *Paediatr Perinat Epidemiol*. – 2012. – Vol. 26(1). – P. 45-52. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2011.01222.x.

22. Morgan, J.A. Association of plasminogen activator inhibitor-type 1 (-675 4G/5G) polymorphism with pre-eclampsia: systematic review / J.A. Morgan, S. Bombell, W. McGuire // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(2). e56907. DOI: 10.1371/journal.pone.0056907.

23. Patterns of pregnancy-related hypertension in black and white women / A.S. Bryant [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2005. – Vol. 24(3). – P. 281-290.

24. Polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T and A1298C) in the placenta of pregnancies complicated with preeclampsia / P. Chedraui, [et al.] // *Gynecol Endocrinol*. – 2015. – Vol. 31(7). – P. 569-572. DOI: 10.3109/09513590.2015.1031104.

25. Preeclampsia and its interaction with common variants in thrombophilia genes / M.P. De Maat [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2004. – Vol. 2(9). – P. 1588-1593.

26. Preeclampsia in North Indian women: the contribution of genetic polymorphisms / S. Aggarwal [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2011. –

Vol. 37(10). – P. 1335-1341. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01523.x.

27. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications / G.J. Burton [et al.] // *BMJ*. – 2019. – Vol. 366(12381). – P. 1-15. DOI:10.1136/bmj.12381.

28. Pregnancy, parturition and preeclampsia in women of African ancestry / A. Nakimuli [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol. 210(6).

– P. 510-520.e1. DOI:10.1016/j.ajog.2013.10.879 pmid:24184340.

29. Racial disparity in hypertensive disorders of pregnancy in New York State: a 10-year longitudinal population-based study / M. Tanaka [et al.] // *Am J Public Health*. – 2007. – Vol. 97(1). – P. 163-170.

30. The G20210A prothrombin-gene mutation and the plasminogen activator inhibitor (PAI-1)

5G/5G genotype are associated with early onset of severe preeclampsia / A. Gerhardt [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2005. – Vol. 3(4). – P. 686-691.

31. The significance of genetic polymorphisms of factor V Leiden and prothrombin in the preeclamptic Polish women / A. Seremak-Mrozikiewicz [et al.] // *J Thromb Thrombolysis*. – 2010. – Vol. 30(1). – P. 97-104. DOI: 10.1007/s11239-009-0432-1.

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.04

УДК 14.03.03,14.01.02

Ю.А. Соловьева, Х.А. Куртанов, Н.И. Павлова,  
Н.А. Соловьева, Н.В. Борисова, С.С. Слепцова,  
А.Т. Дьяконова, Т.Н. Александрова, Н.П. Филиппова

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА NOS3 В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Проведено изучение полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* у здоровых лиц в якутской популяции. В результате генотипирования установлено преобладание среди якутской популяции аллеля G. Анализ частоты встречаемости генотипов полиморфного варианта rs1799983 гена *NOS3* выявил, что среди всех обследованных лиц преобладали носители гомозиготного генотипа GG (83,56%). Таким образом, изучение полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* в различных этнических группах может иметь перспективу в развитии персонализированной медицины для прогнозирования фиброзных изменений в печени.

**Ключевые слова:** ген синтазы оксида азота 3, оксид азота, полиморфизм, *NOS3*, *G894T*, эндотелиальная дисфункция, фиброз печени, якутская популяция.

The study of polymorphism rs1799983 of the *NOS3* gene in healthy individuals in the Yakut population was carried out. Genotyping revealed the predominance of the G allele among the Yakut population. Analysis of the frequency of occurrence of the genotypes of the polymorphic variant rs1799983 of the *NOS3* gene revealed that carriers of the homozygous GG genotype prevailed among all examined individuals (83.56%). Thus, the study of polymorphism rs1799983 of the *NOS3* gene in various ethnic groups may have the prospect of developing personalized medicine to predict fibrotic changes in the liver.

**Keywords:** nitric oxide synthase 3 gene, nitric oxide, polymorphism, *NOS3*, *G894T*, endothelial dysfunction, liver fibrosis, Yakut population.

**Введение.** Фиброз печени (ФП) является ключевым звеном патогенеза заболеваний печени, в частности, степень ФП четко связана с прогрессированием клинических проявлений таких социально-значимых заболеваний, как хронические вирусные гепатиты (ХВГ) [12]. Несмотря на целый комплекс проводимых как профилактических, так и терапевтических мер в борьбе с вирусными гепатитами, число лиц с ХВГ неуклонно растет. Так, с 2013 по 2016 г. в Республике Саха

(Якутия) частота госпитализаций лиц с ХВГ выросла на 130 %, с циррозом печени - на 141 %. Отмечается предрасположенность лиц коренной национальности к прогрессирующему течению ХВГ с частым формированием цирроза и рака печени, в основном в исходе HDV-инфекции – 52,2 % [2].

Поэтому остро стоит вопрос поиска новых неинвазивных методов диагностики и прогнозирования фиброзных изменений ткани печени. Известно, что патогенез ФП тесно связан с оксидативным стрессом, вследствие которого отмечается повышение выработки свободных радикалов, одним из которых выступает оксид азота (NO). NO является активным свободным радикалом, который действует как ключевой медиатор вазодилатации и способствует воспалительному процессу в ткани печени, пораженной вирусом гепатита [8, 12].

Ряд исследований подтверждают роль NO в развитии воспалительных и фиброзных изменений в паренхиме печени [10-11]. Однако остается неясной роль гена синтазы оксида азота *NOS3* (*eNOS*, *nitric oxide synthase 3*) в формировании ФП. Синтаза оксида азота индуцирует превращение L-аргинина в эндогенный монооксид азота. На дан-

ный момент изучены полиморфизмы в 11 локусах, описано 8 полиморфизмов *NOS3*, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, одним из которых является однонуклеотидный полиморфизм rs1799983 (*Glu298Asp*, *E298D*, *G894T*), действие аллеля риска T можно связать с дисфункцией эндотелия [3, 13].

Полиморфизм rs1799983 гена *NOS3* изучен в многих популяциях человека, но в якутской популяции данный полиморфизм не был достаточно изучен.

**Целью** нашего исследования явилось изучение полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* у здоровых лиц в якутской популяции.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальная часть работ была проведена в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Для исследования использованы образцы ДНК из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП. Всего было исследовано 146 образцов ДНК здоровых добровольцев якутов по этнической принадлежности (включены якуты в третьем поколении). Из них 31 образец ДНК принадлежал индивидам мужского пола и 115 образцов – инди-

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **СОЛОВЬЕВА Юлия Алексеевна** – ст. преподаватель, аспирант, md.por@mail.ru, **БОРИСОВА Наталья Владимировна** – д.м.н., проф., borinat@yandex.ru, **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., зав. кафедрой, sssleptsova@yandex.ru; ЯНЦ КМП: **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с. –руковод. отдела, hariton\_kurtanov@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.– руковод. лаб., solnishko\_84@inbox.ru, **СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна** – к.м.н., с.н.с., sonata608@yandex.ru, **ДЪЯКОНОВА Александра Тимофеевна** – м.н.с., dyakonovaa@bk.ru, **АЛЕКСАНДРОВА Туяара Никоновна** – м.н.с., alexandrova\_tuyara@mail.ru, **ФИЛИППОВА Наталья Павловна** – к.б.н., с.н.с., inniah1970@list.ru.