

**РІВЕНЬ ФАКТОРУ РОСТУ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ rs2010963 ГЕНА VEGF У ЖІНОК З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ У ПЛОДА**

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів)

gendoctor86@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом НДР «Дослідження генетичних чинників обтяженого клінічного перебігу моногенних і мультифакторних захворювань», № державної реєстрації 0117U000655.

**Вступ.** Розвиток світової медичної допомоги в останні десятиліття характеризується широким впровадженням скринінгових програм для різних нозологій з метою їх ранньої діагностики та можливої корекції. Скринінг передбачає наявність специфічного маркера та можливість його широкого застосування. Усе ширше застосування отримує NIPT (неінвазійний пренатальний тест), який дозволяє вже з 10 тижня виключити найчастіші анеуплоїдії у плода. Точність такого методу при детекції трисомії 21 хромосоми складає – 99%. При проведенні такого тестування досліджується ДНК плаценти, адже саме її можна виділити з крові вагітної. Все більшого поширення набувають неінвазійні методи діагностики. Скринінгові програми ВВС у плода на сьогоднішній ґрунтуються на результатах сонографічних обстежень, проте активно відбувається пошук і біохімічних показників, які б могли свідчити про порушення структур серцево-судинної системи у плода під час вагітності. Так, показано, що підвищений рівень тромбоцитарного фактору росту (ТФР) у жінок другого триместру вагітності пов'язаний із ВВС у нащадків [1]. Крім того, доведено асоціативний зв'язок між змінним рівнем фактору некрозу пухлин-альфа (*tumor necrosis factor, TNF*), гепарин зв'язуючий епідермальний фактор росту (*heparin-binding epidermal growth factor*), однак ці дані не є однозначні [2].

Актуальним питанням є пошук та впровадження нових інформативних біохімічних маркерів, які можуть свідчити про ВВС у плода. Фактор росту ендотелію судин (VEGF; англ. *Vascular endothelial growth factor*) – сигнальний білок, що виробляється клітинами для стимулювання васкулогенезу (утворення ембріональної судинної системи) і ангиогенезу (зростання нових судин у вже існуючій судинній системі). В даний час відомо кілька різних чинників даного сімейства (яке, у свою чергу, є підкласом досить обширного на сьогоднішній день класу факторів росту) [3]. За сучасними уявленнями, ендотелій являє собою активний орган, який є внутрішнім шаром кровоносних та лімфатичних судин серця. Серед багатьох його функцій є і секреторна (синтез різних типів колагенів, еластину, фібронектину, що складають основу судинної стінки, регуляції судинного тонуусу, скорочувальної функції серця). Відомо, що основою для розвитку системних захворювань та патологічних змін судинного русла є порушення функції ендотелію [4]. А саме збережена функція ендотелію є однією з умов нормального перебігу вагітності [5,6].

Судинна система, разом із кровоносною та лімфатичною, є похідною мезенхіми. Ендотеліальна вистілка судин, на думку більшості вчених, має таке саме походження [3]. З кінця третього тижня ембріонального розвитку газообмін між кров'ю матері та кров'ю зародка забезпечується судинами пупкового кола кровообігу. Серце, аорта та великі, так звані кардіальні вени, формуються раніше за інші судини в ембріона.

Аналізуючи основні етапи розвитку перехідної структури випускного тракту, що формується в процесі кардіогенезу, Шаповал К.І. (2008) у ході своїх досліджень встановив взаємозв'язок між присутністю клітин нервового гребня та місцями перебудов під час та після септації [7]. Цей факт у своїх дослідженнях також підтверджують Машталир М.А. і Твердохлеб І.В. (2010) [8]. Випускний тракт, відомий ще як «конотрункус», є попередником аорти та легеневого стовбура у 2–3-тижневого ембріона, впливає на різноманітні події в процесі ембріонального розвитку серця. Основні етапи розвитку випускного тракту у нормі включають перебудову аорто-пульмонального септаційного комплексу, ротацію, формування конусно-стовбурового переходу, утворення аортального пристінка та легеневої лійки, закриття міжшлуночкового отвору [9].

