

Статья поступила в редакцию 7.06.2023 г.

Денисов А.А., Петриченко А.К., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б.,  
Давыденко Н.Б., Пестряева Л.А.

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества,  
г. Екатеринбург, Россия

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Нарушение липидного обмена с образованием атерогенных факторов и последующей эндотелиальной дисфункцией является одной из концепций, объясняющих патогенез преэклампсии.

Полиморфизм генов ApoE, CETP, LPL может оказывать влияние на течение беременности, провоцируя материнскую дислипидемию.

Цель исследования – изучить клинко-анемнестические особенности пациенток с выявленной преэклампсией и женщин с выявленным высоким риском формирования преэклампсии; сопоставить данные биохимических тестов данных обеих групп пациенток, а также определить роль полиморфизма генов липидного обмена как факторов риска развития преэклампсии.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное сравнительное исследование 60 пациенток, из которых основную группу составили 30 женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией и 30 пациенток с высоким риском развития преэклампсии по данным проведенного пренатального скрининга I триместра, составивших группу сравнения. В ходе исследования проанализированы анамнестические факторы, особенности липидного обмена и результаты генетических исследований.

Заключение. Проведенные исследования показали значимую разницу в особенностях акушерско-гинекологического анамнеза обеих групп пациенток, показателей липидограммы, а также в распределении аллелей и генотипов в группе женщин с реализованной преэклампсией по полиморфным маркерам ApoE 388 T>C и CETP 1264 G>A. Разницы в распределении аллелей и генотипов гена LPL 447 C>G не выявлено.

**Ключевые слова:** преэклампсия; гены; обмен; липиды; триглицериды

Denisov A.A., Petrichenko A.K., Bashmakova N.V., Tretyakova T.B., Davydenko N.B., Pestryaeva L.A.

Urals Research Institute for the Protection of Maternity and Infancy, Yekaterinburg, Russia

### THE ROLE OF POLYMORPHISM OF LIPID METABOLISM GENES IN THE PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA

Violation of lipid metabolism with the formation of atherogenic factors and subsequent endothelial dysfunction is one of the concepts explaining the pathogenesis of preeclampsia.

Polymorphism of ApoE, CETP, and LPL genes can influence the course of pregnancy, provoking maternal dyslipidemia.

**The aim of the study** – to study the clinical and anamnestic features of patients with preeclampsia and women with a high risk of preeclampsia; to compare the data of biochemical tests of the data of both groups of patients, as well as to determine the role of polymorphism of lipid metabolism genes as risk factors for preeclampsia.

**Materials and methods.** A prospective cohort comparative study of 60 patients was conducted, of which the main group consisted of 30 women with moderate and severe preeclampsia and 30 patients with a high risk of developing preeclampsia according to prenatal screening of the first trimester, who made up the comparison group. In the course of the study, anamnestic factors, features of lipid metabolism and the results of genetic studies were analyzed.

**Conclusion.** The conducted studies showed a significant difference in the features of the obstetric and gynecological anamnesis of both groups of patients, lipidogram indicators, as well as in the distribution of alleles and genotypes in the group of women with realized preeclampsia by polymorphic markers ApoE 388 T>C and CETP 1264 G>A. There was no difference in the distribution of alleles and genotypes of the LPL 447 C>G gene.

**Key words:** preeclampsia; genes; metabolism; lipids; triglycerides

Преэклампсия (ПЭ) – это тяжёлое мультисистемное патологическое состояние, которое является одним из наиболее распространённых осложнений, возникающих во время беременности и определяющее высокие показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1].

Данное состояние характеризуется артериальной гипертензией (повышением систолического артери-

ального давления (> 140 мм рт. ст.), диастолического артериального давления (> 90 мм рт. ст.) в сочетании с протеинурией после 20-й недели беременности [2].

Постоянное обсуждение преэклампсии акушерским сообществом обусловлено не только её частотой (3-5 % беременностей), но и количеством осложнений, вызываемых преэклампсией, а также поис-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2023-3-52-60



EZMNWQ

Денисов А.А., Петриченко А.К., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Давыденко Н.Б., Пестряева Л.А. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ //Мать и Дитя в Кузбассе. 2023. №3(94). С. 52-60.



ком достоверных методов профилактики и диагностики данного состояния [3].

Тяжелая заболеваемость, инвалидизация матерей и новорожденных, снижение качества жизни матери и ребенка, обусловленное нарушением физического и нервно-психического состояния, являются фактором, определяющим медицинскую и социальную значимость данной проблемы. Современный подход к изучению преэклампсии предполагает надлежащее междисциплинарное взаимодействие, позволяющее предотвратить неблагоприятные исходы. Для обеспечения этой задачи необходимо выстроить грамотный подход к планированию беременности с учетом всех факторов риска, предполагающий профилактику и раннее прогнозирование преэклампсии [4, 5].

Современным маркером, позволяющим диагностировать преэклампсию, является соотношение плацентарного фактора роста и растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 типа [6].

