

**ФЕТИСОВ Николай Сергеевич**

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА  
И ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ТОНУС СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ,  
У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН  
С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

03.02.07 – Генетика

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Иваново – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, доцент  
доктор медицинских наук, профессор

**Панова Ирина Александровна**  
**Зинченко Рена Абульфазовна**

**Официальные оппоненты:**

профессор кафедры акушерства, гинекологии  
и репродуктивной медицины ФПК федерального  
государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования

«Российский университет дружбы народов»,  
доктор медицинских наук, профессор

**Соловьева Алина Викторовна**

заведующий лабораторией генетики нарушений  
репродукции федерального государственного  
бюджетного научного учреждения

«Медико-генетический научный центр»,  
доктор медицинских наук

**Черных Вячеслав Борисович**

**Ведущая организация** – федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России ([www.niimid.ru](http://www.niimid.ru)).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент

**Панова Ирина Александровна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность научного исследования**

Проблема артериальной гипертензии (АГ) у беременных продолжает оставаться одной из актуальных в современном акушерстве: в настоящее время 10% беременностей сопровождается гипертензивными осложнениями, в 2–8% случаев имеет место преэклампсия (ПЭ), 1–5% беременностей протекают на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ). Гипертензивные осложнения беременности являются одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [Шувалова М. П. и др., 2014; Сидорова И. С. и др., 2018]. Учитывая крайне негативные отдаленные последствия тяжелых гипертензивных осложнений беременности для здоровья и качества жизни как женщины, так и ребенка, данную проблему следует считать не только медицинской, но и социальной.

Артериальная гипертензия и ассоциированное с ней осложненное течение беременности является мультифакторной патологией, поскольку обусловлено аддитивным действием многих факторов: сочетанием неблагоприятного генетического фона пациента и негативным провоцирующим действием факторов внешней среды. Генная сеть заболевания широка, однако результаты поиска, по данным разных авторов, неоднозначны [Баранов В. С., 2009; Ворожищева А. Ю., 2014; Радьков О. В., 2012; Ramanathan G. et al., 2014].

Определение наследственных факторов риска, возможность их выявления до беременности позволит своевременно провести оценку вероятности развития гипертензивных нарушений при беременности и скорректировать терапию, направленную на предупреждение развития данного осложнения.

### **Степень разработанности темы**

Проблеме наследственной предрасположенности к гипертензивным расстройствам при беременности уделяется большое внимание, поскольку развитие данной патологии в определенной степени сопряжено с нарушением регуляторных механизмов функции сосудистой стенки и тромбофилическими процессами, которые в свою очередь находятся под генным контролем [Патрушев Л. И., 2002; Пизова Н. В., 2013; Лямина Н. П., 2016]. В последние десятилетия активно изучается связь различных генов и их полиморфных вариантов с развитием преэклампсии, исследуются гены вазоактивных белков, тромбофилии, гипофибринолиза, окислительного стресса, метаболизма липидов, повреждения эндотелия и контроля иммунного статуса [Сивицкая Л. Н.

и др., 2014; Долгушина В. Ф. и др., 2013; Трифонова Е. А. и др., 2015; Гнатко Е. П. и др., 2015; Ходжаева З. С. и др., 2015; Boyd H. et. al., 2013; Zhang L., 2014; Aung M. et. al., 2017].

В Российской Федерации в последние годы работы по изучению генетических факторов преэклампсии были проведены в Северо-Западном [Баранов В. С., 2009; Радьков О. В., 2012], Центрально-Черноземном регионах [Елыкова А. В., 2012], Южном и Уральском федеральных округах [Курочка М. П., 2014; Чулков В. С., 2016], в Западной Сибири [Ворожищева А. Ю., 2014]. Однако мнения разных авторов противоречивы, что связано с различиями в методиках формирования групп наблюдения, разницей в спектрах изучаемых полиморфизмов, а также в этнической принадлежности обследуемого контингента. Как известно, генофонд разных рас и наций характеризуется различными генными и генотипическими частотами по идентичным локусам; даже в пределах одной нации, например русской, с учетом численности населения и размеров занимаемой территории частота встречаемости аллелей одного гена в географически удаленных друг от друга популяциях могут существенно различаться.

На сегодняшний день описаны полиморфные варианты генов системы гемостаза и генов, участвующих в регуляции артериального давления (АД); выявлены ассоциации между присутствием в генотипе женщины определенных полиморфизмов и гипертензивными осложнениями беременности [Баранов В. С., 2009; Ворожищева А. Ю., 2014; Радьков О. В., 2012; Чулков В. С., 2016]. Ряд исследователей связывает повышенный риск осложнений беременности с полиморфизмами *FII 20210A*, *FV 1691A*, *PAI 1-675 4G*, *AGT 704C*, *AGT 521T*, *CYP11B2 (-344)T*, а также с вариантами гена *eNOS* [Зайнуллин И. А., 2009; Лоскутова Т. А., 2014; Трифонова Е. А. и др., 2010; Чурнов М. И., Кокорина О. С., 2014]; согласно мнению других авторов, распространенность данных мутаций и их вклад в генез осложненного течения беременности не столь значителен [Хруслов М. В. и др., 2015; Медяникова И. В., Гудинов Ж. В., 2012; Hawkins T.-A. et. al., 2012]. Исследования, проведенные в разных популяциях, свидетельствуют, что развитие ПЭ ассоциировано с дисбалансом в одних и тех же системах генов, но при этом молекулярные маркеры заболевания в разных странах различны [Демин Г. С., 2008; Савельева Г. М. и др., 2015].

Таким образом, вопрос о причастности определенных полиморфных вариантов генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, к развитию гипертензивных расстройств при беременности различного генеза у русских женщин – жительниц центра России – остается открытым и требует своего решения.

**Цель исследования** – на основании комплексного клинико-генетического обследования беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза оценить значение полиморфизма генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, в развитии преэклампсии и разработать новый метод прогнозирования данного осложнения беременности.

