

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА A/G В ГЕНЕ AGTR2 В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ****Б. Б. Курбанов**

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

**Ключевые слова:** преэклампсия, гестационная гипертензия, AGTR2.**Таянч сўзлар:** преэклампсия, гестацион гипертензия, AGTR2.**Key words:** preeclampsia, gestational hypertension, AGTR2.

В данной статье представлены результаты исследования полиморфизма A/G в гене AGTR2 в развитии преэклампсии и гестационной гипертензии. Исследования проводилась у 104 женщин основной группы и 107 женщин с физиологическим течением беременности. Представлена сравнительная характеристика между группами. Согласно нашим исследованиям полиморфизм A/G в гене AGTR2 имеет важную диагностическую роль.

**ПРЕЭКЛАМПСИЯ ВА ГЕСТАЦИОН ГИПЕРТЕНЗИЯ РИВОЖЛАНИШИДА AGTR2 ГЕНИДАГИ A/G ПОЛИМОРФИЗМИНИ ЎРГАНИШ НАТИЖАЛАРИ****Б. Б. Курбанов**

Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Тошкент, Ўзбекистон

Ушбу мақолада преэклампсия ва гестацион гипертензиянинг ривожланишида AGTR2 генида A/G полиморфизми ўрганиш натижалари келтирилган. Тадқиқот асосий гуруҳдаги 104 та аёл ва 107 та физиологик кечувчи ҳомиладорлар орасида ўтказилди. Бизнинг тадқиқотларимизга кўра AGTR2 генидаги A/G полиморфизми муҳим диагностик аҳамиятга эга.

**STUDY OF A/G POLYMORPHISM IN THE AGTR2 GENE IN THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA AND GESTATIONAL HYPERTENSION****B. B. Kurbanov**

Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Uzbekistan

This abstract presents the results of a study of A/G polymorphism in the AGTR2 gene in the development of preeclampsia and gestational hypertension. The study was conducted in 104 women of the main group and 107 women with a physiological course of pregnancy. A comparative characteristic between the groups is presented. According to our studies, the A/G polymorphism in the AGTR2 gene has an important diagnostic role.

**Актуальность.** Причины развития преэклампсии многофакторны, сложны и до конца не изучены. Вместе с тем, согласно современным представлениям, ведущая роль принадлежит эндотелиальным повреждениям, изменениям функций тромбоцитов, изменениям метаболизма липидов, а также иммунологическим и генетическим факторам. [3].

Ангиотензин II, основной биологически активный компонент ренин-ангиотензинной системы (РАС), оказывает свое действие через два различных подтипа рецепторов ангиотензина II, ангиотензин II типа-1 (ATR1) и ангиотензин II типа-2 (ATR2). [1,2]. Считается, что большинство действий ангиотензина II происходит через ATR1, включая стимулирование роста, вазоконстрикцию, антинатрийурез, секрецию альдостерона, ингибирование биосинтеза и высвобождения ренина, солевой аппетит, жажду и симпатический отток. Взаимодействие ангиотензина II с ATR2 вызывает вазодилатацию и ингибирует рост и пролиферацию клеток, противодействуя вазоконстрикции, дедифференцировке клеток, пролиферации и эффектам роста, вызванным взаимодействием ангиотензина II с ATR1. Поскольку нормальный процесс плацентации требует, как пролиферации клеток, так и апоптоза, регуляция экспрессии и распределения ATR1 и ATR2 могут играть роль в развитии фетоплацентарной единицы. Также было высказано предположение, что нарушение паттерна экспрессии ATR1 и ATR2 может спровоцировать гипертензию, вызванную беременностью. [5,8].

**Цель:** изучить роль полиморфизма A/G в гене AGTR2 в развитии преэклампсии и гестационной гипертензии.

**Материалы и методы исследования:** Нами проведено исследование 104 беременных

Таблица 1.

**Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма A/G в гене AGTR2 в основной группе и в группе пациентов с преэклампсией тяжелой степени.**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная		Преэклампсия тяжелой степени							
	n	%	n	%						
A	126	60.6	56	65.1	0.53	0.48	0.93	0.70-1.24	0.82	0.49-1.39
G	82	39.4	30	34.9	0.53	0.48	1.07	0.52-2.25	1.22	0.72-2.05
A/A	41	39.4	19	44.2	0.29	0.61	0.89	0.59-1.36	0.82	0.40-1.69
A/G	44	42.3	18	41.9	0.002	0.97	1.01	0.67-1.53	1.02	0.45-2.33
G/G	19	18.2	6	13.9	0.40	0.54	1.31	0.80-2.13	1.38	0.51-3.72

женщин в III триместре, которые были разделены на три группы: Первая группа 43 беременных женщины с тяжелой преэклампсией, вторая группа 33 беременных с легкой преэклампсией, третья группа - 28 женщин гестационной гипертензией. Контрольная группа – 107 беременных женщин с физиологическим течением гестационного периода. Возраст обследованных женщин находился в пределах от 19 до 41 года.

