

Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии

Т.Е.Белокриницкая[✉], Н.И.Фролова, Н.Н.Страмбовская, К.А.Колмакова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. 672090, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а

[✉]tanbell24@mail.ru

Аннотация

Цель. Проанализировать частоту встречаемости полиморфизмов и комбинаций генов *AGT-704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *eNO3-786T>C*, *eNOS3-894G>C*, *ADD1-1378G>T*, *CYP11B2-304C>T*, *GNB3-825C>T* и дать оценку их ассоциации с риском развития тяжелой преэклампсии.

Материалы и методы. В исследование были включены женщины раннего фертильного возраста (20–35 лет) со спонтанной одноплодной беременностью, отсутствием вредных привычек (курение, прием алкоголя или наркотических средств), экстрагенитальных заболеваний, семейной (мать или сестра) или индивидуальной истории преэклампсии, с индексом массы тела в I триместре гестации менее 35 кг/м². Основную группу составили 100 пациенток с тяжелой преэклампсией, группу контроля – 100 женщин с неосложненной беременностью. Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции. Анализ результатов включал соответствие закону Харди–Вайнберга, критерий V Крамера, χ^2 -тест, отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки распределения заявленных полиморфизмов генов и их аллелей использовали общую (χ^2 -тест, df=2) и мультипликативную (χ^2 -тест, df=1) модели наследования.

Результаты и обсуждение. У пациенток с тяжелой преэклампсией статистически значимо чаще идентифицированы мутантные гомозиготные генотипы *AGTR1-1166CC* ($\chi^2=5,54$; $p=0,05$) и *eNO3-786CC* ($\chi^2=23,05$; $p=1,0E-5$). Выявлена значимая ассоциация между носительством мутантного гомозиготного генотипа *eNO3-786CC* ($\chi^2=19,780$; $p=0,000$) и развитием тяжелой преэклампсии (ОШ 45,07, 95% ДИ 2,68–759,30). Комбинации мутантных аллелей потенциально предиктивных полиморфизмов вазоактивных генов у женщин с преэклампсией регистрировались в 7,7 раза чаще (23% vs 3%; $\chi^2=17,683$, $p=0,000$; средняя связь V Крамера), что обусловило наличие значимой ассоциативной связи с риском развития осложнения заболевания (ОШ 9,658, 95% ДИ 2,795–33,367).

Заключение. Установлено синергическое взаимодействие между полиморфными локусами при тяжелой преэклампсии. На роль молекулярно-генетических предикторов тяжелой преэклампсии могут претендовать мутантный гомозиготный генотип *eNO3-786CC*, а также комбинация не менее двух мутантных аллелей генов-кандидатов на артериальную гипертензию или их сочетание с мутантным геном *ADD1-1378TT* или *GNB3-825TT*.

Ключевые слова: полиморфизм генов, мультилокусный анализ, преэклампсия, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия.

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Страмбовская Н.Н., Колмакова К.А. Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии. Гинекология. 2019; 21 (1): 10–13. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190231

Original Article

Vasoactive genes as molecular and genetic predictors of severe preeclampsia

Tatiana E. Belokrinitskaya[✉], Nataliya I. Frolova, Natal'ia N. Strambovskaia, Kristina A. Kolmakova

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 39a, Gor'kogo st., Chita, 672090, Russian Federation.

[✉]tanbell24@mail.ru

Abstract

Aim. To analyze an incidence rate of polymorphisms and combinations of genes *AGT-704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *eNO3-786T>C*, *eNOS3-894G>C*, *ADD1-1378G>T*, *CYP11B2-304C>T*, *GNB3-825C>T* and to assess their association with a risk of severe pre-eclampsia.

Materials and methods. The study included women of early fertile age (20–35 years old) with spontaneous singleton pregnancy, no bad habits (smoking, alcohol or drug use), no extragenital diseases and no family (mother or sister) or an individual history of pre-eclampsia and with body mass index in the first trimester of pregnancy less than 35 kg/m². The study group consisted of 100 patients with severe preeclampsia and the control group included 100 women with uncomplicated pregnancy. Genotyping was carried out by method of polymerase chain reaction. Data analysis included compliance with the Hardy – Weinberg law, Cramer's V criterion, χ^2 test, odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI). To assess a distribution of stated polymorphisms of genes and their alleles a general (χ^2 test, df=2) and multiplicative (χ^2 test, df=1) inheritance models were used.