Учёные и клиницисты расходятся во мнении о механизмах, лежащих в основе патогенеза преэклампсии. В настоящий момент данное осложнение беременности рассматривается как состояние, связанное в первую очередь с плацентарной дисфункцией, вызванной аномальной инвазией трофобласта [7]. В дальнейшем патогенетические механизмы сводятся к возникновению ишемических изменений в плацентарной ткани, формированию провоспалительного ответа с последующим поражением эндотелия, нарушением его способности к поддержанию адекватного сосудистого гемостаза, что является основой симптоматических проявлений преэклампсии. В связи с этим, актуальным представляется поиск наиболее специфичных маркеров эндотелиальной дисфункции [8].

Одна из концепций, объясняющих патогенез преэклампсии, строится на сложных изменениях липидного обмена с развитием материнской дислипидемии. Липиды являются водорастворимыми молекулами и включают в себя несколько классов веществ. Распространённым строительным материалом для липидов и транспортных частиц, которыми называются липопротеины, является холестерин. Эстерифицированный холестерин образует гидрофобное ядро липопротеинов, а свободный, вместе с фосфолипидами, является строительным материалом для поверхностного слоя [9].

Изменение концентрации липидов является фактором риска преэклампсии. Накопление липидов и липопротеинов в стенках сосудов может вызывать образование атероматических бляшек с дальнейшим формированием атеросклероза. Также характерным для женщин с преэклампсией является изменение соотношения содержания триглицеридов и липопротеинов высокой плотности [10, 11].

По данным литературы, уровень липидов находится под постоянным контролем генетических и экологических факторов, взаимодействующих между собой [12].

Изучение генетических аспектов регуляции метаболизма липидов в сегодняшней предиктивной

медицине приобретает особую значимость, так как помогает реализации дифференцированных подходов к диагностике, лечению и профилактике ПЭ.

Ген *ApoE* ответственен за образование аполипопротеина E, который принимает участие в производстве, транспорте и утилизации холестерина в организме. ApoE является лигандом для гена *LDLR* (гена семейной гиперхолестеринемии) и обладает антиатерогенным действием, влияя на клиренс ремнантов липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов промежуточной плотности, уменьшая уровень холестерина в плазме крови [13].

Молекула ApoE представлена тремя изоформами: ApoE2 (cys112, cys158), ApoE3 (cys112, arg158), ApoE4 (arg112, arg158). Исследуемая в работе изоформа ApoE4 (*ApoE* 388 T>C) рассматривается как фактор развития болезни Альцгеймера и ишемической болезни сердца [14].

Со времени обнаружения взаимосвязи полиморфизма ApoE и риском развития болезни Альцгеймера интенсивно изучается роль кодируемого данным геном белка при нормальном метаболизме центральной нервной системы: участие в липидном обмене, нейропротективных, эндотелиотропных свойствах и так далее. По данным исследования [15], средняя частота встречаемости аллеля ApoE4 у людей 15-20 %.

По данным современных литературных источников, сведения о роли *ApoE* достаточно противоречивы для различных регионов и популяций. Так, по данным CeGat Центра генетики человека в Тюбингене, роль *ApoE* 388 T>C имеет неопределённое значение, а по данным исследований в Университете Джона Хопкинса, роль патогенная [16].

Ген *CETP* кодирует белок-переносчик эфиров холестерина и переводит антиатерогенные липопротеины высокой плотности в атерогенные липопротеины низкой плотности. В мировых популяционных исследованиях показано, что у носителей аллеля *CETP*1264G снижена активность транспортера и, следовательно, повышен уровень липопротеинов высокой плотности, а также обнаружены обратные ассоциации с риском развития атеросклероза.

В некоторых исследованиях установлено, что аллель *CETP*1264G (OR = 4,96, CL95%: 2,13-11,53, p = 0,0002) оказывает отрицательное воздействие на поддержание стабильного уровня холестерина, липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности, так как ген ответственен за синтез белка, играющего роль в транспортировке эфиров холестерина между липопротеинами [12].

Генотип *CETP* G1264A определяет функциональную реализацию и размер белка, принимающего участие в транспорте эфиров холестерина из липопротеинов высокой плотности в липопротеины низкой плотности, что обуславливает снижение общего холестерина и повышение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности в крови [17].

Значимость и распространение вариантных аллелей локуса *CETP* G1264A, по данным литератур-

ных источников, имеет противоречивую трактовку. Исследования в Университете Джона Хопкинса показали, что роль гена имеет неопределенное значение, а по данным, полученным генетическим отделом лаборатории патобиологии и генетики Расада, роль гена *SETP* считается протективной [18].

Аллель *SETP* 1264G выявляется в среднем у 45 % жителей Южной и 43,7 % Восточной Азии, среди населения Центральной и Южной Америки – в 40,1 % случаев. Европейские популяции характеризуются пониженной частотой встречаемости данного аллеля – 33,1 % [19].

Также в настоящее время достоверно неизвестна роль вариантных аллелей локуса *SETP* G1264A и их значимость в патогенезе развития преэклампсии и дислипидемии.

Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют достоверные данные о роли полиморфных маркеров в генах липидного обмена в контексте патогенеза развития преэклампсии. Для дальнейшего изучения генетической предрасположенности к данной патологии необходимо изучать не только вклад отдельных генетических детерминант, но и учитывать ген-генные и ген-средовые взаимодействия в механизмах развития преэклампсии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование, в работе проанализированы анамнестические факторы и генетические исследования 60 беременных женщин, госпитализированных в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России г. Екатеринбург.

В результате были сформированы 2 группы: основная группа женщин с выявленной преэклампсией тяжелой и умеренной степени тяжести ( $n = 30$ ) и группа сравнения, в которую вошли беременные с высоким риском развития преэклампсии по данным проведенного пренатального скрининга I триместра, но без реализации преэклампсии ( $n = 30$ ). Поводом для госпитализации в стационар пациенток 2-й группы явились хроническая плацентарная недостаточность, гестационный сахарный диабет, угроза преждевременных родов.

Женщины получили полную информацию о цели проводимого исследования и подписали информированное согласие.

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили образцы ДНК женщин, выделенные из венозной крови с использованием комплекта реагентов производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, «ДНК-сорб-В».

Были проанализированы полиморфные варианты генов липидного обмена: *ApoE* 388 T>C (rs429358), *LPL* 447 C>G (rs328), *SETP* 1264 G>A (rs5882). Типирование генетических полиморфизмов осуществляли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) со снятием кривых плавления продуктов амплификации с использованием комплектов реа-

гентов фирмы ООО «ТестГен». Анализ полученных результатов проводили в автоматическом режиме с применением программного обеспечения детектирующего амплификатора ДТ-96 (НПО «ДНК-Технология»).

Биохимическое исследование сыворотки венозной крови выполнено на автоматическом анализаторе «Sapphire 400». Биохимические методы исследования включали определение глюкозы, общего белка, альбумина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), показателей липидного спектра: холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, билирубина с фракциями, мочевины, креатинина.

Статистическую обработку данных проводимого исследования проводили с использованием прикладной программы Statistica 13.0. Распределение по частотам аллелей и генотипов, структуру факторов риска, клинических проявлений преэклампсии оценивали по методу  $\chi^2$  Пирсона (Person) и  $\chi^2$  Йетса (Yates). Относительный риск реализации преэклампсии оценивали по показателю соотношения шансов (OR, odds ratio) с доверительным интервалом 95% (CL 95%). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . В случае высокополиморфных локусов оценку соответствия реального распределения генотипов относительно ожидаемого при равновесии Харди-Вайнберга проводили с применением теста  $\chi^2$ . Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток в группах был сопоставим и составил  $32,0 \pm 7,77$  года в 1-й группе и  $31,0 \pm 7,87$  год во 2-й группе, среднее значение срока гестации составило  $33,1 \pm 4,96$  и  $34,8 \pm 3,12$  недель соответственно для первой и второй групп ( $p = 0,05$ ).

В браке состояли 23 пациентки первой группы (73,33%) и 25 женщин второй группы (86,66 %), что определило сопоставимость групп ( $p > 0,05$ ).

Паритет беременности у женщин в обеих группах достоверно не различался: в первой группе доля первобеременных женщин оказалась незначительно выше, чем во второй, и составила 11 женщин (36,7 %) против 10 женщин (33,33 %) во второй группе ( $p > 0,05$ ). Первородящие женщины преобладали в первой группе – 18 пациенток, их доля составила 60 %, а во второй – 14 пациенток – 46,66 % ( $p > 0,05$ ).

В первой группе 10 женщин (33,33 %), а во второй группе 8 пациенток (26,66 %) имели в анамнезе прерывание беременности по желанию ( $p > 0,05$ ). Частота самопроизвольных прерываний беременности составила 26,66 % и 26,66 % для каждой группы соответственно ( $p = 1,00$ ). Женщины первой группы имели в анамнезе эпизод бесплодия в 26,66 % случаев (8 человек), а второй – в 13,33 % (4 человека), что не определило значимой разницы ( $p = 0,20$ ).

Таким образом, группы по возрасту, социально-мужскому положению и паритету были сопоставимы (рис.).

Структура факторов риска развития преэклампсии оценивалась согласно данным анамнеза в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [20] и представлена в таблице 1, из которой следует, что значительно чаще женщины первой группы страдали хронической артериальной гипертензией ( $p = 0,01$ ) – 43,33 % по сравнению с пациентками второй группы – 16,66 % при  $p < 0,05$  и ОШ 3,824 (CL 95%, 1.15; 12.71). Такие факторы риска, как хронические заболевания почек и мутация Лейдена, были выявлены только у пациенток первой группы.

Клинические проявления преэклампсии распределились следующим образом: уровень артериальной гипертензии выше 140/90 мм рт. ст. но ниже 160/100 мм рт.ст. зарегистрирован у 33,33 % женщин, высокая артериальная гипертензия с уровнем АД выше 160/100 мм рт. ст. выявлена у 66,66 % пациенток.