### **Задачи научного исследования**

1. Дать оценку состояния репродуктивного и соматического здоровья, характера течения беременности и родов, состояния новорожденных у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза при беременности, уточнить факторы риска развития преэклампсии.
2. Оценить особенности полиморфизма генов факторов и компонентов системы гемостаза (*F2, F5, F7, F13A1, FGB, PAI-1, ITGA2, ITGB3*) у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза при беременности в популяции Ивановской области.
3. Выявить особенности полиморфизма генов, контролирующих тонус сосудистой стенки (*ADD1, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3*), у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза при беременности в популяции Ивановской области.
4. Определить новые молекулярно-генетические факторы риска развития преэклампсии и разработать способ прогнозирования преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией.

### **Научная новизна исследования**

Установлены особенности генотипа в генах системы гемостаза и генах, контролирующих тонус сосудистой стенки, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза в популяции Ивановской области.

Выявлено, что присутствие в генотипе аллеля (-675)4G в гене антагониста тканевого активатора плазминогена *PAI-1*; аллеля (-786C) в гене эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3*, а также сочетанное присутствие аллелей *PAI1* (-675)4G, *NOS3* (-786)C и *NOS3* 894T является фактором риска развития преэклампсии вне зависимости от факта наличия или отсутствия у женщины хронической артериальной гипертензии.

Установлено, что фактором риска развития преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии является присутствие в генотипе женщины аллеля 704C в гене ангиотензиногена, аллеля (-344)T в гене альдостеронсин-

тазы, аллеля 825T в гене гуанин-связывающего белка в гомозиготном состоянии как по отдельности, так и в сочетании.

Выявлено, что генотип женщин с хронической артериальной гипертензией характеризуется увеличением частоты встречаемости лейденской мутации гетерозиготного носительства низкофункционального аллеля 1675 A в гене рецептора к ангиотензину II 2-го типа. Установлена ассоциация между сочетанным присутствием в генотипе женщины аллеля *PAII* (-675)4G, аллеля *NOS3* (-786)C и гетерозиготного генотипа в гене рецептора ангиотензина II 2-го типа и высоким риском развития хронической артериальной гипертензии.

Разработан способ прогнозирования преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Изучены особенности полиморфизма генов системы гемостаза и генов, характеризующих тонус сосудистой стенки, у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза в популяции Ивановской области. Выявлены ассоциации между присутствием в генотипе женщины определенных полиморфизмов в изученных группах генов и повышенным риском развития преэклампсии.

Акушерско-гинекологической практике предложены новые молекулярно-генетические факторы риска развития преэклампсии. Выявленные в настоящем исследовании ассоциации могут быть использованы в качестве молекулярно-генетических предикторов для формирования групп повышенного риска развития преэклампсии с целью своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Предложен способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией. По результатам исследования подготовлена заявка на изобретение.

### **Методология и методы исследования**

Исследование выполнялось на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследование включены 242 женщины в сроке беременности 20–36 недель. Обследованные были разделены на группы, согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого

пересмотра (МКБ-Х) и клиническим рекомендациям МЗ РФ «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения)» (2016).

Основную группу составили 187 женщин с гипертензивными расстройствами при беременности, которые в зависимости от генеза АГ были разделены на следующие подгруппы: 1-я подгруппа – 49 беременных с существовавшей ранее АГ (шифр МКБ-Х – О10.0); 2-я подгруппа – 95 женщин с ПЭ (шифр МКБ-Х – О14); 3-я подгруппа – 43 пациентки с ХАГ с присоединившейся ПЭ (шифр МКБ-Х – О11). Контрольную группу составили 55 женщин без признаков гипертензивных расстройств с неосложненным течением беременности на момент обследования. Все обследованные являлись жительницами Ивановской области и были русскими по национальной принадлежности.

Всем женщинам проводилось клинико-лабораторное обследование согласно приказу МЗ РФ №572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» и стандарту специализированной медицинской помощи при отеках, протеинурии, гипертензивных расстройствах во время беременности, родов и в послеродовом периоде (зарегистрирован в Минюсте России 26.02.2013 № 27344).

Материалом для молекулярно-генетического исследования служила периферическая венозная кровь из локтевой вены. ДНК выделяли с использованием реактивов «Проба-Рапид-Генетика» («ДНК-технология», Россия). Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени осуществляли определение полиморфизмов *AGT* T704C (rs699), *AGT* C521T (rs4762), *AGTR1* A1166C (rs5186), *AGTR2* G1675A (rs1403543), *CYP11B2* C(-344)T (rs1799998), *GNB3* C825T (rs5443), *NOS3* T(-786)C (rs2070744), *NOS3* G894T (rs1799983) с использованием набора «Кардиогенетика. Гипертония» («ДНК-технология», Россия); полиморфизмов *F2* G20210A (rs1799963), *F5* G1691A (rs6025), *F7* G10976A (rs6046), *F13A1* G103T (rs5985), *FGF3* G(-455)A (rs1800790), *PAI-1* 5G(-675)4G (rs1799889), *ITGA2* C807T (rs1126643), *ITGB3* T1565C (rs5918) – с использованием набора «Кардиогенетика. Тромбофилия» («ДНК-технология», Россия).

Математический анализ проводился по общепринятым методам вариационной статистики в пакете прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2010, Statistica 6.0, OpenEpi, MedCalc 7.4.4.1.

### **Положения, выносимые на защиту**

Наследственная предрасположенность к развитию преэклампсии вне зависимости от наличия или отсутствия хронической артериальной гипертензии у женщины обусловлена факторами тромбогенного риска и эндотелиальной

дисфункции, определяемыми негативными аллелями в генах антагониста тканевого активатора плазминогена и эндотелиальной синтазы оксида азота.

Наследственная предрасположенность к развитию преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией дополнительно определяется присутствием в генотипе негативных полиморфных вариантов в генах ангиотензин-альдостероновой системы (*AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T) и аллеля 825T в гене гуанин-связывающего белка.