Дослідники довели, що білки VEGF є частиною системи, що відповідає за відновлення подачі кисню до тканин у ситуації, коли циркуляція крові недостатня [4,8,10]. Концентрація VEGF у сироватці крові підвищена при бронхіальній астмі та знижена при цукровому діабеті. Основні функції VEGF – створення нових кровоносних судин в ембріональному розвитку або після травми, посилення росту м'язів після фізичних вправ, забезпечення колатерального кровообігу (створення нових судин при блокуванні вже наявних) [10].

У даний час розпочато дослідження концентрації факторів росту в сироватці крові при різних захворюваннях. В останнє десятиліття встановлено, що активація ангиогенезу супроводжує цілий ряд захворювань: ревматоїдний артрит, атеросклеротичне ураження судинного русла, онкологічні процеси та ін. [11,12]. В акушерській практиці встановлено активацію VEGF при синдромі затримки розвитку плоду [13].

Дані з аналізу поліморфізму гену VEGF досить розрізнені, крім того, описано велика кількість ононуклеотидних замін в нетрансльованих регіонах генів, але не всі вони функціонально значимі, або інформація про них суперечлива. Деякі алелі асоційовані з високим рівнем експресії VEGF [14], а інші впливають на активність транскрипції і збільшують синтез VEGF мононуклеарними клітинами периферійної крові [15].

Вченими було винесено припущення, що поліморфний варіант 405C>G гену *VEGF* знаходиться в межах сайту зв'язування фактора транскрипції, що активує специфічну послідовність нуклеотидів, багаторазово посилює транскрипцію генів. Білок-активатор є фактором транскрипції симетричного елемента просторової структури деяких ДНК-зв'язуючих білків, багато з яких беруть участь у регуляції експресії генів [16].

Зважаючи на те, що у значній частині випадків виникнення ВВР серця не вдається встановити причину, у даний час є актуальним комплексне дослідження і оцінка молекулярно-генетичних механізмів формування вроджених вад серця на різних етапах онтогенезу [17]. Якщо такі пошуки будуть успішними, це буде значущим фактором у вдосконаленні первинної профілактики вроджених вад серцево-судинної системи, адже на сьогодні саме вади серця спричиняють більше дитячих смертей, ніж будь-які інші вади [18,19,20].

Концентрацію білка фактору росту ендотелію судин в сироватці крові, а також поліморфізм гену *VEGF* вивчали при різних патологіях, проте відсутні дані про його значення у вагітних жінок з патологією системи кровообігу плода. Актуальним питанням є пошук та впровадження нових інформативних біохімічних маркерів, які можуть свідчити про ВВР у плода. За попередніми даними [21], рівень *VEGF* у вагітних жінок був змінений. Тому, вважали доцільним визначити значення цього метаболіту у жінок під час вагітності, у випадку діагностики у плода вади серця чи його великих кровоносних судин.

**Мета дослідження.** Визначити інформативність материнського генотипу локусу rs2010963 гена *VEGF* та рівня фактору росту ендотелію судин у вагітних для прогнозування ризику та ранньої діагностики вроджених вад серця у плода в системі медико-генетичного консультування.

**Об'єкт і методи дослідження.** Об'єктом дослідження був генотип локусу rs2010963 гена *VEGF* та рівень білка *VEGF* у вагітних жінок з пренатально діагностованою вродженою вадою серцево-судинної системи у плода, які консультувались в медико-генетичному центрі та обстежувались в лабораторії генетичних досліджень ДУ «ІСП НАМН України» у період з 2017 до 2019 рр. (n=24). Критерієм включення в основну групу була наявність ВВС плода та термін гестації 20-30 тижнів. У контрольну групу було включено 47 практично здорових вагітних жінок з нормальним перебігом вагітності у терміні гестації 20-30 тижнів. Усі особи, які брали участь у дослідженні, були мешканцями західноукраїнського регіону та надали інформовану згоду для участі у дослідженні.

