

УДК 618.3

*Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, И.В. Угаров, В.В. Дудурич,  
И.Д. Теребенина, И.Ю. Ваганова*

## ОЦЕНКА РОЛИ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ БОЛЬШИХ АКУШЕРСКИХ СИНДРОМОВ

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация

*E.V. Kudryavtseva, V.V. Kovalev, I.V. Ugarov, V.V. Dudurich,  
I.D. Terebenina, I.Yu. Vaganova*

## ASSESSMENT OF THE ROLE OF SOME CANDIDATE GENES IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF GREAT OBSTETRICAL SYNDROMES

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Резюме. Цель исследования:** оценка влияния некоторых генетических полиморфизмов и их сочетаний на риск формирования осложнений беременности.

**Материалы и методы исследования:** Проведена оценка частоты встречаемости генетических полиморфизмов в генах системы гемостаза, генах фолатного цикла, генах ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, генах цитокинов, генах «дисфункции эндотелия» у пациенток с осложненным и неосложненным течением беременности в анамнезе. В исследование вошли 102 женщины европеоидной расы в возрасте от 21 до 45 лет — 59 из них составили основную группу (женщины с осложнениями беременности в анамнезе) и 43 женщины, не имеющие осложнений гестации в анамнезе, контрольную группу.

**Результаты.** Достоверных различий по частоте встречаемости полиморфных аллелей и генотипов между исследуемыми группами выявлено не было. Однако при наличии определенных неблагоприятных комбинаций, носительство полиморфных аллелей может проявиться фенотипически. Наиболее неблагоприятными являются одновременное носительство гомозиготных «диких» генотипов генов F7 и F13 (F7 G10976A GG + F13 G103A GG), сочетание полиморфного гомозиготного генотипа гена MTRR и гетеро- либо гомозиготного носительства полиморфизма в гене MTHFR (MTRR A66G AA + MTHFR C677T CT или TT), сочетание полиморфного гетеро- или гомозиготного полиморфизма в гене ACE с гетеро- или гомозиготными полиморфными генотипами в гене AGT или ADD1 (ACE Alu I/D ID или DD + AGT A704G AG или GG, либо ADD1 G1378T GT или TT).

**Выводы.** Полиморфизмы исследуемых генов встречаются одинаково часто как в основной, так и в контрольной группе. Негативный эффект «диких» и полиморфных аллелей в исследуемых генах может проявиться при сочетанном носительстве неблагоприятных вариантов в разных генах. Целесообразно использование сочетанного анализа на данные полиморфиз-

**Abstract. Objective:** to assess the effect of certain genetic polymorphisms and their combinations on the risk of pregnancy complications.

**Materials and research methods:** The frequency of occurrence of genetic polymorphisms in genes of the hemostatic system, genes of the folate cycle, genes of the renin-angiotensin-aldosterone system, genes of cytokines, and genes of “endothelial dysfunction” in patients with a history of complicated and uncomplicated pregnancy was estimated. The study included 102 Caucasian women aged 21 to 45 years - 59 of them were the main group (women with a history of pregnancy complications) and 43 women who had no history of gestational complications, the control group.

**Results.** There were no significant differences in the frequency of occurrence of polymorphic alleles and genotypes between the studied groups. However, in the presence of certain adverse combinations, carriage of polymorphic alleles may occur. The most unfavorable are the simultaneous carriage of homozygous «wild» genotypes of the F7 and F13 genes (F7 G10976A GG + F13 G103A GG), a combination of the polymorphic homozygous genotype of the MTRR gene and heterozygous carriage of the polymorphism in the MTHFR gene (MTRR A66G TT776 + AA + MTRR ), a combination of polymorphic hetero- or homozygous polymorphism in the ACE gene with hetero- or homozygous polymorphic genotypes in the AGT or ADD1 gene (ACE Alu I / D ID or DD + AGT A704G AG or GG, or ADD1 G1378T GT or TT).

**Conclusions.** Polymorphisms of the studied genes are found equally often both in the main and in the control group. The negative effect of the “wild” and polymorphic alleles in the studied genes can occur with the combined carriage of unfavorable variants in different genes. Using analysis of these polymorphisms in routine clinical practice to assess the risk of pregnancy complications is not advisable.

мы в рутинной клинической практике для оценки риска осложнений беременности.

**Ключевые слова:** гены фолатного цикла, тромбофилия, дисфункция эндотелия, большие акушерские синдромы, полиморфизм генов

**Keywords:** Folate cycle genes, thrombophilia, endothelial dysfunction, great obstetrical syndromes, genetic polymorphism

Конфликт интересов отсутствует.  
Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Кудрявцева Елена Владимировна  
e.kudryavtseva@geno-med.ru.

Дата поступления 08.10.2019 г.

Образец цитирования:

Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Угаров И.В., Дудурич В.В., Теребенина И.Д., Ваганова И.Ю. Оценка роли некоторых генов-кандидатов в патофизиологии больших акушерских синдромов. Вестник уральской медицинской академической науки. 2019, Том 16, №4, с. 432–449, DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-4-432-449

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Elena V. Kudryavtseva  
elenavladpopova@yandex.ru

Received 08.10.2019

For citation:

Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Ugarov I.V., Dudurich V.V., Terebenina I.D., Vaganova I.Yu. Assessment of the Role of Some Candidate Genes in the Pathophysiology of Great Obstetrical Syndromes. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2019, Vol. 16, no. 4, pp. 432–449. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-4-432-449 (In Russ)

## Введение

В современном акушерстве выделяют «большие акушерские синдромы» (Great Obstetrical Syndromes), связанные с патологией плацентации, которая обусловлена нарушением ремоделирования и обструкцией спиральных артерий в переходной зоне и в миометрии. К ним относятся невынашивание беременности, преждевременные роды, задержка роста плода, преэклампсия, антенатальная гибель плода и преждевременная отслойка плаценты [1, 2]. Существует гипотеза, что большие акушерские синдромы имеют общие патогенетические механизмы. Основные из них это патология сосудов, нарушение гемостаза, извращение иммунного ответа (воспаление), эндокринные нарушения и неустойчивость к воздействию неблагоприятных токсических факторов окружающей среды [3]. Все эти процессы генетически детерминированы, и это имеется ввиду при изучении генетической предрасположенности к большим акушерским синдромам.

До сих пор нет однозначных данных о влиянии определенных полиморфизмов генов на риск возникновения осложнений беременности. Данные научной литературы противоречивы, и несмотря на то, что исследование генетических полиморфизмов при осложнениях беременности не входит в существующие клинические рекомендации, оно используется достаточно широко. Например, в Свердловской области по данным опроса, проведенного на кафедре акушерства и гинекологии ФПК и ПП и ПФ УГМУ, 52% акушеров-гинекологов периодически направляют пациенток на анализ генетических полиморфизмов в генах системы гемостаза и фолатного цикла, при этом лишь 4% уверены, что могут самостоятельно правильно интерпретировать полученные результаты [4].

Теме генетических полиморфизмов посвящено множество исследований в научном мире, поскольку уче-

## Introduction

In modern obstetrics, there is a concept of «Great Obstetrical Syndromes». They are associated with placenta pathology, which is caused by impaired remodeling and obstruction of the spiral arteries in the transition zone and in the myometrium. These include miscarriage, premature birth, fetal growth retardation, preeclampsia, antenatal fetal death, and premature placental abruption [1, 2]. There is a hypothesis that large obstetric syndromes have common pathogenetic mechanisms. The main ones are vascular pathology, hemostasis, distortion of the immune response (inflammation), endocrine disorders and instability to the effects of adverse toxic environmental factors [3]. All these processes are genetically determined, and this is implied in the study of a genetic predisposition to “Great obstetric syndromes”.

There is still no definite data on the effect of certain gene polymorphisms on the risk of pregnancy complications. The data of the scientific literature are contradictory, and despite the fact that the study of genetic polymorphisms in pregnancy complications is not included in the existing clinical guidelines, it is used quite widely. For example, in the Sverdlovsk region, according to a survey conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology (Ural state medical university), 52% of obstetrician-gynecologists periodically refer patients to analyze genetic polymorphisms in the genes of the hemostatic system and folate cycle, while only 4% are sure that can independently correctly interpret the results obtained [4].