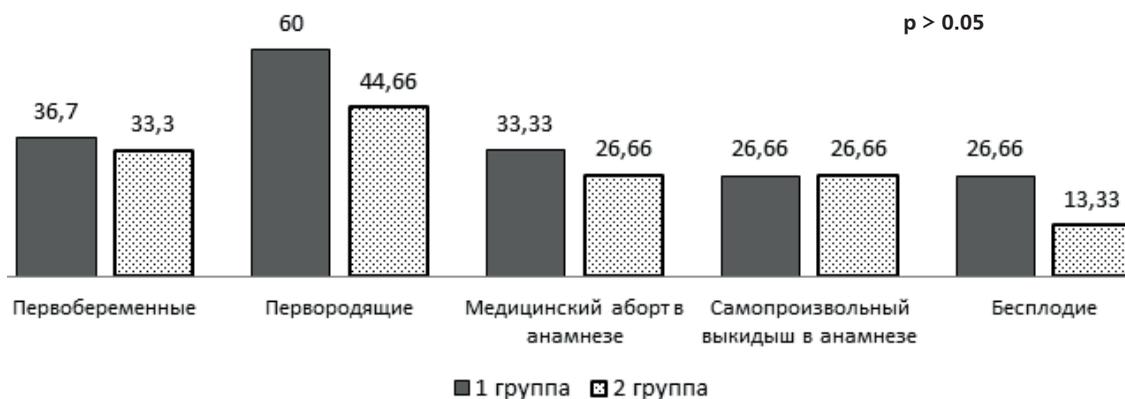
Клинически незначимая протеинурия ( $< 0,3$  г/л) выявлена у 10 % пациенток, протеинурия выше 0,3 г/л – у 20 % женщин, выше 3 г/л – у 63,33 % пациенток, у остальных 7,67 % пациенток протеинурия не выявлена. Тромбоцитопения выявлена у 20 % женщин, неврологическая симптоматика в виде головной боли – у 23,33 %, головокружение отмечали 10 %. Сопутствующая тошнота стала критерием преэклампсии у 6,66 % женщин, рвота – у 6,66 %. Выраженные отеки выявлены практически у каждой четвертой пациентки (23 %). У 6,66 % женщин выявлена антенатальная гибель плода (табл. 2).

Осложнения данной беременности для пациенток обеих групп распределились следующим образом: гестационный сахарный диабет (ГСД) выявлен у 43,33 % пациенток первой группы и у 40 % пациенток второй группы ( $p > 0,05$ ). Хроническая внутриматочная инфекция (ХВМИ) выявлена у 3,33 % женщин первой и у 20 % женщин второй группы ( $p < 0,05$ ). Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) выявлена у каждой десятой пациентки у

**Таблица 1**  
**Структура анамнестических факторов риска развития преэклампсии**  
**Table 1**  
**Structure of anamnestic risk factors for the development of preeclampsia**

Факторы риска	1 группа	2 группа	p	ОШ (CL95%)
	(n = 30)	(n = 30)		
	абс. (%)	абс. (%)		
Преэклампсия в анамнезе	5 (16,66)	3 (10,00)	0,22	
Хроническая артериальная гипертензия	13 (43,33)	5 (16,66)	0,01	3,824
Многоплодная беременность	2 (6,66)	5 (16,66)	0,19	
Манифестный сахарный диабет	2 (6,66)	1 (3,33)	0,28	
Ожирение	10 (33,33)	8 (26,66)	0,31	
Антифосфолипидный синдром	1 (3,33)	0(0)	0,16	
Вспомогательные репродуктивные технологии	4 (13,33)	5 (16,66)	0,47	
Продолжительность половой жизни менее 6 месяцев	1 (3,33)	2 (6,66)	0,27	
Хронические заболевания почек	1 (3,33)	0	0,16	
Мутация Лейдена	1 (3,33)	0	0,16	

**Рисунок**  
**Структура акушерского анамнеза у пациенток обеих групп**  
**Figure**  
**Structure of obstetric anamnesis in patients of both groups**



первой группе, доля таких женщин во второй группе составила 13,33 % ( $p > 0,05$ ). За время беременности 20 % пациенток первой группы нуждались в стационарном лечении в связи с угрозой прерывания беременности, доля женщин второй группы, у которых выявлена угроза прерывания, составила 13,33 % ( $p > 0,05$ ). Угроза преждевременных родов (ПР) осложнила беременность у 16,66 % пациенток 1-й группы и у 36,66 % пациенток 2-й группы ( $p < 0,05$ ). Рвота беременных выявлена у 3 % женщин первой группы, во второй группе таких пациенток не было ( $p > 0,05$ ). Анемией страдали 33 % пациенток первой и 20 % пациенток второй группы ( $p > 0,05$ ).

Доля женщин с перенесенной за время беременности новой коронавирусной инфекцией составила 20 % в первой группе и 10 % во второй ( $p > 0,05$ ). Острую респираторную вирусную инфекцию во время беременности перенесли 6,66 % беременных в первой группе и 3,33 % беременных во второй ( $p > 0,05$ ).