Проводили виділення та очистку ДНК із лейкоцитів венозної крові 71 жінок методом висолювання [22]. На подальших етапах дослідження здійснювали ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Використовували термостабільну Taq полімеразу олігонуклеотидні праймери та ендонуклеази рестрикції (Thermo Fisher Scientific, США). Для аналізу поліморфного локусу

rs2010963 гена *VEGF* застосовували метод ПДРФ (поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів).

Для визначення рівня концентрації білка фактору росту ендотелію судин використовували набір реагентів «VEGF-ІФА-БЕСТ», призначений для визначення концентрації *VEGF* у сироватці крові людини методом твердофазного імуноферментного аналізу, згідно інструкції виробника. Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики, прийнятими та рекомендованими для обробки результатів молекулярно-генетичних досліджень. Частоти алелів були розраховані для кожного генотипу, відмінності у розподілах частот алелів між основною і контрольною групами визначали за допомогою  $\chi^2$  – критерію Пірсона. Для нормально розподіленого показника концентрації рівня білка фактору росту ендотелію судин відмінності між його рівнем у основній і контрольній групах визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Відносний ризик визначали за величиною співвідношення шансів (OR-OddsRatio) при 95% довірчому інтервалі. Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості  $p < 0,05$ . В якості інструменту статистичних розрахунків використовували пакет прикладних програм «Statistica 8.0».

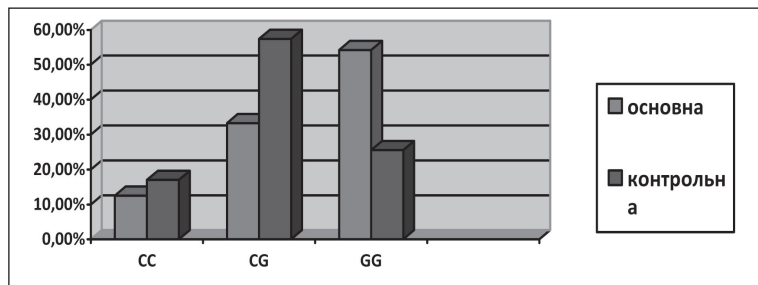
**Результати досліджень та їх обговорення.** У дослідженні проведено вивчення асоціації між поліморфним локусом rs2010963 (405C/G) гена *VEGF*, рівнем концентрації білка фактору росту ендотелію судин і ризиком народження дитини з ВВР серцево-судинної системи.

За результатами генетичного тестування і статистичних розрахунків встановлено розподіл генотипів та алелів поліморфного локусу rs2010963 (405C/G) гена *VEGF* серед вагітних жінок з ВВС плода у порівнянні з контрольною групою (табл. 1, рис. 1).

Наступним етапом роботи було визначення концентрації білка *VEGF* (нг/мл) під час вагітності у групі жінок з вадами серця у плода та контрольній вибір-

**Таблиця 1 – Розподіл генотипів поліморфного локусу rs2010963 (405C/G) гена *VEGF* у жінок з ВВС плода та у контрольній групі жінок**

Генотип, алелі	Групи жінок		$\chi^2$	p	OR	
	Основна n = 24, n (%)	Контрольна n = 47, n (%)			знач.	95% CI
C	14 (29%)	43 (46%)	3,63	0,06	0,49	0,23 – 1,03
G	34 (71%)	51 (54%)			2,05	0,97 – 4,30
405CC	3 (12,5%)	8 (17,0%)	5,78	0,055	0,70	0,17 – 2,91
405CG	8 (33,3%)	27 (57,4%)			0,37	0,13 – 1,03
405GG	13 (54,2%)	12 (25,6%)			3,45	1,22 – 9,72



**Рисунок 1 – Розподіл генотипів поліморфного локусу rs2010963 (405C/G) гена *VEGF* у жінок з ВВС плода та у контрольній групі жінок.**