The topic of genetic polymorphisms has been the subject of many studies in the scientific world, since scientists suggest that the discovery of genetic mechanisms for the formation of obstetric pathology can theoretically allow the development of pathogenetically reasonable methods for predicting and preventing pregnancy complications even at the stage of preconception preparation, which in turn

ные предполагают, что раскрытие генетических механизмов формирования акушерской патологии теоретически может позволить разработать патогенетически обоснованные методы прогноза и профилактики осложнений беременности еще на этапе прекоцепционной подготовки, что в свою очередь должно способствовать снижению перинатальной заболеваемости и смертности [5]. При этом крайне сложно доказывать роль каждого отдельного гена (и, тем более, полиморфизма), поскольку одной из ключевых особенностей больших акушерских синдромов является их полиэтиологичность [1, 6, 7].

Больше всего внимания уделяется так называемым «генам тромбофилии». Известно, что при патологическом течении беременности активация коагуляционного каскада усиливается, а тромботические изменения в сосудах плаценты в свою очередь ведут к нарушению фето-плацентарной перфузии, что в дальнейшем клинически выливается в задержку внутриутробного роста плода (ЗВУР), преэклампсию, антенатальную гибель плода и в некоторой степени повышает риск преждевременного разрыва плодного пузыря (ПРПП) и преждевременных родов [3]. Логично предположить, что полиморфизмы в генах, кодирующих факторы свертывания, естественные антикоагулянты и другие субстанции, участвующие в процессах гемостаза, могут влиять на процессы свертывания крови, и, опосредованно, на риск осложнений беременности.

Вместе с генами тромбофилии часто анализируются гены фолатного цикла, так как полиморфизмы в этой системе могут приводить к повышенному уровню гомоцистеина, что является фактором риска повреждения эндотелия и активации сосудистотромбоцитарного звена гемостаза. Помимо этого предполагается, что полиморфизмы в генах фолатного цикла могут повышать риск невынашивания беременности за счет нарушения метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), что повышает риск нерасхождения хромосом в мейозе [8, 9]. Хотя в других исследованиях данная связь не была подтверждена [10, 11]. Данные о влиянии генов фолатного цикла на уровень риска преэклампсии, преждевременных родов и фето-плацентарной недостаточности также не однозначны.

Известно, что огромную роль в нормальном течении беременности играет состояние эндотелия сосудов. Изначально, дисфункцию эндотелия связывали только с преэклампсией, но в дальнейшем было показано, что она имеет место при всех больших акушерских синдромах. Следовательно, гены, регулирующие функцию эндотелия, также могут повлиять на риск осложнений беременности [12]. В регуляции эндотелия важную роль играет оксид азота (NO), поэтому гены синтазы азота (NOS) представляют большой интерес. Кроме этого, мощным вазоконстриктором, является эндотелин-1, кодирующийся генов *END1* [13]. Избыточный уровень данного вещества повышает риск спаз-

should help to reduce perinatal morbidity and mortality [5]. Moreover, it is extremely difficult to prove the role of each individual gene (and, especially, polymorphism), since one of the key features of large obstetric syndromes is their polyetiologicity [1, 6, 7].

Most attention is paid to the so-called «thrombophilia genes». It is known that during the pathological progress of pregnancy, the activation of the coagulation cascade is enhanced, and thrombotic changes in the vessels of the placenta, in turn, lead to impaired feto-placental perfusion, which subsequently clinically results in an intrauterine growth retardation (IUGR), preeclampsia, antenatal death of the fetus, and to some extent, increases the risk of premature rupture of the fetal bladder and premature birth [3]. It is logical to assume, that polymorphisms in genes encoding coagulation factors, natural anticoagulants and other substances involved in hemostatic processes can affect blood coagulation processes, and, indirectly, the risk of pregnancy complications.

Together with the thrombophilia genes, the folate cycle genes are often analyzed, since polymorphisms in this system can lead to increased homocysteine levels, which is a risk factor for endothelial damage and activation of the vascular-platelet link of hemostasis. In addition, it is assumed that polymorphisms in the folate cycle genes can increase the risk of miscarriage due to impaired methylation of deoxyribonucleic acid (DNA), which increases the risk of chromosome non-separation in meiosis [8, 9]. Although in other studies, this relationship has not been confirmed [10, 11]. Data on the effect of folate cycle genes on the risk level of preeclampsia, preterm labor and fetoplacental insufficiency are also not monosemantic.

It is known that the condition of vascular endothelium plays a huge role in the normal course of pregnancy. Initially, endothelial dysfunction was associated only with preeclampsia, but it was further shown that it occurs in all large obstetric syndromes. Consequently, genes that regulate endothelial function can also affect the risk of pregnancy complications [12]. Nitric oxide (NO) plays an important role in the regulation of endothelium; therefore, nitrogen synthase (NOS) genes are of great interest. In addition, endothelin-1 encoded by the *END1* genes is a powerful vasoconstrictor [13]. An excess level of this substance increases the risk of vascular spasm, therefore, it can affect the risk of hypertensive and other pregnancy disorders.

In the progress of arterial hypertension and hypertensive disorders during pregnancy (preeclampsia, eclampsia, gestational arterial hypertension), the condition of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is important, therefore, many scientific publications are also devoted to the genes involved in this system [14, 15, 16]. Interestingly, these genes are associated not only with hypertensive complications of pregnancy, but also with other large obstetric syndromes, for example, premature births [17].

One of the possible causes of abnormal placentation are

ма сосудов, следовательно, может повлиять на риск гипертензивных и других расстройств беременности.

В развитии артериальной гипертензии и гипертензивных расстройств при беременности (преэклампсия, эклампсия, гестационная артериальная гипертензия) имеет значение работа ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), следовательно генам, вовлеченным в эту систему, также посвящено немало научных публикаций [14, 15, 16]. Интересно, что данные гены связываются не только с гипертензивными осложнениями беременности, но также и с другими большими акушерскими синдромами, например, с преждевременными родами [17].

Одной из возможных причин аномальной плацентации являются иммунные нарушения, изменяющие материнский воспалительный ответ [18]. Основными генами, регулирующими воспалительный и иммунный ответ, являются гены цитокинов (гены, кодирующие интерлейкины, факторы некроза опухолей, интерфероны и др.). Например, в исследовании Zhuo L. et al. было показано, что полиморфизмы в генах TNF- $\alpha$  и IL10 могут быть ассоциированы с преэклампсией, однако авторы отмечают, что требуются дальнейшие исследования для раскрытия механизмов данной связи, а также для изучения межгенных взаимодействий [19]. В нескольких исследованиях показана взаимосвязь между полиморфизмами в генах иммунного ответа с привычным невынашиванием беременности, однако авторы крупного систематического обзора, проведенного в 2017 году и включившего в себя 428 исследований, посвященных генетическим полиморфизмам, которые могут иметь отношение к потере беременности, отмечают, что эта ассоциация достаточно слабая [20].

Таким образом, при всей очевидности вовлеченности генетических механизмов в формирование больших акушерских синдромов, их роль остается до конца не раскрытой, далеки от практического использования в клинической практике доступные в настоящее время молекулярно-генетические тестирования.

**Цель исследования:** оценить влияния некоторых генетических полиморфизмов и их сочетаний на риск формирования осложнений беременности.

#### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП и ПФ УГМУ и медико-генетического центра «Геномед». В него вошли 102 женщины европеоидной расы в возрасте от 21 до 45 лет — 59 из них составили основную группу (это были женщины с осложнениями беременности в анамнезе, которые относятся к группе больших акушерских синдромов — преэклампсия, фето-плацентарная недостаточность, антенатальная гибель плода, преждевременные роды, привычное невынашивание беременности) и 43 женщины, имеющие, по крайней мере, 1 здорового живого ребенка и не имеющие осложнений геста-

immune disorders that alter the maternal inflammatory response [18]. The main genes that regulate the inflammatory and immune response are cytokine genes (genes encoding interleukins, tumor necrosis factors, interferons, etc.). For example, in a study by Zhuo L. et al. It was shown that polymorphisms in the TNF- $\alpha$  and IL10 genes can be associated with preeclampsia, however, the authors note that further studies are required to reveal the mechanisms of this relationship, as well as to study intergenic interactions [19]. Several studies have shown the relationship between polymorphisms in the immune response genes and recurrent miscarriage, however, the authors of a large systematic review, conducted in 2017 and including 428 studies on genetic polymorphisms that may be related to pregnancy loss, note that this association rather weak [20].