Задержка роста плода (ЗРП) чаще встречалась в первой группе (36,66 %), чем во второй (26,66 %), однако достоверно значимо не различалась ( $p > 0,05$ ).

Нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК) выявлено у 63,33 % пациенток первой группы и у 56,66 % пациенток второй группы ( $p > 0,05$ ). Многоводие выявлено у 10 % женщин первой группы и у 16,66 % женщин второй ( $p > 0,05$ ); маловодие – у 10 % и у 23,33 % соответственно ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Проведено исследование биохимического профиля обеих групп пациенток. Концентрация общего

белка достоверно не различалась: в первой группе составила  $59,56 \pm 7,90$  г/л, во второй –  $62,24 \pm 6,65$  г/л ( $p > 0,05$ ). Уровень альбумина в обеих группах также значимо не различался и составил  $32,34 \pm 4,41$  г/л и  $33,86 \pm 3,06$  г/л для первой и второй групп соответственно ( $p > 0,05$ ). Уровень общего холестерина в первой группе составил  $7,27 \pm 1,99$  ммоль/л, во второй –  $6,4 \pm 1,36$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ), триглицеридов  $3,4 \pm 1,01$  ммоль/л в первой группе и  $2,81 \pm 0,69$  ммоль/л во второй ( $p > 0,05$ ); уровень липопротеинов высокой плотности в первой группе составил  $1,73 \pm 0,86$  ммоль/л и  $1,56 \pm 0,39$  ммоль/л во второй группе ( $p > 0,05$ ); уровень липопротеинов низкой плотности составил  $4,10 \pm 0,22$  ммоль/л в первой группе и  $3,83 \pm 0,86$  ммоль/л во второй ( $p > 0,05$ ).

Достоверные отличия по данным биохимического анализа крови выявлены в содержании ЛДГ ( $499,26 \pm 410,21$  ЕД/л в 1-й группе и  $237,76 \pm 144,14$  ЕД/л во 2-й,  $p < 0,05$ ), и амилазы ( $63,06 \pm 29,3$  ЕД/л в 1-й группе и  $90,68 \pm 27,93$  ЕД/л во 2-й,  $p < 0,05$ ).

Для оценки вклада генетической составляющей в изменения липидного обмена у пациенток обеих групп были проанализированы полиморфизмы генов липидного обмена – ApoE, CETP, LPL.

Проведенные исследования показали значимую разницу в распределении аллелей и генотипов в группах женщин с реализованной преэклампсией и без преэклампсии по полиморфным маркерам ApoE 388 T>C и , CETP 1264 G>A. В группе женщин с реализованной преэклампсией наиболее часто встречаются генотипы ApoE 388TT (OR = 3,05, CL95%:

Таблица 2  
Распределение клинических проявлений преэклампсии у пациенток 1 группы

Table 2  
Distribution of clinical manifestations of preeclampsia in group 1 patients

Клинические проявления	%	Абс.
Со стороны сердечно-сосудистой системы		
АГ > 140/90 < 160/100 мм рт. ст.	33,33	10
АГ > 160/100 мм. рт. ст.	66,66	20
Со стороны мочевыделительной системы		
Протеинурия < 0,3 г/л	10,00	3
Протеинурия > 0,3 г/л	20,00	6
Протеинурия > 3 г/л	63,33	19
Выраженные отеки	23,33	7
Со стороны ЖКТ		
Боль в эпигастрии	3,33	1
Тошнота	6,66	2
Рвота	6,66	2
Повышение АЛТ/АСТ > 40 МЕ/л	26,66	8
Со стороны ЦНС		
Головная боль	23,33	7
Головокружение	10,00	3
Со стороны системы гемостаза		
Тромбоцитопения	20,00	6
Со стороны плода		
Задержка роста плода	36,66	11
Антенатальная гибель плода	6,66	2

1,05-8,91,  $p = 0,0371$ ) в сравнении с группой женщин без преэклампсии, у которых преобладают генотипы, содержащие хотя бы один вариантный аллель *ApoE* 388C (OR = 0,35, CL95%: 0,76-0,16,  $p = 0,0074$ )

Различия получены и по частоте встречаемости аллелей по полиморфизму *ApoE* 388 T>C: в группе женщин с преэклампсией чаще регистрировался аллель *ApoE* 388T (OR = 2,88, CL95%: 1,32-6,27,  $p = 0,0074$ ), а в группе сравнения, наоборот, выше была частота встречаемости вариантного аллеля C (OR = 0,35, CL95%: 0,76-0,16,  $p = 0,0074$ ).

В проведенном нами исследовании можно предположить протективную роль исследуемого аллеля *ApoE* 388C (rs429358). В группе женщин с реализованной преэклампсией наиболее часто встречаются генотипы *ApoE* 388TT в сравнении с группой без преэклампсии, у которых, в свою очередь, преобладают генотипы, содержащие вариантные аллели.

Таким образом, «минорный» аллель *ApoE* 388C обладает протективным эффектом в отношении риска развития преэклампсии, в то время как *ApoE* 388T увеличивает риск развития преэклампсии.