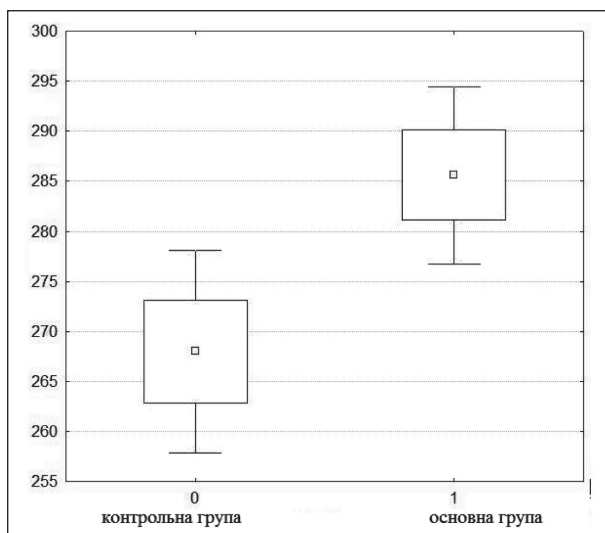


Рисунок 2 – Результати визначення концентрації білка VEGF (пг/мл) під час вагітності у групі жінок з вадами серця у плода та контрольній вибірці.

Таблиця 2 – Концентрація рівня білка VEGF в основних і контрольній групах

Середній рівень білка VEGF (пг/мл)	Група дослідження		Статистичні показники
	Основна група, (n = 24)	Група порівняння, (n = 47)	
(M±m)	285,6±4,5	268,0±5,2	t=2,23 p=0,029*

Примітка. \* – Достовірність показників (p<0,05).

Дане дослідження проведено з метою верифікації висунутої нами гіпотези, що значення метаболіту VEGF може змінюватися при наявності вродженої вади серця у плода. Рівні концентрації фактору росту ендотелію у основній та контрольній групах показано на рис. 2.

Порівняння середнього рівня концентрації білка VEGF в основній і контрольній групах за критерієм Стюдента показало наявність статистично достовірно вищого рівня білка в основній групі порівняно з контрольною, 285.61 пг/мл та 268.0 пг/мл відповідно (p=0,029, табл. 2). Таким чином, дані результати вказують, що у жінок в терміні вагітності 20-30 тижнів рівень фактору росту ендотелію зростає у випадку наявності у плода вроджених вад розвитку серця і його великих судин.

Концентрація фактору росту ендотелію (VEGF, пг/мл) під час вагітності у групі жінок з вадами серця у плода та контрольній вибірці залежно від генотипу локусу 405 C>G гена VEGF показано на рис. 3.

Вищі значення концентрації фактору росту ендотелію у вагітних жінок дослідної групи у порівнянні з контролем відтворилися при наявності усіх трьох генотипів VEGF 405 GG, 405 CG, 405 CC, проте в генотипових групах ці відмінності не досягли вірогідного значення (p > 0,05) (табл. 3).

У результаті проведених обрахунків встановлено, що більш високі значення рівня білка у крові вагітних характерні при наявності генотипу 405GG гена фактору росте ендотелію судин в усіх групах у порівнянні з іншими генотипам. Найбільш високі показники отри-

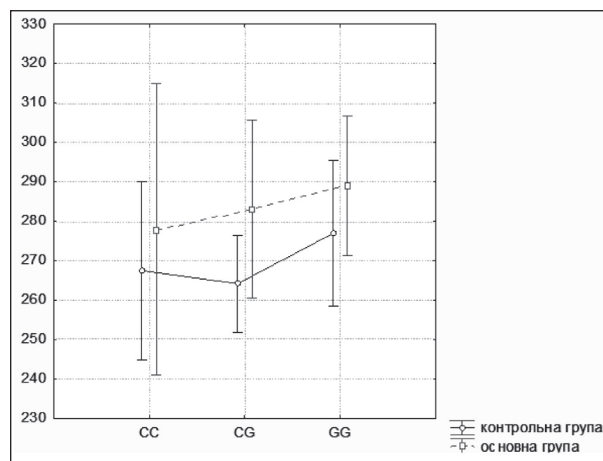


Рисунок 3 – Концентрація фактору росту ендотелію (VEGF, пг/мл) під час вагітності у групі жінок з вадами серця у плода та контрольній вибірці залежно від розподілу генотипів локусу 405 C>G гена VEGF.

мано в групі вагітних жінок з BBC у плода при наявності генотипу 405GG (289,0 ± 8,2 пг, мл).