Исследования проводились на базе кафедры Акушерства и гинекологии Ташкентского педиатрического медицинского института, и в молекулярно-генетической лаборатории Республиканского центра гематологии. Материалом для исследования служили образцы ДНК больного с клинически установленным диагнозом преэклампсия. Нами было определено полиморфизм гена - A/G в гене AGTR2.

Выделение ДНК из крови и ПЦР-анализ осуществляли наборами реагентов и тест-систем компании «Ампли Прайм Рибо-преп» (ООО «Некст Био», Россия). Определение концентрации полученного препарата нуклеиновых кислот в пробах проводили спектрофотометрически на приборе NanoDrop-2000 (NanoDrop Technologies, США).

**Результаты:** Проведено изучение распределения полиморфизма A/G гена AGTR2 в основной группе и среди больных с преэклампсией тяжелой степени (таблица 1). Было установлено, что аллель А статистически незначимо превалировала среди больных с преэклампсии тяжелой степени, составляя 65,1% ( $\chi^2= 0,53$ ;  $p=0,48$ ;  $RR=0,93$ ;  $95\%CI:0,70-1,24$ ;  $OR=0,82$ ;  $95\%CI:0,49-1,39$ ), а в основной группе в 60,6%. Аллель G незначимо реже выявлялся при преэклампсии тяжелой степени – в 34.9% ( $\chi^2=0,53$ ;  $p=0,48$ ;  $RR=1,07$ ;  $95\%CI:0,52-2,25$ ;  $OR=1,22$ ;  $95\%CI:0,72-2,05$ ), в отличие от основной группы где он был выявлен в 39,4% случаев.

Доля генотипа A/A полиморфизма A/G гена AGTR2 была незначимо чаще – в 44.2% была выявлена среди больных с преэклампсией тяжелой степени ( $\chi^2=0,29$ ;  $p=0,61$ ;  $RR=0,89$ ;  $95\%CI:0,59-1,36$ ;  $OR=0,82$ ;  $95\%CI:0,40-1,69$ ), в то время как в основной группе – в 39.4%.

Гетерозиготный генотип A/G относительно чаще выявляли в 42.3% в основной группе и незначимо реже в 41.9% среди беременных с преэклампсией тяжелой степени ( $\chi^2=0,002$ ;  $p=0,97$ ;  $RR=1,01$ ;  $95\%CI:0,67-1,53$ ;  $OR=1,02$ ;  $95\%CI:0,45-2,33$ ).

Гомозиготный генотип G/G недостоверно реже был выявлен при преэклампсии тяжелой степени – 13.9% ( $\chi^2=0,40$ ;  $p=0,54$ ;  $RR=1,31$ ;  $95\%CI:0,80-2,13$ ;  $OR=1,38$ ;  $95\%CI:0,51-3,72$ ), в то время как в основной группе – 19.0%. Изучены частоты выявления аллелей и генотипов полиморфизма A/G гена AGTR2 в основной группе в сравнении с группой больных с преэклампсией легкой степени (таблица 2)

Аллель G незначимо чаще – в 61.4% - при преэклампсии легкой степени ( $\chi^2=0,02$ ;  $p=0,90$ ;  $RR=1,01$ ;  $95\%CI:0,45-2,29$ ;  $OR=1,04$ ;  $95\%CI:0,60-1,79$ ), а в основной группе - в 60,6%. Генотип A/A полиморфизма A/G гена AGTR2 – незначимо чаще в 40.0% ( $\chi^2=0,004$ ;  $p=0,95$ ;  $RR=0,99$ ;  $95\%CI:0,67-1,45$ ;  $OR=0,98$ ;  $95\%CI: 0,46-2,07$ ), а в основной группе 39.4%

Таблица 1.