### **Внедрение результатов исследования**

Разработанный способ прогнозирования развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией прошел предрегистрационные испытания в женской консультации № 1 и акушерской клинике федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Материалы диссертации используются в учебной работе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России; кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России.

### **Апробация результатов исследования**

Материалы диссертации представлены и доложены на научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка – 2016» с приглашением профильных кафедр медицинских вузов и НИИ с интернет-трансляцией (Иваново, 2016), Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2017), Всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз и репродукция» (Санкт-Петербург, 2017), IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика» (Москва, 2017), III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2017), XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2017), IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2018).

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 17 таблицами и 1 рисунком. Библиография содержит 212 источников: 94 отечественных и 118 иностранных.

## **Личный вклад автора**

Создание рабочей гипотезы, разработка дизайна исследования, анализ литературных источников по теме, определение темы исследования, сбор, обработка и статистический анализ материала, написание диссертации выполнены лично автором.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Возраст обследованных колебался от 17 до 42 лет. Средний возраст беременных всех групп достоверно не различался ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Показано, что пациентки всех групп с гипертензивными расстройствами при беременности достоверно чаще женщин контрольной группы имели среднее образование ( $p < 0,05$  во всех случаях), состояли в зарегистрированном браке ( $p < 0,05$  во всех случаях). По профессиональной принадлежности женщины с ХАГ и ПЭ достоверно чаще женщин контрольной группы имели рабочие профессии ( $p < 0,05$  в обоих случаях), безработных в данных подгруппах также было больше ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

Анализ экстрагенитальной патологии у обследованных подтвердил мнение о том, что соматический статус женщины оказывает значимое влияние на течение беременности. Исходным условием формирования контингента наблюдения было наличие ХАГ у женщин 1-й и 3-й подгрупп. Было показано, что у беременных обеих подгрупп преимущественно имела место гипертоническая болезнь I стадии и 1-я степень АГ. У пациенток этих подгрупп была отмечена

статистически значимая по сравнению с контролем отягощенность родословной указаниями на наличие сердечно-сосудистых заболеваний у родственников I–II степеней родства ( $p < 0,05$  в обоих случаях), что подтверждает наследование «генов предрасположенности» у членов одной семьи к развитию идентичной патологии [Баранов В. С., 2009]. Пациентки 2-й подгруппы также достоверно чаще женщин контрольной группы имели экстрагенитальную патологию ( $p < 0,05$ ). Соматически здоровыми среди них были только 18,9 % обследованных, в то время как в контрольной группе 46,2% женщин не имели соматических заболеваний ( $p < 0,05$ ).

У всех пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности индекс массы тела достоверно превышал таковой у женщин контрольной группы. Наибольшая частота встречаемости ожирения имела место у больных 1-й и 3-й подгрупп (81,6 и 70,9% соответственно), однако статистически значимой разницы между этими подгруппами не определялось. Пациентки 2-й подгруппы по сравнению с женщинами контроля также чаще имели избыточную массу тела – 24,2 и 3,6% соответственно,  $p < 0,05$ , OR = 5,74 (1,72–19,14).

У пациенток 2-й и 3-й подгрупп основной группы наблюдалось увеличение распространенности заболеваний мочевыделительной системы по сравнению с контролем (30,5; 62,8 и 9,1% соответственно,  $p < 0,05$  во всех случаях), и в 3-й – по сравнению со 2-й ( $p < 0,05$ ), что повышало риск развития ПЭ в 3,3 раза, а ее присоединения к ХАГ – в 4,97 раза.

Варикозная болезнь нижних конечностей достоверно чаще отмечена у больных с ХАГ и присоединившейся ПЭ по сравнению с контролем, 1-й и 2-й подгруппами ( $p < 0,05$  во всех случаях, OR = 4,97 (2,00–12,34)).

Анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза показал, что у пациенток с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ по сравнению с группой контроля достоверно чаще наблюдалось нарушение менструальной функции ( $p < 0,05$  в обоих случаях), бесплодие ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Во всех подгруппах по сравнению с контролем в анамнезе достоверно чаще отмечено самопроизвольное прерывание беременности ( $p < 0,05$  во всех случаях), преждевременные роды ( $p < 0,05$  во всех случаях) и гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях ( $p < 0,05$  во всех случаях). Высокая частота самопроизвольных выкидышей в анамнезе у женщин с ПЭ повышала риск ее развития в 4,28 раза (95% ДИ 1,24–14,74), преждевременных родов – в 4,58 раза (95% ДИ 1,24–14,74), гипертензивных расстройств при предыдущих беременностях – в 38,68 раза (95% ДИ 6,60–226,75).

Анализ особенностей течения и структуры осложнений беременности у обследованных показал, что при постановке на диспансерный учет во всех группах с гипертензивными расстройствами по сравнению с контрольной груп-

пой пациентки имели более высокое исходное среднее АД ( $p < 0,05$  во всех случаях), а женщины 1-й и 3-й подгрупп и по сравнению со 2-й подгруппой ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Среднее АД при постановке на учет выше 95 мм рт. ст. и диастолическое АД выше 80 мм рт. ст. достоверно чаще по сравнению с контролем отмечалось во всех трех подгруппах основной группы ( $p < 0,05$  во всех случаях), при этом в 1-й и 3-й подгруппах чаще, чем во 2-й ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Уровень среднего АД выше 95 мм рт. ст. при постановке на диспансерный учет являлся фактором риска развития ПЭ, повышая его в 28,29 раза (95% ДИ 4,47–179,23), присоединения к ХАГ – в 3,15 раза (95% ДИ 1,29–7,67). Уровень диастолического АД выше 80 мм рт. ст. при постановке на диспансерный учет повышал риск развития ПЭ в 9,62 раза (95% ДИ 1,14–81,4). Характерно, что у подавляющего числа больных, беременность которых наступила на фоне ХАГ, особенно в случае присоединения ПЭ, имела место эпизодическая антигипертензивная терапия в период, предшествующий беременности (в 1-й и 3-й подгруппах в 53,1 и 76,4% случаев соответственно). Регулярно антигипертензивную терапию до беременности достоверно чаще получали больные с ХАГ – 46,9% – против 23,6% обследованных с ХАГ и ПЭ, что повышало риск присоединения ПЭ в 2,86 раза (95% ДИ 1,13–7,3) ( $p < 0,05$ ).