Распределение аллелей и генотипов в исследуемых группах женщин по полиморфному маркеру *SETP* 1264 G>A показал, что среди женщин с не реализовавшейся преэклампсией преобладает генотип *SETP*1264AA (OR = 0,21, CL95%: 0,55-0,08,  $p = 0,0050$ ) в сравнении с группой пациенток, у которых наблюдалось развитие преэклампсии. В этой группе, наоборот, наблюдалось преобладание генотипов, содержащих, как минимум, один вариантный аллель *SETP*1264G (OR = 4,96, CL95%: 2,13-11,53,  $p = 0,0002$ ).

По частоте встречаемости аллельных вариантов по полиморфизму *SETP*1264 G>A также наблюдались различия в сравниваемых группах. Так, в группе сравнения наиболее часто встречался аллель *SETP*1264A (OR = 0,21, CL95%: 0,47-0,09,  $p = 0,0002$ ), а в группе пациенток с преэклампсией более часто встречаемый вариантный аллель *SETP*1264G (OR = 4,96, CL95%: 2,13-11,53,  $p = 0,0002$ ).

Как показало использование доминантной модели, среди женщин с преэклампсией наиболее часто

встречаются генотипы *SETP*1264AG и *SETP*1264GG (OR = 4,75, CL95%: 1,59-14,17,  $p = 0,0043$ ) в сравнении с женщинами без преэклампсии.

Таким образом, была выявлена ассоциация между генотипами *ApoE* 388TT, *SETP* 1264AG, *SETP*1264GG и клиническим развитием преэклампсии различной степени (табл. 4).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность пациенток основной группы наиболее часто наступает на фоне хронической артериальной гипертензии, что позволяет отнести данных пациенток к группе риска по возникновению преэклампсии, диктует необходимость проведения прегравидарной подготовки, включающей подбор антигипертензивной терапии.

Реализация преэклампсии не всегда сопровождается достоверными изменениями липидного спектра у беременных, однако отмечается тенденция к увеличению концентрации липидов различных фракций у женщин с реализованной преэклампсией. Таким образом, гены, отвечающие за метаболизм липидов, могут стать маркером диагностики преэклампсии.

У женщин с развившейся преэклампсией наиболее часто встречается генотип 388TT гена *ApoE* T388C (OR = 3,05, CL95%: 1,05-8,91,  $p = 0,0371$ ), а среди женщин без преэклампсии чаще встречается хотя бы один вариантный аллель 388C (OR = 0,35, CL95%: 0,76-0,16,  $p = 0,0074$ ), что может свидетельствовать о значимой роли гена в патогенезе развития преэклампсии.

В группе сравнения наиболее часто встречается аллель *SETP* 1264A (OR = 0,21, CL95%: 0,47-0,09,  $p = 0,0002$ ), а в группе пациенток с преэклампсией чаще встречается вариантный аллель *SETP*1264G (OR = 4,96, CL95%: 2,13-11,53,  $p = 0,0002$ ). Также в группе женщин с преэклампсией наиболее часто встречаются генотипы *SETP*1264AG и *SETP*1264GG по доминантной модели наследования (OR = 4,75, CL95%: 1,59-14,17,  $p = 0,0043$ ) в сравнении с группой женщин без преэклампсии. Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятной роли «минорных» аллелей в патогенезе развития преэклампсии.

Таблица 3  
Осложнения данной беременности у пациенток обеих групп, абс. (%)

Table 3  
Complications of this pregnancy in patients of both groups, abs. (%)

Осложнение беременности	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)	p
ГСД	13(43,33)	12(40,00)	0,39
Угроза ПР	5(16,66)	11(36,66)	0,04
Рвота беременных	1(3,33)	0	0,16
Анемия	10(33,33)	6(20,00)	0,12
ЗРП	11(36,66)	8(26,66)	0,20
НМПК	19(63,33)	17(56,66)	0,30
Многоводие	3(10,00)	5(16,66)	0,22
Маловодие	3(10,00)	7(23,33)	0,08
COVID-19	6(20,00)	3(10,00)	0,14

Таблица 4  
Частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов липидного обмена у женщин обеих групп  
Table 4  
Frequencies of alleles and genotypes of polymorphic variants of lipid metabolism genes in women of both groups

Полиморфизм	Генотип/ аллель	Женщины с ПЭ, %	Женщины группы сравнения, %	p	OR (CL95%)
ApoE	TT	70	43,3	0,1037	
	TC	13,3	20		
	CC	16,7	36,7		
rs429358	T	76,7	53,3	0,0074	2,88 (1,32-6,27)
	C	23,3	46,7		
388 T>C	TT	70	43,3	0,0371	3,05 (1,05-8,91)
	TC+CC	30	56,7		
	CC	46,7	30		
LPL	GC	26,7	33,3	0,4101	
	GG	26,7	36,7		
rs328	C	60	46,7	0,1432	
	G	40	53,3		
Ser447Ter C>G	CC	46,7	30	0,1843	
	GC+GG	53,3	70		
CETP	AA	36,7	73,3	0,0050	0,21 (0,55-0,08)
	AG	33,3	23,3		
rs5882	GG	30	33,3	0,0002	12,43 (2,64-58,54)
	A	53,3	85		
G1264A	G	46,7	15	0,0043	4,96 (2,13-11,53)
	AA	36,7	73,3		
G>A	AG+GG	63,3	26,7		0,21 (0,63-0,07)
					4,75 (1,59-14,17)