Results and discussion. Patients with severe pre-eclampsia had statistically significantly higher incidence rate of mutant homozygous genotypes *AGTR1-1166CC* ($\chi^2=5,54$; $p=0,05$) and *eNO3-786CC* ($\chi^2=23,05$; $p=1,0E-5$). A significant association between a carrier of the mutant homozygous genotype *eNO3-786CC* ($\chi^2=19,780$; $p=0,000$) and severe pre-eclampsia (OR 45,07, 95% CI 2,68–759,30) was found out. Combinations of mutant alleles of potentially predictive polymorphisms of vasoactive genes in women with preeclampsia were recorded 7,7 times more often (23% vs 3%; $\chi^2=17,683$, $p=0,000$; average Cramer's V link) which led to a significant association link with a risk of a disease complication (OR 9,658, 95% CI 2,795–33,367).

Conclusion. A synergistic interaction between polymorphic loci in severe preeclampsia was established. The mutant homozygous genotype *eNO3-786CC* as well as a combination of at least two mutant alleles of genes – candidates for arterial hypertension or their combination with the mutant gene *ADD1-1378TT* or *GNB3-825TT* can claim a role of molecular and genetic predictors of severe preeclampsia.

Key words: gene polymorphism, multilocus analysis, preeclampsia, arterial hypertension, endothelial dysfunction.

For citation: Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Strambovskaia N.N., Kolmakova K.A. Vasoactive genes as molecular and genetic predictors of severe preeclampsia. Gynecology. 2019; 21 (1): 10–13. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190231

Гипертензивные расстройства во время беременности встречаются с частотой 5–30% беременностей; частота преэклампсии составляет 2–8%. Актуальность проблем обусловлена отсутствием тенденции к их снижению и тем, что эти заболевания являются причиной тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их детей. По мнению экспертов, при надлежщем междисциплинарном менеджменте большинство случаев неблагоприятных исходов являются предотвратимыми [1].

В последние годы для прогнозирования риска развития преэклампсии внимание исследователей привлекают по-

лиморфизмы генов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса и функции эндотелия, – ангиотензиногена, эндотелиальной синтазы окиси азота, α -аддуктина, гуанинсвязывающего протеина GNB3, цитохрома P-450 [2–8].

При наличии большого количества современных работ по данному вопросу выводы исследователей достаточно противоречивы, поскольку зависят от популяционных особенностей и этнической принадлежности пациенток исследуемых групп [2, 4–8]. Известно, что при оценке взаимосвязи генетических полиморфизмов с риском развития заболеваний следует принимать во внимание явление меж-

Таблица 1. Общая модель наследования (тест χ^2 , df=2) Table 1. General model of inheritance (test χ^2 , df = 2)						
Гено-типы	Беременные с преэклампсией* (n=100)	Здоровые беременные* (n=100)	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
AGT-704T>C						
ТТ	0,200	0,210	2,40	0,3	0,94	0,47–1,87
ТС	0,550	0,450			1,49	0,86–2,61
СС	0,250	0,340			0,65	0,35–1,19
AGT-521C>T						
СС	0,700	0,690	11,40*	0,003	1,05	0,57–1,91
СТ	0,290	0,190			1,74	0,90–3,37
ТТ	0,010**	0,120**			0,07	0,01–0,58
AGTR1-1166A>C						
АА	0,640	0,630	5,54**	0,05	1,04	0,59–1,86
АС	0,310	0,370			0,76	0,43–1,38
СС	0,050	0,000			11,58	0,63–212,21
AGTR2-1675G>A						
GG	0,280	0,210	1,47	0,48	1,46	0,76–2,80
GA	0,450	0,470			0,92	0,53–1,61
AA	0,270	0,320			0,79	0,43–1,45
eNO3-894G>C						
GG	0,620	0,630	0,42	0,81	0,96	0,54–1,70
GC	0,320	0,330			0,96	0,53–1,73
CC	0,060	0,040			1,53	0,42–5,60
eNO3-786T>C						
ТТ	0,340	0,550	23,05**	1,0E-5	0,42	0,24–0,75
ТС	0,480	0,450			1,13	0,65–1,97
СС	0,180**	0,000**			45,07**	2,68–759,30
ADD1-1378G>T						
GG	0,600	0,680	1,62	0,45	0,71	0,40–1,26
GT	0,320	0,270			1,27	0,69–2,34
ТТ	0,080	0,050			1,65	0,52–5,24
CYP11B2-304C>T						
СС	0,220	0,180	0,66	0,72	1,28	0,64–2,58
СТ	0,480	0,530			0,82	0,47–1,43
ТТ	0,300	0,290			1,05	0,57–1,93
GNB3-825C>T						
СС	0,550	0,460	2,56	0,28	1,43	0,82–2,50
СТ	0,390	0,500			0,64	0,36–1,12
ТТ	0,060	0,040			1,53	0,42–5,60