Thus, with all the obvious involvement of genetic mechanisms in the formation of large obstetric syndromes, their role remains not fully disclosed; molecular genetic tests currently available are far from practical use in clinical practice.

**Objective:** to assess the effect of certain genetic polymorphisms and their combinations on the risk of pregnancy complications.

#### Materials and research methods

The study was conducted on the basis of the Department of Obstetrics and Gynecology (Ural state medical university) and the Medical and genetic center «Genomed». It included 102 Caucasian women aged 21 to 45 years — 59 of them were the main group (these were women with a history of pregnancy complications, which belong to the group of major obstetric syndromes - preeclampsia, feto-placental insufficiency, antenatal fetal death, preterm birth, habitual miscarriage) and 43 women who had at least 1 healthy living child and did not have an anamnesis of gestational complications made up the control group. The studied groups were comparable in age, somatic pathology, weight and height indicators, and social status. For the study, non-personalized data were used.

In this paper, we investigated polymorphisms in the genes of the hemostatic system, genes of the folate cycle, genes of the renin-angiotensin-aldosterone system, genes of cytokines, and genes for “endothelial dysfunction”. The studied genes and polymorphisms are presented in table 1. The significance of differences between the studied groups was evaluated using the  $\chi^2$ -test. For the mathematical evaluation of the obtained data, the Excel programme was used. To identify covert combinations of genotypes, we used a set of data mining algorithms, which allowed us to identify markers that were not available for analysis by standard statistical methods [21].

#### Research results and discussion

The results of the analysis of the frequency of occurrence of polymorphic alleles of candidate genes in the studied

ции в анамнезе, составили контрольную группу. Исследуемые группы были сопоставимы во возрасту, соматической патологии, весо-ростовым показателям, социальному статусу. Для исследования использовались неперсонифицированные данные.

В данной работе мы исследовали полиморфизмы в генах системы гемостаза, генах фолатного цикла, генах ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, генах цитокинов, генах «дисфункции эндотелия». Изученные гены и полиморфизмы представлены в таблице 1. Достоверность различий между исследуемыми группами оценивались с помощью критерия Хи-квадрат. Для математической оценки полученных данных использовался пакет прикладных программ Excel. Для выявления скрытых сочетаний генотипов, мы применили набор алгоритмов интеллектуального анализа данных, что позволило выявить маркеры, недоступные для анализа стандартными статистическими методами [21].

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа частоты встречаемости полиморфных аллелей генов кандидатов в исследуемых группах оценивались с использованием общей и мультипликативной моделей.

Частота встречаемости полиморфных генотипов исследуемых генов (общая модель) представлена в таблицах 2, 3.

При использовании общей модели достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено. Частоты встречаемых генотипов в нашем исследовании соответствуют частоте их встречаемости в популяции по литературным данным. Обращает на себя внимание, что частота полиморфных генотипов достаточно высока. Для некоторых генов гетерозиготный вариант встречается чаще, чем «дикий» генотип (полиморфизмы в генах PAI1, PROC, ITGA2, MTHFD, MTRR, SLC19A1, CYP11b2, ACE, AGT), что свидетельствует о том, что гетерозиготное носительство данного полиморфизма не может повышать риск патологии у носителя по сравнению с общей популяцией.

На наш взгляд, особенно важно подчеркнуть, что не получено достоверных различий по частоте встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии и генов фолатного цикла, которые особенно часто используются в клинической практике. Это уже неоднократно отмечалось рядом исследователей. Общеизвестной является лишь роль полиморфизмов (мутаций) в генах F2 и F5, причем не в развитии осложнений беременности, а в повышении риска тромбоэмболических осложнений [22]. Исследование прочих полиморфизмов в этих системах на сегодняшний день считается нецелесообразным. К примеру, в статье Hickey S.E. четко изложено то, что в настоящее время тестирование полиморфизмов генов фолатного цикла малоинформативно и имеет минимальную клиническую значимость [23].

При использовании мультипликативной модели (та-

groups were evaluated using the general and multiplicative models.

The frequency of occurrence of polymorphic genotypes of the studied genes (general model) is presented in tables 2, 3.

When using the general model, there were no significant differences between the studied groups. The frequencies of the found genotypes in our study correspond to the frequency of their occurrence in the population according to published data. It is noteworthy that the frequency of polymorphic genotypes is quite high. For some genes, the heterozygous variant is more common than the wild genotype (polymorphisms in the genes PAI1, PROC, ITGA2, MTHFD, MTRR, SLC19A1, CYP11b2, ACE, AGT), which indicates that heterozygous carriage of this polymorphism cannot increase the risk pathology in the carrier compared with the general population.

In our opinion, it is especially important to emphasize that there are no significant differences in the frequency of occurrence of polymorphisms of thrombophilia genes and folate cycle genes, which are especially often used in clinical practice. This has been repeatedly noted by a number of researchers. The role of polymorphisms (mutations) in the F2 and F5 genes is generally recognized, and not in the progress of pregnancy complications, but in increasing the risk of thromboembolic complications [22]. The study of other polymorphisms in these systems is currently considered inappropriate. For example, in an article by Hickey S.E. it is clearly stated that testing of polymorphisms of folate cycle genes is currently uninformative and has minimal clinical significance [23].

When using the multiplicative model (table 4), significant differences in the frequency of occurrence of “wild” and polymorphic alleles of the studied genes were also not obtained.

Despite the results obtained, we cannot argue that the presence of certain polymorphisms has no clinical significance. According to the principles of formal genetics, any phenotypic trait and any disease is the result of the expression of all genes, but their effect can be vanishingly small [24]. It is possible that the polymorphisms we are studying have an effect on the risk of pregnancy complications, but the penetrance of each individual polymorphism in this regard is extremely low.

We suggested that, possibly, the carriage of polymorphic alleles may occur if several unfavorable genotypes are combined in one gene network. Therefore, the next step in our study was to assess the frequency of occurrence of combinations of polymorphic genotypes in the studied groups. The most unfavorable combinations turned out to be the simultaneous carriage of the “wild” genotypes of the F7 and F13 genes (F7 G10976A GG + F13 G103A GG), the combination of the polymorphic homozygous genotype of the MTRR gene and hetero- or homozygous carriage of the polymorphism in the MTHFR gene (MTRR A66G AA + MTHFR C677T CT or TT), a combination of polymorphic hetero- or homozygous polymorphism in

блица 4) достоверных различий по частоте встречаемости «диких» и полиморфных аллелей исследуемых генов также не получено.

Несмотря на полученные результаты, мы не можем утверждать, что наличие определенных полиморфизмов не имеет никакого клинического значения. Согласно принципам формальной генетики, любой фенотипический признак и любое заболевание является результатом экспрессии всех генов, но их влияние может быть исчезающе мало [24]. Возможно, изучаемые нами полиморфизмы имеют влияние на риск осложненной беременности, но пенетрантность каждого отдельного полиморфизма в этом отношении крайне низкая.

Мы предположили, что, возможно, носительство полиморфных аллелей может проявиться в случае, если в одной генной сети сочетается несколько неблагоприятных генотипов. Поэтому следующим этапом нашего исследования стала оценка частоты встречаемости сочетаний полиморфных генотипов в исследуемых группах. Наиболее неблагоприятными сочетаниями оказалось одновременное носительство «диких» генотипов генов F7 и F13 (F7 G10976A GG + F13 G103A GG), сочетание полиморфного гомозиготного генотипа гена MTRR и гетеро- либо гомозиготного носительства полиморфизма в гене MTHFR (MTRR A66G GG + MTHFR C677T CT или TT), сочетание полиморфного гетеро- или гомозиготного полиморфизма в гене ACE с гетеро- или гомозиготными полиморфными генотипами в гене AGT или ADD1 (ACE Alu I/D ID или DD + AGT A704G AG или GG, либо ADD1 G1378T GT или TT). Частота встречаемости указанных сочетаний представлена в таблице 5.

Полученные результаты во многом коррелируют с данными других исследователей. Наличие полиморфизмов в генах F7 и F13 многими авторами считается протективным в отношении тромбофилии и осложненной гестации [9, 25, 26, 27], поэтому логично, что отсутствие хотя бы одного полиморфного аллеля в указанных генах повышает риск неблагоприятного течения и потерь беременности. Также ранее было показано, что риск тромбофилических осложнений повышается при наличии множественных полиморфизмов в генах фолатного цикла [28, 29]. Роли генов РААС в развитии гипертензивных осложнений беременности посвящено исследование Фетисовой И.Н. и соавт. (2017), в котором был проиллюстрирован неблагоприятный эффект именно одновременного носительства нескольких полиморфных вариантов этих генов [15].