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Fetisova IN, Panova IA, Rokotyanskaya EA, Ratnikova SYu, Smirnova EV, Fetisov NS. The genetic factors which exert influence on preeclampsia development. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2015; 20(3): 13-16. Russian (Фетисова И.Н., Панова И.А., Рокотянская Е.А. Ратникова С.Ю., Смирнова Е.В., Фетисов Н.С. Генетические факторы развития преэклампсии //Вестник Ивановской медицинской академии. 2015. Т. 20, № 3. С. 13-16.)
- Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathogenesis, prevention and long-term complications. *Semin Nephrol*. 2017; 37(4): 386-397. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.011
- Pylaeva NYu, Shifman EM, Kulikov AV, Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, Filippov OS, Babich TY. Preeclampsia. Eclampsia. Anesthesia and intensive care in childbirth and the postpartum period. Literature review. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*. 2020; 1: 41-52. Russian (Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Куликов А.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Бабич Т.Ю. Преэклампсия. Эклампсия. Анестезия и интенсивная терапия в родах и послеродовом периоде. Обзор литературы //Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020. № 1. С. 41-52.) doi: 10.21320/1818-474X-2020-1-41-52
- Frolova NI, Belokrinitskaya TE, Kolmakova KA. Molecular markers and epigenetic risk factors of preeclampsia in the era of predictive medicine. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019; 18(4): 95-103. Russian (Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Колмакова К.А. Молекулярные маркеры и эпигенетические факторы риска преэклампсии в эпоху предиктивной медицины //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18, № 4. С. 95-103.) doi: 10.20953/1726-1678-2019-95-103
- Morgoyeva AA, Tsakhilova SG, Sakvarelidze NYu, Zikova AS, Olisayeva IV. The Role of Extracellular Vesicles in the Development of Endothelial Dysfunction in Preeclampsia. *Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology*. 2021; 17(32): 8-12. Russian (Моргоева А.А., Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н.Ю., Зыкова А.С., Олисаева О.В. Роль внеклеточных везикул в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии //Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2021. Т. 17, № 32. С. 8-12.) doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-32-8-12
- Khodzhaeva ZS, Kholin AM, Shuvalova MP, Ivanets TYu, Demura SA, Galichkina IV. A russian model for evaluating the efficiency of the sFlt-1/PlGF test for preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2019; 2: 52-58. Russian (Ходжаева З.С.,