*Здесь и далее в табл. 2, 3 – распределение соответствует закону Харди–Вайнберга;

**различия статистически значимы ($p < 0,05$).

* Here and after in the tables 2, 3 – distribution corresponds to the Hardy–Weinberg law;

**differences are statistically significant ($p < 0,05$).

генных взаимодействий – возможность взаимодействия неаллельных генов, в результате которого при определенных сочетаниях генетических полиморфизмов могут меняться реализуемые ими эффекты [9, 10]. Исходя из изложенного, мы предположили, что мультилокусный анализ полиморфизмов генов-кандидатов артериальной гипертензии (АГ) и дисфункции эндотелия может выделить патогенетически значимые комбинации локусов, ассоциированные с тяжелой преэклампсией.

Цель исследования – проанализировать частоту встречаемости полиморфизмов и комбинаций генов *AGT-704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *ADD1-1378G>T*, *eNO3-786T>C*, *eNO3-894G>C*, *CYP11B2-304C>T*, *GNB3-825C>T* и дать оценку их ассоциации с риском развития тяжелой преэклампсии.

Материалы и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №64 от 23 июня 2014 г.) и проводилось на базе ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» г. Читы (главный врач – Е.Н.Агафонова). Основную группу составили 100 пациенток с тяжелой преэклампсией, группу контроля – 100 женщин с неосложненным течением гестации, сопоставимых по возрасту, социальному статусу и паритету.

Критерии включения в исследование:

- возраст матери от 20 до 35 лет;
- спонтанная одноплодная беременность;
- индекс массы тела менее 35 кг/м² в I триместре гестации;
- отсутствие вредных привычек (курение, прием алкоголя или наркотических средств), экстрагенитальных заболеваний, семейной (мать или сестра) или индивидуальной истории преэклампсии.

Диагноз «тяжелая преэклампсия» ставился согласно критериям, изложенным в клинических рекомендациях Минздрава России и Российского общества акушеров-гинекологов «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016 г.), и базировался на основании следующих симптомов: тяжелая АГ (систолическое артериальное давление более 160 мм рт. ст., диастолическое – более 110 мм рт. ст.), протеинурия более 5 г/л в 24-часовой пробе мочи или более 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 ч, один критерий или более тяжелой преэклампсии, свидетельствующий о развитии полиорганной недостаточности: HELLP(ELLP)-синдром; устойчивые головные боли, рвота или другие церебральные или зрительные расстройства; олигурия менее 500 мл/сут, повышение уровня креатинина; отек диска зрительного нерва; повышение ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы; тромбоцитопения и/или ее прогрессирование; боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота и др. [1].

Генотипирование для выявления интересующих нас полиморфизмов проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Проба-РАПИД генетика», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). В качестве метода использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) с использованием комплектов реагентов «КардиоГенетика гипертензия» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Генетические исследования выполнены в НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА (директор института – профессор Ю.А.Витковский). Частоты генотипов обследованных пациенток проверяли на соответствие закону Харди–Вайнберга.

Качественные данные представлены в виде числа n и % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе) или десятичной доли единицы (p).

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10. Достоверность различия между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t); между долями – по критерию χ^2 . Значения считали статистически достоверными при величине $\chi^2 > 3,84$, при $p < 0,05$. Для оценки распределения заявленных полиморфизмов генов и их аллелей использовали общую (χ^2 -тест, $df=2$) и мультипликативную (χ^2 -тест, $df=1$) модели наследования. Силу ассоциативной связи между изучаемыми генетическими полиморфизмами и ранними выкидышами оценивали по величине показателя V Крамера и отношения шансов (ОШ). Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p=95\%$.

Результаты и обсуждение

Пациентки сравниваемых групп были репрезентативны по возрасту: средний возраст обследованных варьировал от 20 до 35 лет и составил $31,1 \pm 3,9$ года в группе контроля и $31,5 \pm 3,3$ года – у пациенток с преэклампсией ($p > 0,05$).