Среди осложнений беременности у пациенток основной группы по сравнению с контролем достоверно чаще были отмечены: ранний гестоз ( $p < 0,05$  во всех случаях) и заболевания мочевыделительного тракта, в частности гестационный пиелонефрит у пациенток с гипертензивными расстройствами, характерными для беременности ( $p < 0,05$  в обоих случаях), гестационный диабет – у больных с ХАГ (1-я и 3-я подгруппы) ( $p < 0,05$  в обоих случаях); у пациенток всех подгрупп основной группы – плацентарная недостаточность, задержка роста плода, внутриутробные инфекции и анемия ( $p < 0,05$  во всех случаях). При наличии раннего гестоза риск развития ПЭ повышен в 3,26 раза (95% ДИ 1,33–8,00), присоединения ее к ХАГ – в 4,19 раза (95% ДИ 1,57–11,16). Антенатальная гибель плода имела место только у пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности.

Данному характеру течения гестационного процесса соответствовали и исходы беременности, и состояние новорожденных. У всех пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности достоверно чаще по сравнению с контролем имели место преждевременные роды; особенно у женщин, беременность которых осложнилась развитием ПЭ (2-я и 3-я подгруппы) ( $p < 0,05$  во всех случаях). Соответственно средний срок родоразрешения у всех женщин с гипертензивными расстройствами, особенно у пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, был значимо ниже по сравнению с контролем ( $p < 0,05$  во всех случаях). У всех пациенток основной

группы достоверно чаще по сравнению с контрольной имело место оперативное родоразрешение; максимальная частота кесарева сечения наблюдалась у больных с ПЭ (2-я и 3-я подгруппы). Показания к оперативному родоразрешению у пациенток обеих групп распределились следующим образом. Если в контрольной группе на первый план выходили такие показания, как рубец на матке и клинически/анатомически узкий таз, то у пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, в подавляющем большинстве случаев оперативное родоразрешение было обусловлено утяжелением течения ПЭ и внутриутробным страданием плода.

У женщин с гипертензивными расстройствами при беременности достоверно чаще, чем у пациенток с неосложненным ее течением, новорожденные были недоношенными и имели перинатальную патологию ( $p < 0,05$  во всех случаях). Особенно высокие показатели недоношенности и наличия перинатальной патологии наблюдались у новорожденных, матери которых при беременности страдали ПЭ (2-я и 3-я подгруппы). В спектре перинатальной патологии у новорожденных основной группы преобладали задержка роста плода, перинатальное поражение центральной нервной системы как гипоксического, так и геморрагического генеза, врожденная пневмония и респираторный дистресс-синдром.

Таким образом, гипертензивные расстройства при беременности, особенно расстройства, специфичные для беременности, крайне негативно влияют на течение гестационного процесса, исходы беременности и состояние новорожденных. Результаты настоящего исследования согласуются с данными других авторов, относящих гипертензивные осложнения беременности, в частности ПЭ, к наиболее серьезным и тяжелым осложнениям беременности по отношению к состоянию здоровья и витальному прогнозу как для матери, так и для плода [Айламазян Э. К., Мозговая Е. В., 2008, Савельева Г. М. и др., 2015, Волкова В. Е., 2013, Курочка М. П., 2014].

По нашим данным, медико-биологическими факторами риска развития ПЭ являются: наличие заболеваний мочевыделительной системы ( $OR = 3,33$ ), ожирения ( $OR = 5,74$ ), отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (первичное бесплодие, самопроизвольное прерывание беременности, преждевременные роды, гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях) ( $OR = 3,01$ ), среднего АД выше 95 мм рт. ст. ( $OR = 28,3$ ) и диастолического АД выше 80 мм рт. ст. в первом триместре беременности ( $OR = 9,62$ ), раннего гестоза ( $OR = 3,26$ ). Факторами риска присоединения ПЭ у женщин с ХАГ являются: наличие варикозной болезни нижних конечностей ( $OR = 5,7$ ), заболеваний мочевыделительной системы ( $OR = 4,97$ ), раннего гестоза ( $OR = 4,19$ ), среднего АД выше 95 мм рт. ст. в первом триместре беременности ( $OR = 3,15$ ), отсутствие регулярной антигипертензивной терапии до беременности ( $OR = 2,86$ ).

## Анализ полиморфизма генов системы гемостаза у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

В генотипе пациенток с ХАГ достоверно чаще по сравнению с контрольной группой присутствовала лейденская мутация: частота аллеля *F5 1691A* у женщин с ХАГ составила 4,1% при отсутствии данного аллеля у лиц с неосложненным течением беременности ( $p = 0,048$ ;  $OR = 10,524$  (1,218–90,897)). Из 49 пациенток с ХАГ четыре являлись гетерозиготными носительницами лейденской мутации (8,2%); гомозиготный генотип по негативному аллелю выявлен не был. У пациенток с ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ лейденская мутация была отмечена в 3,2 и 1,2% случаев соответственно, что не достигало уровня статистической значимости по сравнению с контрольной группой.