Результаты исследования можно экстраполировать только на жителей России. Возможен неравнозначный вклад носительства генетических полиморфизмов в развитие риска осложнений беременности в зависимости от этноса. Недостатком исследования является относительно небольшой объем выборки, возможно при увеличении количества пациенток будут получены дополнительные данные.

the ACE gene with hetero- or homozygous polymorphic genotypes in the AGT or ADD1 gene (ACE Alu I/D ID or DD + AGT A704G AG or GG, or ADD1 G1378T GT or TT). The frequency of occurrence of these combinations is presented in table 5.

The results obtained are largely correlated with the data of other researchers. The presence of polymorphisms in the F7 and F13 genes is considered by many authors to be protective against thrombophilia and gestational complications [9, 25, 26, 27]; therefore, it is logical that the absence of at least one polymorphic allele in these genes increases the risk of adverse progress and pregnancy loss. It was also previously shown that the risk of thrombophilic complications increases in the presence of multiple polymorphisms in the folate cycle genes [28, 29]. The role of the RAAS genes in the development of hypertensive complications of pregnancy is the study of Fetisova I.N. et al. (2017), in which the adverse effect of the simultaneous carriage of several polymorphic variants of these genes was illustrated [15].

The results of the study can be extrapolated only to residents of Russia. The uneven contribution of the carriage of genetic polymorphisms to the development of the risk of pregnancy complications depending on the ethnic group is possible. The disadvantage of the study is the relatively small sample size, possibly with an increase in the number of patients additional data will be obtained.

### Conclusions

1. Most polymorphisms of the studied genes are found equally often in both the main and control groups.

2. The negative effect of the “wild” and polymorphic alleles in the studied genes can occur with the combined carriage of unfavorable variants in different genes

3. The risk of pregnancy complications is increased by the combined carriage of polymorphisms MTRR A66G GG + MTHFR C677T CT / TT, ACE Alu I/D ID / DD + AGT A704G AG / GG, ACE Alu I / D ID / DD + ADD1 G1378T GT / TT, and also a combination of homozygous «wild» genotypes F7 G10976A GG + F13 G103A GG.

4. Using analysis for individual polymorphisms in candidate genes in routine clinical practice to assess the risk of pregnancy complications is not appropriate, since the possible effect of each individual polymorphism is insignificant, and complex mathematical models are required to evaluate the combined effect of several polymorphisms, which are not currently developed.

**Выводы**

1. Большинство полиморфизмов исследуемых генов встречаются одинаково часто как в основной, так и в контрольной группе.

2. Негативный эффект «диких» и полиморфных аллелей в исследуемых генах может проявиться при сочетании носительстве неблагоприятных вариантов в разных генах.

3. Риск осложнений беременности повышает сочетанное носительство полиморфизмов MTRR A66G GG + MTHFR C677T CT / TT, ACE Alu I/D ID / DD + AGT A704G AG / GG, ACE Alu I/D ID / DD + ADD1 G1378T GT / TT, а также сочетание гомозиготных «диких» генотипов F7 G10976A GG + F13 G103A GG.

4. Использование анализа на отдельные полиморфизмы в генах-кандидатах в рутинной клинической практике для оценки риска осложнений беременности нецелесообразно, поскольку возможный эффект каждого отдельного полиморфизма незначителен, а для оценки сочетанного влияния нескольких полиморфизмов даже в рамках одной генетической сети требуются сложные математические модели, которые в настоящее время не разработаны.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Di Renzo G. C. The great obstetrical syndromes. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(8): 633-635
2. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В., Милыева Н.М., Беломестнов С.Р. Большие акушерские синдромы: «гордиев узел» генных сетей. *Уральский медицинский журнал.* 2018; 13: 40-47
3. Mastrolia S.A., Mazor M., Loverro G., Klaitman V., Erez O. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *Peer J.* 2014; 18(2): 653
4. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В. Генетические тромбофилии: типичные ошибки и заблуждения в клинической практике. *Уральский медицинский журнал.* 2016; 135(2): 11-13
5. Чурносков М.И., Кокорина О.С. Генетические исследования хронической плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014; 1: 27-32
6. Romero R., Prenatal medicine: The child is the father of the man *Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(8): 636-639
7. Brosens I., Pijnenborg R., Vervruysse L., Romero R. The “Great obstetrical syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Obstet Gynecol.* 2011; 204 (3): 193-201
8. Jackson R.A., Nguyen M.L., Barrett A.N., Tan Y.Y., Choolani M.A., Chen E.S. Synthetic combinations of missense polymorphic genetic changes underlying Down Syndrome susceptibility. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 21: 4001-4017
9. Shi X., Xie X., Jia Y., Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet.* 2017; 91

**REFERENCES:**

1. Di Renzo G. C. The great obstetrical syndromes. *Maternal Fetal Neonatal Med.* 2009; 22 (8): 633-635
2. Kovalev V.V., Kudryavtseva E.V., Milyaeva N.M., Belomestnov S.R. Great obstetric syndromes: the “Gordian knot” of gene networks. *Ural Medical Journal.* 2018; 13: 40-47 (In Russ.)
3. Mastrolia S.A., Mazor M., Loverro G., Klaitman V., Erez O. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *Peer J.* 2014; 18 (2): 653
4. Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V. Genetic thrombophilia: typical errors and errors in clinical practice. *Ural Medical Journal.* 2016; 135 (2): 11-13 (In Russ.)
5. Churnosov M.I., Kokorina O.S. Genetic studies of chronic placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist.* 2014; 1: 27-32 (In Russ.)
6. Romero R., Prenatal medicine: The child is the father of the man. *Maternal Fetal Neonatal Med.* 2009; 22 (8): 636-639
7. Brosens I., Pijnenborg R., Vervruysse L., Romero R. The “Great obstetrical syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Obstet Gynecol.* 2011; 204 (3): 193-201
8. Jackson R.A., Nguyen M.L., Barrett A.N., Tan Y.Y., Choolani M.A., Chen E.S. Synthetic combinations of missense polymorphic genetic changes underlying Down Syndrome susceptibility. *Cell Mol Life Sci.* 2016 (21): 4001-4017
9. Shi X., Xie X., Jia Y., Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet.* 2017; 91

(2): 265-284

10. Hwang K.R., Choi Y.M., Kim J.J., Lee S.K., Yang K.M., Palk E.S. et al. Methylentetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a case control study Korean Med Sci. 2017; 32 (12): 2029-2034

11. Nowak I., Bylinska A., Wilcznska A. The methylentetrahydrofolate reductase c.c. 677 C>T and c.c. 1298 A>C polymorphisms in reproductive failures: experience from RSA and RIF study on a polish population. PloS One. 2017; 12 (10): e0186022

12. Docheva N., Romero R., Chaemsaitong P. et al. The profiles of soluble adhesion molecules in the "great obstetrical syndromes". J Maretn Fetal Neonatal Med. 2018; 2(1): 1-24

13. Fang Z., Li M., Ma Z., Tu G. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in a Chinese population. Genet Mol Res. 2017; 16 (3): gmr16037446

14. Percin F.E., Cetin M., Pinarbasi E., Akgun E., Gurlek F., Cetin A. Lack of association between the CYP11B2 gene polymorphism and preeclampsia, eclampsia, and the HELLP syndrome in Turkish women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006; 127 (2): 7-12

15. Фетисова И. Н., Панова И. А., Малышкина А. И., Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности. Таврический медико-биологический вестник. 2017; 20 (2): 160-165

16. Li Y., Zhu M., Hu R., Yan W. The effects of gene polymorphisms in angiotensin II receptors on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Pregnancy. 2015; 34(2): 241-60

17. Capece A., Vasiava O., Meher S., Alfirevic Z., Alfirevic A. Pathway analysis of genetic factors associated with spontaneous preterm birth and pre-labor preterm rupture of membranes. PLoS One. 2014; 9 (9): e108578