Таблица 2. Мультипликативная модель наследования (тест χ^2 , df=1)
Table 2. Multiplicative model of inheritance (test χ^2 , df = 1)

Гено-тип/ми-норные аллели	Беременные с преэклампсией* (n=100)	Здоровые беременные* (n=100)	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
AGT-704T>C						
T	0,475	0,435	0,65	0,42	1,18	95% ДИ
C	0,525	0,565			0,85	
AGT-521C>T						
C	0,845	0,785	2,39	0,12	1,49	0,90–2,49
T	0,155	0,215			0,67	0,40–1,12
AGTR1-1166A>C						
A	0,795	0,815	0,25	0,61	0,88	0,54–1,44
C	0,205	0,185			1,14	0,69–1,86
AGTR2-1675G>A						
G	0,505	0,445	1,44	0,23	1,27	0,86–1,89
A	0,495	0,555			0,79	0,53–1,16
eNOS3-894G>C						
G	0,780	0,795	0,13	0,71	0,91	0,57–1,48
C	0,220	0,205			1,09	0,68–1,77
eNOS3-786T>C						
T	0,580	0,775	17,40**	3,0E-5	0,40	0,26–0,62
C	0,420**	0,225**			2,49	1,61–3,85
ADD1-1378G>T						
G	0,760	0,815	1,81	0,18	0,72	0,44–1,16
T	0,240	0,185			1,39	0,86–2,25
CYP11B2-304C>T						
C	0,460	0,445	0,09	0,76	1,06	0,72–1,58
T	0,540	0,555			0,94	0,63–1,40
GNB3-825C>T						
C	0,745	0,710	0,62	0,43	1,19	0,77–1,85
T	0,255	0,290			0,84	0,54–1,30

Для оценки распространенности заявленных генетических полиморфизмов использованы общая и мультипликативная модели наследования. Распределение частот генотипов *AGT-704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *ADD1-1378G>T*, *eNOS3-786T>C*, *eNOS3-894G>C*, *CYP11B2-304C>T*, *GNB3-825C>T* и их аллелей соответствовало закону Харди–Вайнберга (табл. 1, 2).

При оценке общей модели наследования (тест χ^2 , df=2) заявленных полиморфизмов нами установлены статистически значимые различия относительно мутантных гомозиготных вариантов генов ангиотензиногена *AGT-521C>T*

($\chi^2=11,40$; $p=0,003$), эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS3-786T>C* ($\chi^2=23,05$; $p=1,0E-5$) и гена рецептора 1-го типа ангиотензина II *AGTR1-1166A>C* ($\chi^2=5,54$; $p=0,05$); см. табл. 1. При этом примечательным является факт, что у пациенток с преэклампсией мутантный гомозиготный вариант полиморфизма ангиотензиногена *AGT-521TT* был идентифицирован в 12 раз реже (1% vs 12%; $p\chi^2=0,002$), что можно объяснить взаимосвязью генов ангиотензинконвертирующих ферментов с высоким риском женского бесплодия [11].

Ассоциативную связь с риском развития тяжелой преэклампсии продемонстрировал только мутантный гомозиготный генотип *eNOS3-786CC* (ОШ 45,07, 95% ДИ 2,68–759,30); см. табл. 1.

Анализ мультипликативной модели наследования (тест χ^2 , df=1) минорных аллелей исследуемых полиморфизмов выявил предрасположенность к тяжелой преэклампсии только при наличии мутантного аллеля С гена эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS3-786T>C* ($\chi^2=17,40$; $p=3,0E-5$); см. табл. 2. Таким образом, наши результаты подтвердили, что мутантный аллель -786С гена *NOS3* связан с проявлениями дисфункции эндотелия и преэклампсией. Данный факт полностью совпадает с представлением, что функционально-значимые полиморфизмы гена *eNOS* могут претендовать на роль маркеров риска развития АГ, тяжелой преэклампсии, эклампсии при беременности за счет их активного участия в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления [9].

Статистически значимых различий в частоте встречаемости других интересующих нас полиморфизмов и их аллелей в сравниваемых группах беременных в нашем исследовании не установлено (см. табл. 1, 2).

Важным аспектом прогнозирования вероятности развития перинатальных и акушерских осложнений является сочетание минорных аллелей разных генов [9, 12]. Известно, что гомозиготность по одному функционально неполноценному аллелю является фактором повышенного риска осложнений беременности, а присутствие двух и более неблагоприятных аллелей полиморфизма различных генов в гетерозиготном состоянии может увеличить вероятность развития данного осложнения [2, 3, 9, 12].