- Холин А.М., Шувалова М.П., Иванец Т.Ю., Демуря С.А., Галичкина И.В. Российская модель оценки эффективности теста на преэклампсию sFlt-1/PlGF //Акушерство и гинекология. 2019. № 2. С. 52-58.) doi: 10.18565/aig.2019.2.52-58
7. Masini G, Foo LF, Tay J, Wilkinson IB, Valensise H, Gyselaers W, Lees CC. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226(2S): S1006-S1018. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.052
  8. Sidorova IS, Nikitina NA. Features of the pathogenesis of endotheliosis in preeclampsia. *Obstetrics and gynecology.* 2015; 1: 72-78. Russian (Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2015. № 1. С. 72-78.)
  9. Yang Y, Wang Y, Lv Y, Ding H. Dissecting the Roles of Lipids in Preeclampsia. *Metabolites.* 2022; 12(7): 590. doi: 10.3390/metabo12070590
  10. Melhem H, Kallol S, Huang X, Lüthi M, Ontsouka CE, Keogh A, et al. Placental secretion of apolipoprotein A1 and E: the anti-atherogenic impact of the placenta. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 6225. doi: 10.1038/s41598-019-42522-1
  11. Jacobsen DP, Fjeldstad HE, Johnsen GM, Fosheim IK, Moe K, Alnæs-Katjavivi P, et al. Acute Atherosclerosis Lesions at the Fetal-Maternal Border: Current Knowledge and Implications for Maternal Cardiovascular Health. *Front Immunol.* 2021; 12: 791606. doi: 10.3389/fimmu.2021.791606
  12. Sobolevskaya IS, Myadelets OD, Semyonov VM, Zykova OS, Sobolevsky SL, Pashinskaya ES. Structural and functional features of some genes involved in lipid metabolism and transport. *Vitebsk Medical Journal.* 2018; 17(5): 17-27. Russian (Соболевская И.С., Мяделец О.Д., Семёнов В.М., Зыкова О.С., Соболевский С.Л., Пашинская Е.С. Структурные и функциональные особенности некоторых генов, участвующих в метаболизме и транспорте липидов //Вестник ВГМУ. 2018. Т. 17, № 5. С. 17-27.)
  13. Li H, Dhanasekaran P, Alexander ET, Rader DJ, Phillips MC, Lund-Katz S. Molecular mechanisms responsible for the differential effects of apoE3 and apoE4 on plasma lipoprotein-cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(4): 687-693. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.301193
  14. Morgen K, Ramirez A, Frölich L, Tost H, Plichta MM, Kölsch H, et al. Genetic interaction of PICALM and APOE is associated with brain atrophy and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014; 10(5 Suppl): S269-276. doi: 10.1016/j.jalz.2013.11.001
  15. Malashenkova IK, Krynskiy SA, Mamoshina MV, Didkovskiy NA. APOE gene polymorphism: the impact of APOE4 allele on systemic inflammation and its role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Medical Immunology (Russia).* 2018; 20(3): 303-312. Russian (Малашенкова И.К., Крынский С.А., Мамошина М.В., Дидковский Н.А. Полиморфизм гена ApoE: влияние аллеля ApoE4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера //Медицинская иммунология. 2018. Т. 20, № 3. С. 303-312.) doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-303-312
  16. National Library of Medicine: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/17864/?new\\_evidence=true](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/17864/?new_evidence=true)
  17. Papp AC, Pinsonneault JK, Wang D, Newman LC, Gong Y, Johnson JA, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) polymorphisms affect mRNA splicing, HDL levels, and sex-dependent cardiovascular risk. *PLoS One.* 2012; 7(3): e31930. doi: 10.1371/journal.pone.0031930
  18. ClinVar Miner: [https://clinvarminer.genetics.utah.edu/submissions-by-variant/NM\\_000078.3%28CETP%29%3Ac.1264G%3EA%20%28p.Val422Ile%29](https://clinvarminer.genetics.utah.edu/submissions-by-variant/NM_000078.3%28CETP%29%3Ac.1264G%3EA%20%28p.Val422Ile%29)
  19. Tabikhanova LE, Osipova LP, Voronina EN, Bragin AO, Filipenko ML. Polymorphism of lipid exchange genes in some populations of South and East Siberia. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2019; 23(8): 1011-1019. Russian (Табиханова А.Э., Осипова Л.П., Воронина Е.Н., Брагин А.О., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов липидного обмена в некоторых популяциях Южной и Восточной Сибири //Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019. Т. 23, № 8. С. 1011-1019.) doi: 10.18699/VJ19.578
  20. Clinical recommendations «Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period», 2021. Russian (Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде», 2021.

**КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:**

ДЕНИСОВ Артем Алексеевич

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России

E-mail: denisovartem1@yandex.ru

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ**

ДЕНИСОВ Артем Алексеевич, очный аспирант, врач акушер-гинеколог родового отделения, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия.  
E-mail: denisovartem1@yandex.ru

ПЕТРИЧЕНКО Анастасия Константиновна, врач клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия.  
E-mail: AKPetrich.ko@gmail.com

**INFORMATION ABOUT AUTHOR**

DENISOV Artem Alekseevich, postgraduate student, obstetrician-gynecologist of the obstetric department, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health, Yekaterinburg, Russia.  
E-mail: denisovartem1@yandex.ru

PETRICHENKO Anastasia Konstantinova, doctor of the clinical diagnostic laboratory, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health, Yekaterinburg, Russia.  
E-mail: AKPetrich.ko@gmail.com

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

БАШМАКОВА Надежда Васильевна, доктор мед. наук, профессор, главный науч. сотрудник, зав. отделением вспомогательных репродуктивных технологий, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: bashmakovanv@niiomm.ru

ТРЕТЬЯКОВА Татьяна Борисовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник отдела биохимических методов исследования, зав. лабораторией генетики, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия.  
E-mail: tbtreyakova@yandex.ru

ДАВЫДЕНКО Наталья Борисовна, канд. мед. наук, руководитель отдела разработки и внедрения новых медико-организационных форм перинатальной помощи, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия.  
E-mail: orgomm@mail.ru

ПЕСТРЯЕВА Людмила Анатольевна, канд. биол. наук, руководитель научного отделения биохимических методов исследования, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия.  
E-mail: pestryaval@yandex.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

BASHMAKOVA Nadezhda Vasilievna, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, head of the department of assisted reproductive technologies, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health, Yekaterinburg, Russia. E-mail: bashmakovanv@niiomm.ru

TRETYAKOVA Tatyana Borisovna, candidate of medical sciences, senior researcher, department of biochemical research methods, head of the laboratory of genetics, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health, Yekaterinburg, Russia.  
E-mail: tbtreyakova@yandex.ru

DAVYDENKO Natalya Borisovna, candidate of medical sciences, head of the department for the development and implementation of new medical organizational forms of perinatal care, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health, Yekaterinburg, Russia.  
E-mail: orgomm@mail.ru

PESTRYAEVA Lyudmila Anatolyevna, candidate of biological sciences, head of the scientific department of biochemical research methods, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health, Yekaterinburg, Russia. E-mail: pestryaval@yandex.ru