18. Fisher S.J. Why is placenta abnormal in preeclampsia? Am J Obstet Gynecol. 2015; 213 (40): 115-122

19. Zhou L., Cheng L., He Y., Gu Y., Wang Y., Wang C. Association of gene polymorphisms of FV, FII, MTHFR, Serpine1, CTL4A, IL10, and TNF alpha with pre-eclampsia in Chinese women. Inflamm Res. 2016; 65 (9):717-724

20. Pereza N., Ostojic S., Kapovic M., Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. Fertil Steril. 2017; 107 (1): 150-159

21. Witten I.H., E. Frank, M.A. Hall. Data Mining: Practical machine learning tools and techniques. - 3rd Edition. Morgan Kaufmann; 2011

22. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline. 2015; №37a

23. Hickey S.E., Curry C.J., Toriello H.V. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. Genet Med. 2013; 15(2): 6-10

(2): 265-284

10. Hwang K.R., Choi Y.M., Kim J.J., Lee S.K., Yang K.M., Palk E.S. et al. Methylentetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a case control study Korean Med Sci. 2017; 32 (12): 2029-2034

11. Nowak I., Bylinska A., Wilcznska A. The methylentetrahydrofolate reductase c.c. 677 C>T and c.c. 1298 A>C polymorphisms in reproductive failures: experience from RSA and RIF study on a polish population. PloS One. 2017; 12 (10): e0186022

12. Docheva N., Romero R., Chaemsaitong P. et al. The profiles of soluble adhesion molecules in the "great obstetrical syndromes". J Maretn Fetal Neonatal Med. 2018 2 (1): 1-24

13. Fang Z., Li M., Ma Z., Tu G. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in a Chinese population Genet. Mol. Res. 2017; 16 (3): gmr16037446

14. Percin F.E., Cetin M., Pinarbasi E., Akgun E., Gurlek F., Cetin A. Lack of association between the CYP11B2 gene polymorphism and preeclampsia, eclampsia, and the HELLP syndrome in Turkish women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006; 127 (2): 7-12

15. Fetisova I.N., Panova I.A., Malysheva A.I., Gene polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in women with hypertensive disorders in pregnancy. Tauride Biomedical Journal. 2017; 20 (2): 160-165 (In Russ.).

16. Li Y., Zhu M., Hu R., Yan W. The effects of gene polymorphisms in angiotensin II receptors on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Pregnancy. 2015; 34 (2): 241-60

17. Capece A., Vasiava O., Meher S., Alfirevic Z., Alfirevic A. Pathway analysis of genetic factors associated with spontaneous preterm birth and pre-labor preterm rupture of membranes. PLoS One. 2014; 9 (9): e108578

18. Fisher S.J. Why is placenta abnormal in preeclampsia? Am J Obstet Gynecol. 2015; 213 (40): 115-122

19. Zhou L., Cheng L., He Y., Gu Y., Wang Y., Wang C. Association of gene polymorphisms of FV, FII, MTHFR, Serpine1, CTL4A, IL10, and TNF alpha with preeclampsia in Chinese women. Inflamm Res. 2016; 65 (9): 717-724

20. Pereza N., Ostojic S., Kapovic M., Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. Fertil Steril. 2017; 107 (1): 150-159

21. Witten I.H., E. Frank, M.A. Hall. Data Mining: Practical machine learning tools and techniques. - 3rd Edition. Morgan Kaufmann; 2011

22. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline 2015 No. 37a

23. Hickey S.E., Curry C.J., Toriello H.V. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. Genet Med. 2013; 15 (2): 6-10



24. Баранов В. С., ред. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины СПб.: ООО Издательство Н-Л; 2009
25. Clark P., Freeman D.J., Streja E., Sattar N., Walker I.D., Greer I.A. The G-to-T point mutation in codon 34 of the factor XIII gene and the risk of pre-eclampsia. *Coagul Fibrinolysis*. 2003; 14 (2): 55-61
26. Li J., Wu H., Chen Y., Wu H., Xu H., Li L. Genetic association between FXIII and  $\beta$ -fibrinogen genes and women with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Assist Reprod Genet*. 2015; 32 (5): 25-28
27. Barlic M., Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K., Klejewski A., Kurzawinska G., Lowicki Z. et al. Correlation between factor VII and PAI-1 genetic variants and recurrent miscarriage. *Ginekol Pol*. 2016; 87 (7): 504-509
28. Serimac-Mrozikiewicz A., Bogacz A., Bartkowiak-Wieczorek J. et al. The importance of MTHFR, MTR, MTRR and CSE expression levels in Caucasian women with preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2015; 188: 113
29. Wang B.J., Liu M.J., Wang Y. et al. Association between SNPs in genes involved in folate metabolism and preterm birth risk. *Genet Mol Res*. 2015; 14 (1): 850

**Авторы**

Кудрявцева Елена Владимировна  
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России  
Кандидат медицинских наук, врач-генетик, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП и ПФ  
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3  
e.kudryavtseva@geno-med.ru.

Ковалев Владислав Викторович  
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России  
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ПП и ПФ  
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3  
vkvovalev55@gmail.com

Угаров Игорь Викторович  
ООО «эксДжен Сайбернетикс»  
Кандидат медицинских наук, врач-биофизик, генеральный директор  
Российская Федерация, 129344, г. Москва, ул. Верхоянская, 18/2, к.4  
iugarov@yandex.ru

Дудурич Василиса Валерьевна  
Генетическая лаборатория Сербалаб  
Директор по развитию, биолог, генетик-консультант  
Российская Федерация, 199106 г. Санкт-Петербург  
Большой проспект ВО, д.90 к.2 лит.»3»  
vdudurich@cerbalab.ru.

Ваганова Ирина Юрьевна

**Authors**

Elena V. Kudryavtseva  
Ural State Medical University  
PhD, associated professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Advanced Studies  
Repina str. 3 Yekaterinburg 620109 Russian Federation  
elenavladpopova@yandex.ru

Vladislav V. Kovalev  
Ural State Medical University  
Ph.D., doctor of medicine, professor, head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Advanced Studies  
Repina str. 3 Yekaterinburg 620109 Russian Federation  
vkvovalev55@gmail.com

Igor V. Ugarov  
ExDzhen Cybernetics LLC  
PhD, Biophysicist, Director General  
Verhoyanskaya str. 18/2-4 Moscow 129344 Russian Federation  
iugarov@yandex.ru

Vasilisa V. Dudurich  
Genetic Laboratory «Cerbalaб»  
Director of Development, Genetic consultant, biologist  
Bolshoy Prospect VO d.90 building 2 lit. «3» St. Petersburg  
119106 Russian Federation  
vdudurich@cerbalab.ru.

Irina Yu. Vaganova  
Ural State Medical University

ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России  
Студентка 5 курса педиатрического факультета  
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул.  
Репина, 3  
summer2403@mail.ru

Student of the faculty of pediatrics  
Repina str. 3 Yekaterinburg 620109 Russian Federation  
summer2403@mail.ru

Теребенина Ирина Дмитриевна  
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России  
Студентка 5 курса педиатрического факультета  
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул.  
Репина, 3  
summer2403@mail.ru

Irina D. Terebenina  
Ural State Medical University  
Student of the faculty of pediatrics  
Repina str. 3 Yekaterinburg 620109 Russian Federation  
summer2403@mail.ru