Показано, что у женщин с гипертензивными осложнениями беременности частота встречаемости негативного аллеля *PAI-1 (-675)4G* превышала таковую у женщин с неосложненным течением беременности; однако у пациенток с ХАГ это различие не достигало уровня статистической значимости (59,2 и 47,1% соответственно), в то время как у женщин, беременность которых осложнилась развитием ПЭ, данный аллель присутствовал в генотипе достоверно чаще, чем в контроле. Характерно, что данный аллель был отмечен в генотипе женщин с ПЭ с одинаковой частотой вне зависимости от того факта, развилось ли данное осложнение беременности у пациентки на фоне ХАГ или вне данного неблагоприятного соматического фона. В обеих подгруппах (с ПЭ и с ХАГ с ПЭ) частоты встречаемости варианта *PAI-1 (-675)4G* были идентичны (63,7 и 62,8% соответственно) и статистически значимо превышали аналогичный показатель в контрольной группе (47,1%, соответственно для 2-й и 3-й подгрупп:  $p = 0,007$ ,  $OR = 1,96$  (1,21–3,17);  $p = 0,04$ ;  $OR = 1,88$  (1,06–3,34)). Характерно, что гетерозиготное носительство негативного аллеля у пациенток с осложненным и неосложненным течением беременности было сходным, в то время как гомозиготный генотип по негативному аллелю у женщин с ПЭ (2-я подгруппа) определялся достоверно чаще, чем в контроле (42,1 и 23,1%;  $p = 0,03$ ,  $OR = 2,36$  (1,1–4,9)).

Таким образом, результаты настоящего исследования не только соотносятся с данными авторов, которые рассматривают полиморфизм *PAI-1 (-675)4G* как фактор риска нарушения маточно-плацентарного кровообращения и осложненного течения беременности [Блинецкая С. Л., 2009; Ворожищева А. Ю., 2014; Лоскутова Т. А., 2014; Шифман Е. М. и др., 2015], но и позволяют отнести данный аллель к маркерам повышенного риска развития ПЭ вне зависимости от того, страдала пациентка ХАГ до беременности или нет.

## Анализ полиморфизма генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Пациентки с ХАГ достоверно чаще по сравнению с женщинами контрольной группы являлись гетерозиготными носительницами аллеля 1675 А в гене рецептора к ангиотензину II 2-го типа (в 50,0 и 18,9% случаев соответственно;  $p = 0,043$ ,  $OR = 4,07$  (1,23–13,39)). Полиморфизм *AGTR2* 1675А является низкофункциональным вариантом, при котором экспрессия гена снижается, в результате чего наблюдается уменьшение количества рецепторов 2-го типа и частичная потеря ими функции (участие в продукции NO, дилатация сосудов), что и способствует увеличению риска развития АГ [Поздняков Н. О., 2016]. В настоящем исследовании не показано достоверных различий в генных и генотипических частотах по полиморфизму *AGTR2* G1675A между пациентками, беременность которых осложнилась развитием ПЭ, и женщинами с неосложненным течением беременности, хотя в литературе имеются указания на ассоциацию повышенного риска развития ПЭ как с аллелем 1675А [Долгушина В. Ф. и др., 2013], так и с аллелем 1675 G в гене *AGTR2* [Rahimi Z. et al., 2012].

Установлено, что у пациенток с гипертензивными осложнениями беременности значимо чаще, чем в группе сравнения, в генотипе присутствует негативный аллель *eNOS* (-786)С. Характерно, что частота встречаемости данного аллеля у пациенток с ХАГ (39,8%) превышала таковую у женщин контрольной группы (26,4%), однако уровня статистической значимости это отличие достигало только у пациенток с ПЭ вне зависимости от того, протекала беременность на фоне ХАГ (41,9%;  $p = 0,032$ ,  $OR = 1,99$  (1,10–3,61)) или вне данного негативного соматического фона (40,5%;  $p = 0,017$ ,  $OR = 1,89$  (1,14–3,12)). Частота гетерозиготного генотипа *eNOS*(-786)Т/С в контроле составила 34,5%, у женщин с ПЭ – 55,8% ( $p = 0,017$ ,  $OR = 2,356$  (1,206–4,602)), у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ – 61,5% ( $p = 0,004$ ,  $OR = 3,44$  (1,54–7,71)).

Исследование полиморфизма *eNOS*G894Т показало рост частоты гетерозиготного носительства аллеля Т от 26,0% в группе сравнения до 48,8% у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ, где этот показатель был максимальным и достоверно превышал данные контроля ( $p = 0,031$ ,  $OR = 2,654$  (1,147–6,143)). Как известно, варианты *eNOS*894Т и *eNOS* (-786)С определяют пониженную активность NO-синтазы, как следствие, падение уровня оксида азота, что вносит свой вклад в генез эндотелиальной дисфункции.

Мнения ученых о роли неблагоприятных полиморфизмов гена синтазы оксида азота при развитии гипертензивных осложнений беременности крайне

противоречивы: часть авторов высказывается за наличие подобной ассоциации [Радьков О. В., 2012; Чулков В. С., 2016; Sandrim V. C. et al., 2010; Seremak-Mrozikiewicz A. et al., 2011]; часть исследователей не подтверждает ее существования [Singh A. et al., 2010; Hawkins T. A. et al., 2012].

Согласно результатам настоящего исследования присутствие в генотипе женщины негативных аллелей в гене эндотелиальной синтазы оксида азота является фактором риска развития ПЭ вне зависимости от факта наличия или отсутствия у пациентки ХАГ.

### **Анализ сочетанного присутствия в генотипе полиморфизмов генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с гипертензивными расстройствами**

И АГ, и ПЭ являются полифакторной патологией, в развитии которой имеет значение не только наличие в генотипе больного определенных негативных полиморфизмов, но и сочетанное присутствие неблагоприятных аллельных вариантов. Полигенный характер наследования негативного генетического фона предрасположенности к АГ и ПЭ предполагает суммирование подпорогового действия отдельных полиморфизмов с усилением неблагоприятного фенотипического проявления. С учетом вышесказанного был проведен анализ сочетанного присутствия аллелей и генотипов по изученным локусам у пациенток с гипертензивными осложнениями беременности.