Вказані відмінності у генотипових групах не досягли рівня статистичної значущості, і можуть бути інтерпретовані лише як тенденція, що може бути зумовлено і величиною вибірки. Вважаємо доцільним проведення реплікації даних досліджень на більших вибірках.

Школьник О. С. з співавт. (2014) при дослідженні алельного поліморфізму локусу 405CG гена VEGF у жінок з патологією системи кровообігу встановили, що наявність генотипу 405GG гена VEGF підвищує ризик розвитку патології системи кровообігу [23]. Фактор росту судинного ендотелію за нормальних умов наявний у тканинах з малою концентрацією, але гіпоксія є стимулом для експресії його гену через індукцію транскрипційного фактора HIF 1 [16]. Припускаємо, що цей механізм запускається на ранніх етапах ембріогенезу і може бути одним із етіологічних чинників BBC. In vivo VEGF стимулює ріст кровеносних судин, а in vitro – проліферацію ендотеліальних клітин. Окрім цього, він відіграє важливу роль в ембріогенезі судинного русла, у дорослої людини бере участь у підтримці загального судинного гомеостазу; необхідний для виживання ендотеліоцитів, продукції оксиду азоту та простагліцину, має васку-

Таблиця 3 – Концентрація рівня білка VEGF у вагітних жінок залежно від генотипів локусу 405 C>G гена VEGF

Група (назва)	Середнє значення фактору росту ендотелію VEGF (M±m)			Статистичні показники
	ГЕНОТИП			
	405 CC	405 CG	405 GG	
Вагітні жінки з пренатально діагностованими BBC у плода	277,9 ± 1,8	283,0 ± 3,0	289,0 ± 8,2	F=0,37 p=0,69
Вагітні жінки без виявлених ВВР у плода	267,5 ± 9,3	264,2 ± 7,5	277,0 ± 9,4	F=0,53 p=0,59
Разом	270,3 ± 6.8	268,5 ± 6.0	283,2 ± 6.2	F=1.61 p=0.21
	t=0,66 p=0,52	t=1,35 p=0,19	t=0,97 p=0,34	

лопротективні властивості; запобігає розвитку апоптозу ендотеліоцитів [24,25].

Проведені дослідження виявили, що у вагітних з вродженою вадою серця та/або його великих судин у плода рівень фактору росту ендотелію судин вищий у порівнянні з вагітними без вродженої вади розвитку. Дане дослідження проводилося в терміні вагітності 20-30 тижнів гестації, коли були доступні результати щодо ВВС у плода за даними УЗД. Біохімічні маркери ВВС у плода матимуть практичне значення, якщо зможуть бути досліджені у вагітних в терміні менше 20 тижнів.

## Висновки

1. Встановлено розподіл алелів та генотипів локусу 405 C>G гена *VEGF* серед вагітних жінок з вродженою вадою серця та/або його великих судин у плода, який не відрізнявся від показників у контрольній групі ( $p=0.55$ ). Відмічені більш високі значення рівня фактору росту ендотелію у крові вагітних характерні при наявності генотипу 405 GG гена *VEGF* у порівнянні з іншими генотипам.

2. У вагітних жінок з вродженою вадою серця та/або його великих судин у плода в терміні вагітності 20-30 тижнів гестації рівень фактору росту ендотелію судин вищий ( $285,6 \pm 4,5$  пг/мл), у порівнянні з вагітними без вродженої вади розвитку у плода ( $268,0 \pm 5,2$  пг/мл),  $p=0,029$ .

3. Отримані результати вказують на перспективність подальшого дослідження рівня фактору росту ендотелію у вагітних жінок на різних термінах вагітності, з метою подальшої верифікації даного показника у якості маркера ВВС у плода.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати вказують на перспективність подальшого дослідження рівня фактору росту ендотелію у вагітних жінок на різних термінах вагітності, з метою подальшої верифікації даного показника у якості маркера ВВС у плода. Наступним етапом роботи має стати встановлення його популяційних норм фактору росту ендотелію в різні терміни гестації.