Таблица 1  
Исследуемые гены и полиморфизмы

Ген	Локализация на хромосоме	Белковый продукт	Полиморфизм	SNT_ID
Гены системы гемостаза				
FGB	4q28	Фибриноген (фактор свертывания 1)	G-455A	rs1800790
F2	11p11	Протромбин	G-20210A	rs1799963
F5	1q23	V коагуляционный фактор	G1691A	rs6025
F7	13q34	VII коагуляционный. Фактор	G10976A	rs6046
F13	6p25.1	XIII коагуляционный фактор	G103A	rs5985
PAI1	7q21.3-q22	Ингибитор активатора плазминогена	-657 5G/4G	rs1799889
PROC	2q14.3	Протеин С	A2583T	rs1799810
ITGA2	5q11.2	Тромбоцитарный гликопротеин Ia (интегрин-альфа-2)	C807T	rs1126643
ITGB3	17q21.32	Тромбоцитарный гликопротеин IIIa (интегрин-бета-3)	T176C	rs5918
GpVI	19q13.42	Тромбоцитарный гликопротеин б	A683G	rs1613662
Гены фолатного цикла				
MTHFR 677	1p36.22	Метилентетрагидрофалатредуктаза	C677T	rs1801133
MTHFD	14q23.3	Метилентетрагидрофалатдегидрогеназа	G1958A	rs2236225
MTR	1q43	Метионинредуктаза	A2756G	rs1805087
MTRR	5p15.31	Метионинсинтаза-редуктаза	A66G	rs1801394
CBS	21q22.3	Цистатион бета-синтаза	844 D/I	rs5742905
SLC19A1	21q22.3	Транспортер фолатов	T80C	rs1051266
Гены "дисфункции эндотелия"				
EDN1	6p24.1	Эндотелин I	G5393T	rs5370
NOS3	7q36.1	Эндотелиальная-NO-синтаза	G894T	rs1799983
Гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы				
CYP11B2	8q24.3	Альдостерон синтаза	G-344A	rs1799998
ACE	17q23.3	Ангиотензин-превращающий фермент	Alu I/D	rs4646994
ADD1	4p16.3	α-аддуктин	G1378T	rs4961
AGT	1q42.2	Ангиотензиноген	A704G	rs699
Гены цитокинов				
IL1b	2q13	Интерлейкин 1b	G-511A	rs16944
IL1b	2q13	Интерлейкин 1b	G+3953A	rs1143634
TNF-a	6p21.33	Фактор некроза опухолей	G-308A	rs1800629

Таблица 2

Частота встречаемости полиморфных генотипов исследуемых генов. Гены системы гемостаза и фолатного цикла (общая модель)

Ген, полиморфизм	Генотип	Основная группа (N=59)		Контрольная группа (N=43)		p	Частота встречаемости в европейской популяции, %*
		абс.	%	абс.	%		
FGB G-455A	GG	37	63,6	26	60,4	p>0,05	50,9
	GA	16	27,2	14	32,6	p>0,05	45,6
	AA	6	9,2	3	7,0	p>0,05	3,5
F2 G-20210A	GG	58	97,2	43	100	p>0,05	95-98
	GA	1	2,8	-	-	p>0,05	2-5
	AA	-	-	-	-	p>0,05	0,1
F5 G1691A	GG	56	95,0	40	93,1	p>0,05	94,4-97,7
	GA	3	5,0	3	6,9	p>0,05	3,4-5,6
	AA	-	-	-	-	p>0,05	0,1
F7 G10976A	GG	47	79,7	35	82,7	p>0,05	68-89
	GA	11	18,6	6	13,9	p>0,05	16,4-19,3
	AA	1	1,7	2	3,4	p>0,05	2,8-5,0
F13 G103A	GG	30	50,8	19	44,2	p>0,05	51-78
	GA	23	39,0	20	46,5	p>0,05	19,3-46
	AA	6	10,2	4	9,3	p>0,05	2,8-7,8
PAI1 -657 5G/4G	5G5G	13	22,0	12	27,9	p>0,05	35,2-50
	5G4G	26	44,1	21	48,8	p>0,05	39-60
	4G4G	20	33,9	10	23,3	p>0,05	10-26
PROC A2583T	AA	21	35,6	18	41,9	p>0,05	14,8-62,2
	AT	23	39	18	41,9	p>0,05	35,6-39,3
	TT	15	25,4	7	16,2	p>0,05	14,8-42,6
ITGA2 C807T	CC	24	40,7	11	25,6	p>0,05	27,7-39,8
	CT	23	39	24	55,8	p>0,05	38-59,4
	TT	12	20,3	8	18,6	p>0,05	12,4-21,1
ITGB3 T176C	TT	39	66,1	29	67,4	p>0,05	68,6-74,3
	TC	17	28,8	12	27,9	p>0,05	23,9-28,2
	CC	3	5,1	2	4,6	p>0,05	1,8-3,9
GPVI A683G	AA	42	71,2	31	72,1	p>0,05	68,1-97,1
	AG	14	17,7	10	23,2	p>0,05	2,9-25,7
	GG	3	5,1	2	4,6	p>0,05	2,0-6,2
MTHFR C677T	CC	30	50,8	19	44,2	p>0,05	31,7-46,9
	CT	22	37,3	20	46,5	p>0,05	42,6-47,4
	TT	7	11,9	4	9,3	p>0,05	8,8-25,7
MTHFD G1958A	GG	23	39	12	27,9	p>0,05	27-36,3
	GA	25	42,4	18	41,9	p>0,05	47,1-47,8
	AA	11	18,6	13	30,2	p>0,05	16,7-36,2
MTR A2756G	AA	43	72,9	28	65,2	p>0,05	68,8-88,9
	AG	14	17,7	13	30,2	p>0,05	30,3-32,1
	GG	2	3,4	2	4,6	p>0,05	0,1-10,9
MTRR A66G	AA	12	20,3	7	16,2	p>0,05	36,5
	AG	27	45,8	25	58,0	p>0,05	34,9
	GG	20	33,9	11	25,8	p>0,05	28,6
CBS 844 D/I	DD	51	86,4	37	86,0	p>0,05	92
	DI	7	11,9	4	9,3	p>0,05	7
	II	1	1,7	2	4,6	p>0,05	1
SLC19A1 T80C	TT	23	39,0	13	30,2	p>0,05	16,1-30,1
	TC	30	50,8	21	48,8	p>0,05	42,2-55,4
	CC	6	10,2	9	20,0	p>0,05	23-28,6

\* по данным snpedia.com

Таблица 3

Частота встречаемости полиморфных генотипов исследуемых генов. Гены «дисфункции эндотелия», РААС, цитокинов (общая модель)

Ген, полиморфизм	Генотип	Основная группа (N=59)		Контрольная группа (N=43)		p	Частота встречаемости в европейской популяции, %*
		абс.	%	абс.	%		
END1 G5393T	GG	40	67,8	22	51,2	p>0,05	60,8-62,8
	GT	15	25,4	16	37,2	p>0,05	30,1-36,3
	TT	4	6,8	5	11,6	p>0,05	2,9-7,1
NOS3 G894T	GG	30	50,8	21	48,8	p>0,05	38,5-77,8
	GT	27	45,8	18	41,8	p>0,05	22,2-53,8
	TT	2	3,4	4	9,3	p>0,05	7,7
CYP11b2 G-344A	GG	20	33,9	9	20,9	p>0,05	17,9-24,5
	GA	25	42,3	25	58,2	p>0,05	50,9-56,1
	AA	14	23,7	9	20,9	p>0,05	19,4-31,2
ACE Alu I/D	I/I	15	25,4	11	25,8	p>0,05	22
	I/D	33	55,9	23	53,4	p>0,05	47
	D/D	11	18,7	9	20,9	p>0,05	31
ADD1 G1378T	GG	37	62,7	31	72,1	p>0,05	62,8-64,7
	GT	19	32,2	10	23,3	p>0,05	33,3-33,6
	TT	3	5,1	2	4,6	p>0,05	2,0-3,5
AGT A704G	AA	15	25,4	8	18,6	p>0,05	19,5-20,6
	AG	28	47,5	26	60,5	p>0,05	43,4-48,5
	GG	16	27,1	9	20,9	p>0,05	13,9-37,2
IL1b G-511A	GG	31	52,5	18	41,8	p>0,05	13,3-39,5
	GA	22	37,3	24	55,8	p>0,05	45,1-49
	AA	6	10,2	1	2,4	p>0,05	11,8-38,2
IL1b G+3953A	GG	35	59,3	26	60,5	p>0,05	55,9-63,7
	GA	20	33,9	14	32,6	p>0,05	31-38,2
	AA	4	6,8	3	6,9	p>0,05	5,3-5,9
TNF-a G-308A	GG	45	76,3	34	79,1	p>0,05	67,3-81,4
	GA	12	20,3	6	14,0	p>0,05	18,6-31
	AA	2	3,4	3	6,9	p>0,05	1,8

\* по данным snpedia.com

Таблица 4

Частота встречаемости «диких» и полиморфных аллелей исследуемых генов (мультипликативная модель)