Как было указано выше, генотип пациенток с ХАГ характеризуется более частым по сравнению с контрольной группой присутствием лейденской мутации и гетерозиготным носительством низкофункционального аллеля 1675А в гене рецептора к ангиотензину II 2-го типа. Негативные аллели в генах антагониста тканевого активатора плазминогена и эндотелиальной синтазы оксида азота встречаются чаще, чем у женщин без гипертензивных расстройств при беременности, но разница не является статистически значимой. Значимое и статистически достоверное отличие генотипа пациенток с ХАГ от генотипа женщин контрольной группы в генах *PAII* и *NOS3* выявляется лишь при анализе сочетанного присутствия негативных полиморфизмов: у пациенток с ХАГ достоверно чаще, чем у лиц с физиологическим течением беременности, в генотипе определяется комбинация *PAII* (-675)4G, *AGTR2* 1675 G/A, *NOS3* (-786)C (31,3 и 5,6% соответственно;  $p = 0,02$ , OR = 6,6 (1,51–28,89)). В данном случае имеет место сочетание негативных аллелей генов, регулирующих тонус сосудистой стенки (*AGTR2* и *NOS3*), и генов системы гемостаза (*PAII*). Присутствие низкофункционального аллеля *AGTR2*1675А, который определяет снижение количества и функциональной активности ре-

цепторов 2-го типа для ангиотензина [Gabriel F. et al., 2014], аллеля *NOS3* (-786C), способствующего уменьшению содержания в крови оксида азота [Seremak-Mrozikiewicz A. et al., 2011], в сочетании с аллелем *PAII* (-675)4G, определяющим снижение фибринолитической активности крови [Макацария А. Д. и др., 2007], способствует увеличению риска развития АГ. Выявленное сочетание полиморфных вариантов может быть отнесено к наследственным факторам повышенного риска развития ХАГ.

У пациенток с ПЭ вне зависимости от того факта, наступает ли беременность на фоне ХАГ или имеет место «чистая» ПЭ, в генотипе достоверно чаще присутствуют аллели *PAII* (-675)4G и *NOS3* (-786C). Частота наличия аллеля *NOS3894T* у женщин с ПЭ (2-я и 3-я подгруппы) превышает таковую у женщин контрольной группы, однако уровня статистической достоверности гетерозиготное носительство данного аллеля достигает лишь у пациенток с ХАГ и ПЭ. Анализ совместного присутствия в генотипе указанных трех негативных полиморфизмов демонстрирует отличие в частоте встречаемости данной комбинации у женщин с осложненным и неосложненным течением беременности с высокой степенью достоверности. Причем это отличие от контроля характерно как для пациенток с «чистой» формой ПЭ (10,2 и 37,9% соответственно;  $p = 0,001$ , OR = 4,96 (2,02–12,21)), так и для женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ (10,2 и 44,2% соответственно;  $p = 0,001$ , OR = 6,44(2,40–17,26)). Показательно, что пациентки с ХАГ, беременность которых осложнилась присоединившейся ПЭ, достоверно чаще по сравнению с контролем имели в генотипе сочетанное присутствие аллеля *PAII*(-675)4G в гомозиготном состоянии и двух негативных полиморфизмов в гене эндотелиальной синтазы оксида азота (20,9 и 4,1% соответственно;  $p = 0,02$ , OR = 5,23(1,42–19,29)).

Вполне логичным представляется тот факт, что развитие разных форм гипертензивных расстройств при беременности в определенной степени ассоциировано с идентичными локусами (гены антагониста тканевого активатора плазминогена и эндотелиальной синтазы оксида азота), поскольку и ХАГ, и ПЭ сопряжены с нарушением регуляции сосудистого тонуса и с развитием эндотелиальной дисфункции. Снижение фибринолитической активности крови, ассоциированное с аллелем *PAII* (-675)4G наряду с падением уровня оксида азота с последующим усилением вазоконстрикции и адгезии тромбоцитов, ассоциированное с низкофункциональными аллелями гена *NOS3*, причастны к нарушению сложного многогранного механизма регуляции АД, что наблюдается и при ХАГ, и при ПЭ. Однако статистически значимое с высокой степенью достоверности сочетанное присутствие в генотипе указанных трех негативных аллелей: *PAII* (-675)4G, *NOS3* (-786C) и *NOS3894T* – имело место

именно у пациенток с ПЭ, развившейся как на фоне ХАГ, так и без нее. Рядом исследователей в ранее выполненных работах данные аллели были отнесены к категории полиморфизмов, ассоциированных с гипертензивными осложнениями беременности [Ворожищева А. Ю., 2014; Демин Г. С., 2008; Зайнуллин И. А., 2009; Хруслов М. В. и др., 2015; Лоскутова Т. А., 2014; Макацария А. Д. и др., 2007; Шифман Е. М. и др., 2015, Радьков О. В., 2012; Чулков В. С., 2016; Sandrim V. C. et al., 2010; Seremak-Mrozikiewicz A. et al., 2011]. В настоящем исследовании впервые показано, что генотип пациенток с ПЭ в отличие от женщин с ХАГ характеризуется статистически значимым по сравнению с контролем накоплением негативных полиморфизмов *PAII* (-675)4G, *NOS3* (-786)C и *NOS3894T*. Важно, что данная особенность генотипа присуща как пациенткам с «чистой» ПЭ, так и больным с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ. Как упоминалось выше, понятие «гипертензивные расстройства при беременности» объединяет разные нозологические формы, которые отличаются по патофизиологическим механизмам, сопряженным с разными полиморфными вариантами разных групп генов.

Результаты настоящего исследования показали, что развитие собственно ПЭ – состояния осложненного течения беременности с нарушением маточно-плацентарного кровотока и ухудшением прогноза здоровья матери и плода, ассоциировано с наличием в генотипе пациентки данной комбинации негативных аллельных вариантов в генах антагониста тканевого активатора плазминогена и эндотелиальной синтазы оксида азота вне зависимости от соматического статуса женщины, на фоне которого протекает беременность.

Представляют интерес данные, полученные при сравнении особенностей генотипов пациенток с ХАГ, беременность которых не осложнилась развитием ПЭ, и женщин, у которых при беременности на фоне ХАГ имела место ПЭ. Показано, что у женщин с осложненным течением беременности в генотипе достоверно чаще, чем у пациенток с ХАГ, присутствуют негативные полиморфные варианты генов ангиотензиногена, альдостеронсинтазы и гуанин-связывающего белка как по отдельности, так и в сочетании (табл.). Причем достоверных различий в частоте встречаемости указанных полиморфизмов между женщинами контрольной группы и пациентками с ХАГ и ХАГ в сочетании с ПЭ выявлено не было.