## Література

1. Kaleschke G, Baumgartner H. Pregnancy in congenital and valvular heart disease. *Heart*. 2011;97(21):1803-9.
2. Rudenko NM. Likuvna taktyka pry krytychnykh vrodzhenykh vadakh sertsia u nemovliat. *Khirurgiia dytiachoho viku*. 2012;3:12-8. [in Ukrainian].
3. Shevchenko Ju, Astashev PE, Matveev SA. Endotelij – strukturnaja osnova sistemy krovoobrashhenija: istorija problemy. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. 2011;6,2:9-15. [in Russian].
4. Kaluzhyna OV. Patolohichna anatomiiia lehenevoi arterii ta aorty u plodiv ta novonarodzhenykh vid materiv z uskladnenoiu vahitnistiu [dissertatsiya]. 2015. 181 s. [in Ukrainian].
5. Ivanova OJu, Gazazjan MG, Ponomareva NA. Sostojanie vazoregulirujushhej funkcii jendotelija pri fiziologicheskom i oslozhnennom techenii beremennosti. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*. 2010;4:68-73. [in Russian].
6. Jarmysh NV, Groznaja LN. Jendotelial'naja disfunkcija i ee reguljatornye faktory. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2014;2(111),3:37-43. [in Russian].
7. Shapoval KI. Normalnyi ta anomalnyi rozvytok vypusknoho traktu embrionalnogo sertsia: uchast klityn nervovoho hrebniia. *Morfologhiia*. 2008;2,3:5-16. [in Ukrainian].
8. Mashtalir MA, Tverdohleb IV. Gistohimicheskie, lektinogistohimicheskie i immunogistohimicheskie metody v embriologicheskom issledovanii serdca. *Morfologija*. 2010;4,2:39-44. [in Russian].
9. Alekjan BG, Pursanov MG, Verin VV. Atrezija legochnoj arterii s defektom mezhheludochkovoju peregorodki. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2003;1(11):26-9. [in Russian].
10. Zaharova NB, Durnov DA, Mihajlov VJu. Diagnosticheskoe znachenie issledovanija faktora rosta jendotelija sosudov v syvorotke krovi. *Fundamental'nye issledovanija*. 2011;11(1):215-20. [in Russian].
11. Sergeevichev DS, Larionov PM, Subbotin DV. Molekuljarnyj analiz jekspresii genov semejstva VEGF v mononuklearnykh kletkah kostnogo mozga cheloveka posle plettinga. *Patologija krovoobrashhenija i kardiologija*. 2010;1:70-5. [in Russian].
12. Dobrzycka B, Terlikowski SJ, Kwiatkowski M. Prognostic significance of VEGF and its receptors in endometrial cancer. *Ginekol Pol*. 2010;81:422-5.
13. Ul'janina EV, Fatkullin IF. Rol' sosudistogo jendotelial'nogo faktora rosta v prognoze sosudistykh narushenij u beremennykh s sindromom zaderzhki razvitiia ploda. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2015;96,2:220-3. [in Russian].
14. Lim J, Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions: Insights from Development. *Development*. 2012;139:3471-86.
15. Lin CJ, Lin CY, Chen CH. Partitioning the heart: Mechanisms of cardiac septation and valve development. *Development*. 2012;139:3277-99.
16. Crivellato E. The role of angiogenic growth factors in organogenesis. *The International journal of developmental biology*. 2011;55,4-5:365-75.
17. Srivastava D. Making or breaking the heart: From lineage determination to morphogenesis. *Cell*. 2006;126:1037-48.
18. Veropotveljan PN, Cehmistrenko IS, Veropotveljan NP, Glamazda AI. Sovremennyj podhod k sohraneniju reproduktivnogo potenciala. *Zdorov'e zhenshhiny*. 2015;9:94-7. [in Russian].
19. Van der Linde D, Konnings E, Slager M. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systemic review and meta-analysis. *J Am Cardiol*. 2011;2241-7.
20. Seema Bhargava, Tyagi SC. Nutriepigenetic regulation by folate-homocysteine-methionine axis: a review. *Molecular and Cellular Biochemistry*. February 2014;387:55-61.
21. Llubra Elisa, Sánchez Olga, Ferrer, Queralt, Nicolaidis. Maternal and foetal angiogenic imbalance in congenital heart defects. *European heart journal*. 2013;35. DOI: 10.1093/eurheartj/eh389
22. Makukh HV, Zastavna DV, Tyrkus MYa. Pat. 32044 UA, MPK G01N33/49 (2006.01) Sposib vydilannia DNK z lejokocytiv peryferijnoi krovi, zaiavnyk DU «Instytut spadkovoju patologii NAMNU». № u200801896; zaiavl. 14.02.2008; opubl. 25.04.2008: Biul. 8. [in Ukrainian].
23. Shkolnyk OS, Makukh HV, Marian OV. Alelnyi polimorfizm lokusu 405G/C hena VEGF (faktor rostu endoteliiu sudyn) u zhinok z patolohiieiu systemy krovoobihu. Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii. 2014;2:132-5. Dostupno: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/apatg\\_2014\\_2\\_41](http://nbuv.gov.ua/UJRN/apatg_2014_2_41) [in Ukrainian].
24. Kiseleva EP, Krylov AV, Starikova JeA. Faktor rosta sosudistogo jendotelija i immunnaja sistema. *Uspehi sovremennoj biologii*. 2009;4:1-12. [in Russian].
25. Scherptong RWC, Jongbloed MRM, Wisse LJ. Morphogenesis of outflow tract rotation during cardiac development: The pulmonary push concept. *Developmental dynamics*. 2012;241,9:1413-22.