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма A/G в гене AGTR2 в основной группе и в группе пациентов с преэклампсией легкой степени

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная		Преэклампсия легкой степени							
	n	%	n	%						
A	126	60.6	43	61.4	0.02	0.90	0.99	0.75-1.29	0.97	0.56-1.68
G	82	39.4	27	38.6	0.02	0.90	1.01	0.45-2.29	1.04	0.60-1.79
A/A	41	39.4	14	40.0	0.004	0.95	0.99	0.67-1.45	0.98	0.46-2.07
A/G	44	42.3	15	42.9	0.003	0.96	0.99	0.67-1.45	0.98	0.44-2.17
G/G	19	18.3	6	17.1	0.023	0.89	1.07	0.66-1.72	1.08	0.40-2.92

Гетерозиготный генотип A/G среди больных с преэклампсией лёгкой степени – в 40.0% ( $\chi^2=0,003$ ;  $p=0,96$ ;  $RR=0,99$ ;  $95\%CI:0,67-1,45$ ;  $OR=0,98$ ;  $95\%CI:0,44-2,17$ ), что незначимо чаще, чем в основной группе, где его частота выявления составила 42.3%.

Гомозиготный генотип G/G статистически недостоверно реже выявляли среди больных с преэклампсией лёгкой степени – в 42.9% ( $\chi^2=0,023$ ;  $p=0,89$ ;  $RR=1,07$ ;  $95\%CI:0,66-1,72$ ;  $OR=1,08$ ;  $95\%CI: 0,40-2,92$ ), в отличие от основной, где он был выявлен в - 18.3%.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма A/G гена AGTR2 было изучено в основной группе и в группе больных с гестационной гипертензией (таблица 3). Исследование показало, что аллель A был выявлен незначимо реже у больных с гестационной гипертензией - 51,9% ( $\chi^2=1,29$ ;  $p=0,26$ ;  $RR=1,17$ ;  $95\%CI: 0,91-1,50$ ;  $OR=1,42$ ;  $95\%CI: 0,77-2,62$ ), при его несущественном преобладании в основной группе - 60,6%. Аллель G напротив также статистически незначимо преобладал среди женщин в третьей группе – в 48,1% ( $\chi^2=1,29$ ;  $p=0,26$ ;  $RR=0,86$ ;  $95\%CI: 0,33-2,22$ ;  $OR=0,70$ ;  $95\%CI: 0,38-1,29$ ), по сравнению с основной группой - 39,4%. Генотип A/A полиморфизма A/G гена AGTR2 статистически незначимо реже был выявлен среди больных с гестационной гипертензией - в 30,8% ( $\chi^2=0,66$ ;  $p=0,43$ ;  $RR=1,28$ ;  $95\%CI: 0,92-1,79$ ;  $OR=1,46$ ;  $95\%CI: 0,58-3,66$ ), относительно основной группы, в которой он был обнаружен – в 39,4%.

Гетерозиготный генотип A/G был распределен в равных долях между исследуемыми группами, как среди больных с гестационной гипертензией, так и в основной группе – в 42,3% ( $\chi^2=0$ ;  $p=1,00$ ;  $RR=1$ ;  $95\%CI: 0,71-1,41$ ;  $OR=1,00$ ;  $95\%CI: 0-0$ ). Гомозиготный генотип G/G статистически незначимо чаще обнаруживали среди больных с гестационной гипертензией – в 26,9 % ( $\chi^2=0,97$ ;  $p=0,33$ ;  $RR=0,68$ ;  $95\%CI: 0,42-1,11$ ;  $OR=0,61$ ;  $95\%CI: 0,23-1,64$ ), в то время как в основной группе – в 18,3%.

Частоты обнаружения аллелей и генотипов полиморфизма A/G гена AGTR2 были ис-

Таблица 3.

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма A/G в гене AGTR2 в основной группе и в группе пациентов с гестационной гипертензией

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная		Гестационная гипертензия							
	n	%	n	%						
A	126	60.6	27	51.9	1.29	0.26	1.17	0.91-1.50	1.42	0.77-2.62
G	82	39.4	25	48.1	1.29	0.26	0.86	0.33-2.22	0.70	0.38-1.29
A/A	41	39.4	8	30.8	0.66	0.43	1.28	0.92-1.79	1.46	0.58-3.66
A/G	44	42.3	11	42.3	0	1.00	1	0.71-1.41	1.00	0-0
G/G	19	18.3	7	26.9	0.97	0.33	0.68	0.42-1.11	0.61	0.23-1.64

Таблица 4.

**Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма A/G в гене AGTR2 в основной и контрольной группах.**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Контроль		Основная							
	n	%	N	%						
A	163	76.2	126	60.6*	11.88	0.001	0.80	0.55-1.15	0.48	0.32-0.73
G	51	23.8	82	39.4*	11.88	0.001	1.26	0.79-2.01	2.08	1.37-3.16
A/A	65	60.8	41	39.4*	9.59	0.001	0.65	0.37-1.14	0.42	0.24-0.73
A/G	33	30.8	44	42.3	2.99	0.09	1.37	0.81-2.33	1.64	0.94-2.89
G/G	9	8.4	19	18.3*	4.45	0.04	2.17	1.21-3.90	2.43	1.07-5.56

следованы в основной и контрольной группах. (таблица 4)

Аллель А статистически достоверно реже - в 60,6% обнаруживали в основной группе ( $\chi^2=11,88$ ;  $p=0,001$ ;  $RR=0,80$ ;  $95\%CI:0,55-1,15$ ;  $OR=0,48$ ;  $95\%CI:0,32-0,73$ ), чем в контрольной группе, где её выявляли в 76,2%.

Аллель G обнаруживали статистически значимо чаще в основной группе - в 39,4% ( $\chi^2=11,88$ ;  $p=0,001$ ;  $RR=1,26$ ;  $95\%CI:0,79-2,01$ ;  $OR=2,08$ ;  $95\%CI: 1,37-3,16$ ), реже в 23,8%.

Гомозиготный генотип A/A полиморфизма A/G гена AGTR2 значимо реже выявляли в основной группе – в 39,4% ( $\chi^2=9,59$ ;  $p=0,001$ ;  $RR=0,65$ ;  $95\%CI:0,37-1,14$ ;  $OR=0,42$ ;  $95\%CI: 0,24-0,73$ ), относительно контрольной группы – в 60,8%. Можно было отметить выраженную тенденцию к преобладанию гетерозиготного генотипа A/G в основной группе, который обнаруживали - в 42,3% ( $\chi^2=2,99$ ;  $p=0,09$ ;  $RR=1,37$ ;  $95\%CI:0,81-2,33$ ;  $OR=1,64$ ;  $95\%CI: 0,94-2,89$ ), относительно условно-здоровых лиц контрольной группы, среди которых его частота составила 30,8%. Генотип G/G статистически достоверно чаще обнаруживали среди пациентов основной группы – в 18,3% ( $\chi^2=4,45$ ;  $p=0,04$ ;  $RR=2,17$ ;  $95\%CI:1,21-3,90$ ;  $OR=2,43$ ;  $95\%CI: 1,07-5,56$ ), в то время как в контрольной группе реже – в 8,4%.

**Выводы:** Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма A/G в гене AGTR2 в основной и контрольной группах имеют статистически значимые различия. Аллель А статистически значимо реже встречался в основной группе, относительно группы контроля ( $\chi^2=11,88$ ;  $p=0,001$ ;  $OR=0,48$ ;  $95\%CI:0,32-0,73$ ), в то время как аллель G, напротив статистически значимо чаще обнаруживали в основной группе ( $\chi^2=11,88$ ;  $p=0,001$ ;  $OR=2,08$ ;  $95\%CI: 1,37-3,16$ ). Можно сделать вывод о том, что полиморфизм A/G в гене AGTR2 имеет важное значение в развитии преэклампсии и гестационной гипертензии.

**Использованная литература:**

1. Ходжаева З. С., Холин А. М., Вихляева Е. М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика //Акушерство и гинекология. – 2013. – №. 10. – С. 4-11.
2. Абдурахманова Д. Н., Мадаминова М. Ш., Садуллаева А. Ф. Преэклампсия-актуальная проблема в современном акушерстве //International scientific review. – 2016. – №. 5 (15).
3. Kurbanov B. - p. s68. 13. The effectiveness of sflt1 protein for the diagnosis and prediction of hypertensive states in pregnant women/ Journal of Hypertension: July 2019 - Volume 37 - Issue - p e241.
4. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., Asmar R., Ayoubi J.-M. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis and management. Vascular health and risk management 2011; 7: 467 —474.
5. Myers J.E., Kenny L.C., McCowan L.M., Chan E.H., Dekker G.A., Poston L., Simpson N.A., North R.A. SCOPE consortium. Angiogenic combined with clinical risk to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. BJOG 2013; 120: 10: pp.1215-1223.
6. Zhou A. et al. The association of AGTR2 polymorphisms with preeclampsia and uterine artery bilateral notching is modulated by maternal BMI //Placenta. – 2013. – Т. 34. – №. 1. – С. 75-81.
7. Katsuya T., Morishita R. Gene polymorphism of angiotensin II type 1 and type 2 receptors //Current pharmaceutical design. – 2013. – Т. 19. – №. 17. – С. 2996-3001.
8. Procopciuc L. M. et al. Renin-angiotensin system gene variants and risk of early-and late-onset preeclampsia: A single center case-control study //Pregnancy hypertension. – 2019. – Т. 18. – С. 1-8.