Ген, полиморфизм	Генотип	Основная группа (N=118)		Контрольная группа (N=86)		p
		абс.	%	абс.	%	
FGB G-455A	G	90	76,2	66	76,7	p>0,05
	A	28	23,8	20	23,3	p>0,05
F2 G-20210A	G	117	99,2	86	100	p>0,05
	A	1	0,8	-	-	p>0,05
F5 G1691A	G	115	97,6	83	96,5	p>0,05
	A	3	2,4	3	3,5	p>0,05
F7 G10976A	G	105	89,0	76	88,4	p>0,05
	A	13	11,0	10	11,6	p>0,05
F13 G103A	G	83	70,3	58	67,4	p>0,05
	A	37	29,7	28	32,6	p>0,05
PAI1 -657 5G/4G	5G	52	44,1	45	52,3	p>0,05
	4G	66	65,9	41	47,7	p>0,05
PROC A2583T	A	65	55,1	54	62,8	p>0,05
	T	53	44,9	32	37,2	p>0,05
ITGA2 C807T	C	71	60,2	46	53,5	p>0,05
	T	47	39,8	40	46,5	p>0,05
ITGB3 T176C	T	95	80,5	70	81,4	p>0,05
	C	23	19,5	16	18,5	p>0,05
GPVI A683G	A	98	83,1	72	83,7	p>0,05
	G	20	16,9	14	16,3	p>0,05
MTHFR C677T	C	82	69,5	58	67,4	p>0,05
	T	36	30,5	28	32,6	p>0,05
MTHFD G1958A	G	71	60,2	42	48,8	p>0,05
	A	47	39,8	44	51,2	p>0,05
MTR A2756G	A	100	84,7	69	80,2	p>0,05
	G	18	15,3	17	19,8	p>0,05
MTRR A66G	A	51	43,2	39	45,3	p>0,05
	G	67	66,8	47	54,7	p>0,05
CBS 844 D/I	D	109	92,4	78	90,7	p>0,05
	I	9	7,6	8	9,3	p>0,05
SLC19A1 T80C	T	76	64,4	47	54,6	p>0,05
	C	42	35,6	39	45,4	p>0,05
END1 G5393T	G	95	80,5	60	68,2	p>0,05
	T	23	19,5	26	31,8	p>0,05
NOS3 G894T	G	87	73,7	60	68,2	p>0,05
	T	31	16,3	26	31,8	p>0,05
CYP11b2 G-344A	G	65	55,1	43	50,0	p>0,05
	A	53	44,9	43	50,0	p>0,05
ACE Alu I/D	I	63	53,4	45	52,3	p>0,05
	D	55	46,7	41	47,7	p>0,05
ADD1 G1378T	G	93	78,8	72	83,7	p>0,05
	T	25	21,2	14	16,3	p>0,05
AGT A704G	A	58	49,2	42	48,8	p>0,05
	G	60	50,8	44	51,2	p>0,05
IL1b G-511A	G	84	71,2	60	68,2	p>0,05
	A	34	28,8	26	31,8	p>0,05
L1b G+3953A	G	90	76,3	66	76,7	p>0,05
	A	28	23,7	20	23,3	p>0,05
TNF-a G-308A	G	102	86,4	74	86,0	p>0,05
	A	16	23,6	12	14,0	p>0,05

Таблица 5

Частота встречаемости сочетаний различных генотипов некоторых генов

Сочетание n	Основная группа (N=59)		Контрольная группа (N=43)		p	$\chi^2$	ОШ*	ДИ **
	абс.	%	абс.	%				
F7 G10976A GG + F13 G103A GG	28	47,5	10	23,2	0,012	6,25	2,98	1,24-7,13
MTRR A66G GG + MTHFR C677T CT / TT	13	22,0	3	6,9	0,039	4,26	3,76	1,01-14,1
ACE Alu I/D ID / DD + AGT A704G AG / GG	35	59,3	17	39,5	0,049	3,8	2,1	0,95-4,8
ACE Alu I/D ID / DD + ADD1 G1378T GT / TT	19	32,2	6	13,9	0,045	4,0	2,92	1,05-8,1

\* — ОШ — отношение шансов

\*\* — ДИ — доверительный интервал

Table 1

Studied genes and polymorphisms

Gene	Chromosome localization	Protein Product	Polymorphism	SNT_ID
Hemostasis genes				
FGB	4q28	Fibrinogen	G-455A	rs1800790
F2	11p11	Protrombin	G-20210A	rs1799963
F5	1q23	Coagulation factor V	G1691A	rs6025
F7	13q34	Coagulation factor VII	G10976A	rs6046
F13	6p25.1	Coagulation factor XIII	G103A	rs5985
PAI1	7q21.3-q22	Plasminogen activator inhibitor	-657 5G/4G	rs1799889
PROC	2q14.3	Protein C	A2583T	rs1799810
ITGA2	5q11.2	Platelet glycoprotein Ia	C807T	rs1126643
ITGB3	17q21.32	Platelet glycoprotein IIIa	T176C	rs5918
GpVI	19q13.42	Platelet glycoprotein 6	A683G	rs1613662
Folate cycle genes				
MTHFR 677	1p36.22	Methylenetetrahydrophalate reductase	C677T	rs1801133
MTHFD	14q23.3	Methylene tetrahydrophalate dehydrogenase	G1958A	rs2236225
MTR	1q43	Methionine reductase	A2756G	rs1805087
MTRR	5p15.31	Methionine synthase reductase	A66G	rs1801394
CBS	21q22.3	Cystion beta synthase	844 D/I	rs5742905
SLC19A1	21q22.3	Folate transporter	T80C	rs1051266
“Endothelial Dysfunction” Genes				
EDN1	6p24.1	Endotelin I	G5393T	rs5370
NOS3	7q36.1	Endothelial NO synthase	G894T	rs1799983
Genes of the renin-angiotensin-aldosterone system				
CYP11B2	8q24.3	Aldosterone synthetase	G-344A	rs1799998
ACE	17q23.3	Angiotensin-converting enzyme	Alu I/D	rs4646994
ADD1	4p16.3	$\alpha$ -adductin	G1378T	rs4961
AGT	1q42.2	Angiotensinogen	A704G	rs699
Cytokine genes				
IL1b	2q13	Interleukin 1b	G-511A	rs16944
IL1b	2q13	Interleukin 1b	G+3953A	rs1143634
TNF-a	6p21.33	Tumor necrosis factor alpha	G-308A	rs1800629

Table 2

The frequency of occurrence of polymorphic genotypes of the studied genes. Genes of the hemostatic system and folate cycle (general model)

Gene, Polymorphism	Genotype	Main Group (N=59)		Control group (N=43)		p	Frequency in the European population, %*
		abs.	%	abs.	%		
FGB G-455A	GG	37	63.6	26	60.4	p>0.05	50.9
	GA	16	27.2	14	32.6	p>0.05	45.6
	AA	6	9.2	3	7.0	p>0.05	3.5
F2 G-20210A	GG	58	97.2	43	100	p>0.05	95-98
	GA	1	2.8	-	-	p>0.05	2-5
	AA	-	-	-	-	p>0.05	0.1
F5 G1691A	GG	56	95.0	40	93.1	p>0.05	94.4-97.7
	GA	3	5.0	3	6.9	p>0.05	3.4-5.6
	AA	-	-	-	-	p>0.05	0.1
F7 G10976A	GG	47	79.7	35	82.7	p>0.05	68-89
	GA	11	18.6	6	13.9	p>0.05	16.4-19.3
	AA	1	1.7	2	3.4	p>0.05	2.8-5.0
F13 G103A	GG	30	50.8	19	44.2	p>0.05	51-78
	GA	23	39.0	20	46.5	p>0.05	19.3-46
	AA	6	10.2	4	9.3	p>0.05	2.8-7.8
PAI1 -657 5G/4G	5G5G	13	22.0	12	27.9	p>0.05	35.2-50
	5G4G	26	44.1	21	48.8	p>0.05	39-60
	4G4G	20	33.9	10	23.3	p>0.05	10-26
PROC A2583T	AA	21	35.6	18	41.9	p>0.05	14.8-62.2
	AT	23	39	18	41.9	p>0.05	35.6-39.3
	TT	15	25.4	7	16.2	p>0.05	14.8-42.6
ITGA2 C807T	CC	24	40.7	11	25.6	p>0.05	27.7-39.8
	CT	23	39	24	55.8	p>0.05	38-59.4
	TT	12	20.3	8	18.6	p>0.05	12.4-21.1
ITGB3 T176C	TT	39	66.1	29	67.4	p>0.05	68.6-74.3
	TC	17	28.8	12	27.9	p>0.05	23.9-28.2
	CC	3	5.1	2	4.6	p>0.05	1.8-3.9
GPVI A683G	AA	42	71.2	31	72.1	p>0.05	68.1-97.1
	AG	14	17.7	10	23.2	p>0.05	2.9-25.7
	GG	3	5.1	2	4.6	p>0.05	2.0-6.2
MTHFR C677T	CC	30	50.8	19	44.2	p>0.05	31.7-46.9
	CT	22	37.3	20	46.5	p>0.05	42.6-47.4
	TT	7	11.9	4	9.3	p>0.05	8.8-25.7
MTHFD G1958A	GG	23	39	12	27.9	p>0.05	27-36.3
	GA	25	42.4	18	41.9	p>0.05	47.1-47.8
	AA	11	18.6	13	30.2	p>0.05	16.7-36.2
MTR A2756G	AA	43	72.9	28	65.2	p>0.05	68.8-88.9
	AG	14	17.7	13	30.2	p>0.05	30.3-32.1
	GG	2	3.4	2	4.6	p>0.05	0.1-10.9
MTRR A66G	AA	12	20.3	7	16.2	p>0.05	36.5
	AG	27	45.8	25	58.0	p>0.05	34.9
	GG	20	33.9	11	25.8	p>0.05	28.6
CBS 844 D/I	DD	51	86.4	37	86.0	p>0.05	92
	DI	7	11.9	4	9.3	p>0.05	7
	II	1	1.7	2	4.6	p>0.05	1
SLC19A1 T80C	TT	23	39.0	13	30.2	p>0.05	16.1-30.1
	TC	30	50.8	21	48.8	p>0.05	42.2-55.4
	CC	6	10.2	9	20.0	p>0.05	23-28.6