Известно, что главным регулятором сосудистого тонуса является ренин-ангиотензин-альдостероновая система, активация которой приводит к повышению АД за счет возрастания объема циркулирующей крови и увеличения активности других вазоконстрикторных факторов [Глотов А. С. и др., 2007].

Таблица – Сравнительный анализ генных, генотипических частот и их сочетаний у женщин с хронической артериальной гипертензией и у пациенток с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией

№ п/п	Аллель и генотип	ХАГ		ХАГ+ПЭ		p	OR	OR min – max
		n (%)	N	n (%)	N			
1.	<i>AGT704C</i>	42 (42,9)	98	52 (60,5)	86	0,017	2,02	1,13–3,61
2.	<i>CYP11B2</i> (-344)T	41 (42,7)	96	52 (61,9)	84	0,01	2,16	1,20–3,89
3.	<i>GNB3825T/T</i>	1 (2,0)	49	6 (14,3)	42	0,029	5,76	1,19–27,68
4.	<i>AGT704C</i> <i>CYP11B2</i> (-344)T <i>GNB3825T/T</i>	0 (0)	48	6 (14,6)	41	0,006	17,76	2,28–138,60

Имеются сведения о причастности аллельного полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности генов *AGT* и *CYP11B2*, к развитию АГ [Лямина Н. П., 2016] и гипертензивных осложнений во время беременности [Долгушина В. Ф. и др., 2013; Zhang L. et al., 2014; Lin R. et al., 2012; Williams P. J., Pipkin F. B., 2011]. И ХАГ, и ПЭ являются патологиями с наследственной предрасположенностью, генные сети которых во многом сходны, поскольку обе патологии характеризуются разбалансировкой механизмов контроля уровня АД. Однако при определенном сходстве клинической симптоматики рассматриваемых форм гипертензивных расстройств ПЭ характеризуется полиорганностью поражения с развитием полиорганной недостаточности, что имеет крайне негативные последствия как для женщины, так и для плода. Генная сеть, способствующая развитию ПЭ, чрезвычайно широка. Безусловно, в развитии заболевания важнейшую роль играют не только определенные аллели определенных генов, но и межгенные взаимодействия, а также неблагоприятное средовое воздействие на организм женщины. Комбинация этих внутренних и внешних факторов в каждом конкретном случае индивидуальна, однако результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод о том, что риск развития ПЭ у пациенток, страдающих ХАГ, будет повышаться при наличии в генотипе неблагоприятных полиморфизмов в генах ангиотензиногена, альдостеронсинтазы и гуанин-связывающего белка как по отдельности, так и в сочетании, а также ряда медико-социальных факторов. Чем большее количество средовых и генетических факторов действуют в совокупности, тем выше риск осложненного течения беременности.

На основе полученных в работе клинико-анамнестических данных и результатов молекулярно-генетических исследований разработана математическая модель прогнозирования риска развития ПЭ у женщин с ХАГ: с учетом среднего АД при первой явке в женскую консультацию до двенадцати недель беременности, факта наличия или отсутствия регулярной антигипертензивной терапии до наступления беременности, наличия в генотипе женщины аллелей *AGT704C* и *CYP11B2(-344)T*. Подготовлена заявка на изобретение «Способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией».

## ВЫВОДЫ

1. Медико-биологическими факторами риска развития преэклампсии являются: наличие заболеваний мочевыделительной системы (OR = 3,33), ожирения (OR = 5,74), отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (первичное бесплодие, самопроизвольное прерывание беременности, преждевременные роды, гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях) (OR = 3,01), среднего артериального давления выше 95 мм рт. ст. (OR = 28,3) и диастолического артериального давления выше 80 мм рт. ст. в первом триместре беременности (OR = 9,62), раннего гестоза (OR = 3,26). Факторами риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией являются: наличие варикозной болезни нижних конечностей (OR = 5,7), заболеваний мочевыделительной системы (OR = 4,97), раннего гестоза (OR = 4,19), среднего артериального давления выше 95 мм рт. ст. в первом триместре беременности (OR = 3,15), отсутствие регулярной антигипертензивной терапии до беременности (OR = 2,86).
2. Генотип женщин с хронической артериальной гипертензией характеризуется достоверно частым присутствием негативных аллелей в генах системы гемостаза (*F5 1691A* (OR = 10,5)) и в генах, контролирующих тонус сосудистой стенки (*AGTR2 1675 G/A* (OR = 4,07)), а также совместным присутствием аллелей *PAII (-675)4G*, *NOS3 (-786)C* и генотипа *AGTR2 1675 G/A* (OR = 6,6).
3. Для беременных женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии и без таковой характерно достоверно частое присутствие в генотипе аллеля (-675)4G в гене антагониста тканевого активатора плазминогена *PAI-1* (OR = 1,88 и OR = 1,96 соответственно), аллеля (-786)C в гене эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* (OR = 1,99

и OR = 1,89 соответственно), а также сочетание аллелей *PAI1*(-675)4G; *NOS3*(-786)C и *NOS3* 894T (OR = 6,44 и OR = 4,96 соответственно).