Исходя из действующего правила эффекта накопления генетических влияний, мы придерживаемся мнения авторов, считающих, что данные генетические полиморфизмы могут выступать в качестве промотора в реализации АГ и системной дисфункции эндотелия, которые присутствуют при преэклампсии [13–16]. На основании изложенного и беря во внимание результаты исследования полиморфизмов вазоактивных генов, мы предположили, что, возможно, причиной развития данного осложнения беременности у молодых соматически здоровых пациенток является именно сочетание неблагоприятных аллелей заявленных генов.

При анализе комбинаций изучаемых полиморфизмов установлено, что у пациенток с тяжелой преэклампсией ста-

Таблица 3. Комбинации генетических полиморфизмов у пациенток сравниваемых групп и ОШ развития преэклампсии
Table 3. Combinations of genetic polymorphisms in patients of the compared groups and OR for preeclampsia development

Частота и виды комбинации полиморфизмов	Тяжелая преэклампсия (n=100)		Неосложненная беременность (n=100)		χ^2 , p	Критерий V Крамера, сила связи	ОШ, 95% ДИ	Стандартная ошибка ОШ (S)
	абс.	%	абс.	%				
Всего комбинаций	23	23	3	3	17,683*; 0,000	0,297*, средняя	9,658*, 2,795–33,367	0,633
2 гомозиготных варианта минорных аллелей	20*	20	3	3	14,198*; 0,000	0,266*, средняя	8,083*, 2,318–28,188	0,637
ADD1-1378TT + AGT-704CC	1	1	0	0				
AGT-704CC + eNOS3-786CC	2	2	0	0				
AGT-704CC + AGTR1-1166CC	1	1	0	0				
AGT-704CC + AGTR2-1675AA	8	8	3	3	2,405; 0,121	0,110, слабая	2,812, 0,724–10,924	0,692
AGTR2-1675AA + eNOS3-786CC	8	8	0	0	8,333*; 0,004	0,204, средняя		
3 гомозиготных варианта минорных аллелей	3	3	0	0	3,046; 0,081	0,123, слабая		
AGT-704CC + AGT-521TT + ADD1-1378TT	1	1	0	0				
AGT-704CC + eNOS3-786CC + GNB3-825TT	1	1	0	0				
AGTR1-1166CC + eNOS3-786CC + eNOS3-894CC	1	1	0	0				

статистически значимо чаще регистрировались сочетания потенциально предиктивных генотипов аллелей полиморфизма вазоактивных генов (23% vs 3%; $\chi^2=17,683$, $p=0,000$; средняя связь V Крамера 0,297), что обусловило наличие значимой ассоциативной связи с риском развития осложненной беременности (ОШ 9,658, 95% ДИ 2,795–33,367); табл. 3.

У пациенток с тяжелой преэклампсией с наибольшей частотой встречались двухлокусные комбинации (20% vs 3%; $\chi^2=14,198$, $p=0,000$), из которых чаще идентифицировались сочетания полиморфизма генов ангиотензин-рениновой системы и гена эндотелиальной синтазы оксида азота: *AGTR2-1675AA + eNOS3-786CC* ($\chi^2=8,333$, $p=0,004$). Трехлокусные комбинации в основной группе встречались реже, однако среди пациенток с нормально протекающей беременностью они не выявлены вовсе (3% vs 0%; $\chi^2=3,046$, $p=0,081$). Примечательно, что эти комплексы в большинстве имели в своем составе полиморфизм генов *AGT*, *AGTR1,2* и *NOS3*. Мы полагаем, что низкие частоты и, следовательно, сложности статистической обработки связаны с небольшими выборками, но обнаруженные потенциально предиктивные для развития тяжелой преэклампсии комбинации генотипов настраивают на более серьезный подход в изучении триггеров АГ и эндотелиальной дисфункции как ключевых звеньев патогенеза данного осложнения гестации.

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют об участии вазоактивных генов в патогенезе тяжелой преэклампсии. Принципиально важным является выявленный факт эффекта накопления: реализация преэклампсии имела место при сочетании полиморфизмов, ассоциированных с развитием АГ и эндотелиальной дисфункции. На роль молекулярно-генетических предикторов тяжелой преэклампсии могут претендовать мутантный гомозиготный генотип *eNOS3-786CC*, а также комбинация не менее 2 мутантных аллелей генов-кандидатов на АГ или их сочетание с мутантным геном α -аддуцина *ADD1-1378TT* или гуанинсвязывающего протеина *GNB3-825TT*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол), утв. МЗ РФ 7 июня 2016 №15-4/10/2-3484. М., 2016. [Adamyan L.V., Artyuk N.V., Belokrinitskaya T.E. et al. Hypertensive disorders during pregnancy, in the labor and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (protocol). Ministry of Health service of Russian Federation on June 7, 2016 №15-4/10/2-3484. Moscow, 2016 (in Russian).]
2. Радьков О.В., Калинин М.Н., Заварин В.В. Генофенотипический анализ полиморфизма M235T гена ангиотензиногена и преэклампсии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 9: 339–41.