\* according to snpedia.com

Table 3

The frequency of occurrence of polymorphic genotypes of the studied genes. Genes of “endothelial dysfunction”, RAAS, cytokines (general model)

Gene, Polymorphism	Genotype	Main group (N=59)		Control group (N=43)		p	Frequency in the European population, %*
		abs.	%	abs.	%		
END1 G5393T	GG	40	67.8	22	51.2	p>0.05	60.8-62.8
	GT	15	25.4	16	37.2	p>0.05	30.1-36.3
	TT	4	6.8	5	11.6	p>0.05	2.9-7.1
NOS3 G894T	GG	30	50.8	21	48.8	p>0.05	38.5-77.8
	GT	27	45.8	18	41.8	p>0.05	22.2-53.8
	TT	2	3.4	4	9.3	p>0.05	7.7
CYP11b2 G-344A	GG	20	33.9	9	20.9	p>0.05	17.9-24.5
	GA	25	42.3	25	58.2	p>0.05	50.9-56.1
	AA	14	23.7	9	20.9	p>0.05	19.4-31.2
ACE Alu I/D	I/I	15	25.4	11	25.8	p>0.05	22
	I/D	33	55.9	23	53.4	p>0.05	47
	D/D	11	18.7	9	20.9	p>0.05	31
ADD1 G1378T	GG	37	62.7	31	72.1	p>0.05	62.8-64.7
	GT	19	32.2	10	23.3	p>0.05	33.3-33.6
	TT	3	5.1	2	4.6	p>0.05	2.0-3.5
AGT A704G	AA	15	25.4	8	18.6	p>0.05	19.5-20.6
	AG	28	47.5	26	60.5	p>0.05	43.4-48.5
	GG	16	27.1	9	20.9	p>0.05	13.9-37.2
IL1b G-511A	GG	31	52.5	18	41.8	p>0.05	13.3-39.5
	GA	22	37.3	24	55.8	p>0.05	45.1-49
	AA	6	10.2	1	2.4	p>0.05	11.8-38.2
IL1b G+3953A	GG	35	59.3	26	60.5	p>0.05	55.9-63.7
	GA	20	33.9	14	32.6	p>0.05	31-38.2
	AA	4	6.8	3	6.9	p>0.05	5.3-5.9
TNF-a G-308A	GG	45	76.3	34	79.1	p>0.05	67.3-81.4
	GA	12	20.3	6	14.0	p>0.05	18.6-31
	AA	2	3.4	3	6.9	p>0.05	1.8

\* snpedia.com (according to snpedia.com)



Table 4

Frequency of occurrence of "wild" and polymorphic alleles of the studied genes (multiplicative model)

Gene, Polymorphism	Genotype	Main group (N=118)		Control group (N=86)		p
		abs.	%	abs.	%	
FGB G-455A	G	90	76.2	66	76.7	p>0.05
	A	28	23.8	20	23.3	p>0.05
F2 G-20210A	G	117	99.2	86	100	p>0.05
	A	1	0.8	-	-	p>0.05
F5 G1691A	G	115	97.6	83	96.5	p>0.05
	A	3	2.4	3	3.5	p>0.05
F7 G10976A	G	105	89.0	76	88.4	p>0.05
	A	13	11.0	10	11.6	p>0.05
F13 G103A	G	83	70.3	58	67.4	p>0.05
	A	37	29.7	28	32.6	p>0.05
PAI1 -657 5G/4G	5G	52	44.1	45	52.3	p>0.05
	4G	66	65.9	41	47.7	p>0.05
PROC A2583T	A	65	55.1	54	62.8	p>0.05
	T	53	44.9	32	37.2	p>0.05
ITGA2 C807T	C	71	60.2	46	53.5	p>0.05
	T	47	39.8	40	46.5	p>0.05
ITGB3 T176C	T	95	80.5	70	81.4	p>0.05
	C	23	19.5	16	18.5	p>0.05
GPVI A683G	A	98	83.1	72	83.7	p>0.05
	G	20	16.9	14	16.3	p>0.05
MTHFR C677T	C	82	69.5	58	67.4	p>0.05
	T	36	30.5	28	32.6	p>0.05
MTHFD G1958A	G	71	60.2	42	48.8	p>0.05
	A	47	39.8	44	51.2	p>0.05
MTR A2756G	A	100	84.7	69	80.2	p>0.05
	G	18	15.3	17	19.8	p>0.05
MTRR A66G	A	51	43.2	39	45.3	p>0.05
	G	67	66.8	47	54.7	p>0.05
CBS 844 D/I	D	109	92.4	78	90.7	p>0.05
	I	9	7.6	8	9.3	p>0.05
SLC19A1 T80C	T	76	64.4	47	54.6	p>0.05
	C	42	35.6	39	45.4	p>0.05
END1 G5393T	G	95	80.5	60	68.2	p>0.05
	T	23	19.5	26	31.8	p>0.05
NOS3 G894T	G	87	73.7	60	68.2	p>0.05
	T	31	16.3	26	31.8	p>0.05
CYP11b2 G-344A	G	65	55.1	43	50.0	p>0.05
	A	53	44.9	43	50.0	p>0.05
ACE Alu I/D	I	63	53.4	45	52.3	p>0.05
	D	55	46.7	41	47.7	p>0.05
ADD1 G1378T	G	93	78.8	72	83.7	p>0.05
	T	25	21.2	14	16.3	p>0.05
AGT A704G	A	58	49.2	42	48.8	p>0.05
	G	60	50.8	44	51.2	p>0.05
IL1b G-511A	G	84	71.2	60	68.2	p>0.05
	A	34	28.8	26	31.8	p>0.05
IL1b G+3953A	G	90	76.3	66	76.7	p>0.05
	A	28	23.7	20	23.3	p>0.05
TNF-a G-308A	G	102	86.4	74	86.0	p>0.05
	A	16	23.6	12	14.0	p>0.05

Table 5

Frequency of occurrence of combinations of various genotypes of certain genes

Combination	Main group (N=59)		Control group (N=43)		p	$\chi^2$	OR*	CI**
	abc. / abs	%	abc. / abs.	%				
F7 G10976A GG + F13 G103A GG	28	47.5	10	23.2	0.012	6.25	2.98	1.24-7.13
MTRR A66G GG + MTHFR C677T CT / TT	13	22.0	3	6.9	0.039	4.26	3.76	1.01-14.1
ACE Alu I/D ID / DD + AGT A704G AG / GG	35	59.3	17	39.5	0.049	3.8	2.1	0.95-4.8
ACE Alu I/D ID / DD + ADD1 G1378T GT / TT	19	32.2	6	13.9	0.045	4.0	2.92	1.05-8.1

\* — OR — odds ratio

\*\* — CI — confidence interval