4. Фактором риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией является присутствие в генотипе пациентки негативных аллелей в генах, контролирующих тонус сосудистой стенки: аллеля 704C в гене ангиотензиногена, аллеля (-344)T в гене альдостерон-синтазы, аллеля 825T в гене гуанин-связывающего белка в гомозиготном состоянии как по отдельности (OR = 2,02; OR = 2,16 и OR = 5,75 соответственно), так и в сочетании (OR = 17,7).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При постановке на учет беременных в первом триместре необходимо формировать группу риска развития преэклампсии:

1. У беременных с хронической артериальной гипертензией рекомендуется производить расчет риска присоединения преэклампсии по формуле:

$$Y = 0,21 \times \Phi_1 + 0,18 \times \Phi_2 + 0,31 \times \Phi_3 + 0,29 \times \Phi_4,$$

где  $\Phi_1$  – присутствие в генотипе женщины аллеля *AGT* 704C: да – 1 балл, нет – 0 баллов;

$\Phi_2$  – присутствие в генотипе женщины аллеля *CYP11B2* (-344)T: да – 1 балл, нет – 0 баллов;

$\Phi_3$  – среднее АД при первой явке в женскую консультацию до 12 недель беременности выше 95 мм рт. ст.: да – 1 балл, нет – 0 баллов;

$\Phi_4$  – регулярная антигипертензивная терапия до наступления беременности: отсутствие – 1 балл, наличие – 0 баллов.

При значении Y, равном 0,68 или более, прогнозируют повышенный риск развития преэклампсии.

2. Дополнительными факторами риска развития преэклампсии являются:

- на фоне исходно нормального уровня артериального давления – присутствие в генотипе аллелей *PAI-1*(-675)4G (OR = 1,96), *NOS3* (-786C) (OR = 1,89), сочетания: *PAI-1*(-675)4G, *NOS3* (-786C) и *NOS3* 894T (OR = 4,96);
- на фоне хронической артериальной гипертензии – присутствие в генотипе аллелей *PAI-1*(-675)4G (OR = 1,88), *NOS3* (-786C) (OR = 1,99), сочетанного присутствия: *PAI-1*(-675)4G, *NOS3* (-786C) и *NOS3* 894T (OR = 6,44); аллеля *AGT* 704C (OR = 2,02), аллеля *CYP11B2* (-344)T (OR = 2,16), генотипа *GNB3* 825T/T (OR = 5,75), сочетания: *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T, *GNB3* 825T/T (OR = 17,7).

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

*Публикации в журналах, включенных в перечень изданий,  
рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ  
для публикации научных результатов диссертаций*

1. Генетические аспекты преэклампсии [Электронный ресурс] / И. Н. Фетисова, И. А. Панова, **Н. С. Фетисов** [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – Режим доступа: [www.science-education.ru/120-15739](http://www.science-education.ru/120-15739).
2. Генетические факторы развития преэклампсии / И. Н. Фетисова, И. А. Панова, **Н. С. Фетисов** [и др.] // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 13–16.
3. **Фетисов, Н. С.** Значение полиморфизма генов-рецепторов для ангиотензина II при гипертензивных осложнениях беременности / Н. С. Фетисов, Е. В. Смирнова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV. – С. 28–29.
4. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности / И. Н. Фетисова, И. А. Панова, **Н. С. Фетисов** [и др.]. // Таврический медико-биологический вестн. – 2017. – Вып. 2. Акушерство, гинекология и перинатология. – Т. 20, №2. – С. 160–165.

*Публикации в сборниках, материалах конференций и тезисы докладов*

1. Полиморфизм генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии и артериальной гипертензии, у женщин с неосложненным течением беременности в популяции Ивановской области / И. Н. Фетисова, А. И. Малышкина, **Н. С. Фетисов** [и др.] // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии : сб. науч. тр. – Иваново, 2015. – С. 22–27.
2. **Фетисов, Н. С.** Полиморфизм генов при гипертензивных осложнениях беременности / Н. С. Фетисов, Е. А. Рокотьянская // Сборник трудов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии». – Курск, 2016. – С 102–104.
3. Генетические аспекты преэклампсии / И. Н. Фетисова, А. И. Малышкина, **Н. С. Фетисов** [и др.] // Тезисы VII Съезда Российского общества медицинских генетиков // Медицинская генетика. – 2015. – № 4. – С. 31.
4. Наследственные факторы риска гипертензивных расстройств при беременности / **Н. С. Фетисов**, И. А. Панова, Р. А. Зинченко [и др.] // Гемостаз и репродукция : сб. тез. Всерос. конф. с междунар. участием. – СПб., 2017. – С. 42–43.
5. Наследственные факторы тромбогенного риска у женщин с хронической артериальной гипертензией и гипертензивными расстройствами при бере-

- менности / **Н. С. Фетисов**, И. А. Панова, Р. А. Зинченко [и др.] // Молекулярная диагностика – 2017 : сб. тр. IX Всерос. науч.-практ. конф. С междунар. участием. – М., 2017. – С. 77–78.
6. **Фетисов, Н. С.** Аллельные варианты генов рецепторов к ангиотензину II у женщин с гипертензивными осложнениями беременности / Н. С. Фетисов, И. А. Панова // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : матер. III Всерос. образоват.-науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием. – Иваново, 2017. – Т. I. – С. 208–209.
  7. Генетические маркеры повышенного риска развития преэклампсии / **Н. С. Фетисов**, И. А. Панова, И. Н. Фетисова, Е. А. Рокотянская // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами : матер. V Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Иваново, 2017. – С. 142–144.
  8. Наследственные факторы риска развития преэклампсии / И. Н. Фетисова, И. А. Панова, Р. А. Зинченко, **Н. С. Фетисов** // Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход : матер. II Международ. конф. – СПб., 2018. – С. 19–20.
  9. Аллель *PAI-1* (-675)4G как молекулярно-генетический предиктор преэклампсии / **Н. С. Фетисов**, И. А. Панова, Р. А. Зинченко [и др.] // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : матер. IV Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием. – Иваново, 2018. – С. 186–188.
  10. Молекулярно-генетические маркеры эндотелиальной дисфункции у женщин с преэклампсией / **Н. С. Фетисов**, И. А. Панова, Р. А. Зинченко [и др.] // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : матер. IV Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием. – Иваново, 2018. – С. 188–189.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ОР	относительный риск
ПЭ	преэклампсия
ХАГ	хроническая артериальная гипертензия

**ФЕТИСОВ Николай Сергеевич**

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА  
И ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ТОНУС СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ,  
У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ  
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 20.09.2018. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Печ. л. 1,5. Усл. печ. л. 1,4. Тираж 80 экз.