- [Radkov O.V., Kalinkin M.N., Zavarin V.V. Genoproteomic analysis of angiotensinogen gene polymorphism M235T and preeclampsia. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. 2012; 9: 339–41 (in Russian).]
3. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Страмбовская Н.Н. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности у молодых здоровых женщин. *Дальневосточный мед. журн.* 2015; 3: 29–30.
- [Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Strambovskaya N.N. Molecular genetic prediction of pregnancy complications in young healthy women. *Dal'nevostochnyj med. zhurn.* 2015; 3: 29–30 (in Russian).]
4. 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.
5. Jebbink J, Wolters A, Fernando F et al. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome – a review. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822 (12): 1960–9. DOI: 10.1016/j.bbdis.2012.08.004
6. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy* 2014; 2014: 910751. DOI: 10.1155/2014/910751
7. Liao X, Wang W, Zeng Z et al. Association of alpha-ADD1 Gene and Hypertension Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2015; 21: 1634–41. DOI: 10.12659/MSM.893191
8. Vamsi UM, Swapna N, Padma G et al. Haplotype association and synergistic effect of human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in Indian patients. *Clin Exp Hypertens* 2016; 38 (8): 659–65. DOI: 10.1080/10641963.2016.1200595
9. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. В.С.Баранова. СПб.: Н-Л, 2009. [Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine. Pod red. V.S.Baranova. Saint Petersburg: N-L, 2009 (in Russian).]
10. Moore JH, Gilbert JC, Tsai CT et al. A flexible computational framework for detecting, characterizing, and interpreting statistical patterns of epistasis in genetic studies of human disease susceptibility. *J Theoretical Biol* 2006; 241: 252–61.
11. Al-Mutawa J. Interaction with angiotensin-converting enzyme-encoding gene in female infertility: Insertion and deletion polymorphism studies. *Saudi J Biol Sci* 2018; 25 (8): 1617–21. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.06.003
12. Заварин В.В., Калинин М.Н., Радьков О.В. Роль межгенных взаимодействий вазоактивных генов в формировании предрасположенности к преэклампсии. *Фундаментальные исследования*. 2011; 11 (1): 36–8. [Zavarin V.V., Kalinkin M.N., Radkov O.V. Role of gene-gene interactions of vasoactive genes in the formation of predisposition to preeclampsia. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; 11 (1): 36–8 (in Russian).]
13. Bahado-Singh R, Poon LC, Yilmaz A et al. Integrated Proteomic and Metabolic prediction of Term Preeclampsia. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 16189. DOI: 10.1038/s41598-017-15882-9
14. Moon JY, Moon MH, Kim KT et al. Cytochrome P450-mediated metabolic alterations in preeclampsia evaluated by quantitative steroid signatures. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139: 182–91. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.014
15. Sheppard SJ, Khalil RA. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2010; 10 (1): 33–52.
16. Ma L, Fan P, Liu XH et al. Interaction between *GNB3 C825T* and *ACE I/D* polymorphisms in pre-eclampsia. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015; 46 (1): 118–22

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>

Фролова Наталья Ивановна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: taasyaa@mail.ru

Страмбовская Наталья Николаевна – канд. мед. наук, доц., зав. лаб. молекулярной генетики НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: strambovskaya@yandex.ru

Колмакова Кристина Андреевна – ординатор каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: pochta@chitgma.ru

Tatiana E. Belokrinitskaya – PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric faculty, Chita State Medical Academy. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>

Natalia I. Frolova – PhD, Assistant professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric faculty, Chita State Medical Academy. E-mail: taasyaa@mail.ru

Natalya N. Strambovskaya – PhD, Associate professor, Head of the laboratory of molecular genetics of Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy. E-mail: strambovskaya@yandex.ru

Kristina A. Kolmakova – Resident doctor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric faculty, Chita State Medical Academy. E-mail: pochta@chitgma.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019