### РІВЕНЬ ФАКТОРУ РОСТУ ЕНДОТЕЛІУ СУДИН ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ rs2010963 ГЕНА VEGF У ЖІНОК З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ У ПЛОДА

Шаргородська Є. Б., Макух Г. В., Гайбонюк І. Є., Малахова А. Й., Бобик О. Б.

**Резюме.** Матеріал статті присвячений визначенню інформативності материнського генотипу локусу rs2010963 гена VEGF та рівня фактору росту ендотелію судин у вагітних жінок для прогнозування ризику та ранньої діагностики вроджених вад серця у плода в системі медико-генетичного консультування. Проведено генетичне тестування розподілу генотипів та алелів поліморфного локусу rs2010963 (405C/G) гена VEGF серед вагітних жінок з ВВС плоду у порівнянні з контрольною групою.

Результати дослідження виявили, що у вагітних з вродженою вадою серця та/або його великих судин у плода рівень фактору росту ендотелію судин вищий у порівнянні з вагітними без вродженої вади розвитку.

Встановлено розподіл алелів та генотипів локусу 405 C>G гена VEGF серед вагітних жінок з вродженою вадою серця та/або його великих судин у плода, який не відрізнявся від показників у контрольній групі ( $p=0.55$ ). Відмічені більш високі значення рівня фактору росту ендотелію судин у крові вагітних, які характерні при наявності генотипу 405 GG гена VEGF у порівнянні з іншими генотипам.

Отримані результати вказують на перспективність подальшого дослідження рівня фактору росту ендотелію у вагітних жінок на різних термінах вагітності, з метою подальшої верифікації даного показника у якості маркера ВВС у плода.

**Ключові слова:** вроджені вади серця, фактор росту ендотелію судин.

### УРОВЕНЬ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ rs2010963 ГЕНА VEGF У ЖЕНЩИН С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА У ПЛОДА

Шаргородская Е. Б., Макух Г. В., Гайбонюк И. Е., Малахова А. И., Бобик О. Б.

**Резюме.** Материал статьи посвящен определению информативности материнского генотипа локуса rs2010963 гена VEGF и уровня фактора роста эндотелия сосудов у беременных женщин для прогнозирования риска и ранней диагностики врожденных пороков сердца у плода в системе медико-генетического консультирования. Проведено генетическое тестирование распределения генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2010963 (405C/G) гена VEGF среди беременных женщин с врожденными пороками сердца у плода по сравнению с контрольной группой.

Результаты исследования показали, что у беременных женщин с врожденным пороком сердца и/или его крупных сосудов у плода уровень фактора роста эндотелия сосудов выше по сравнению с беременными без врожденного порока развития.

Установлено распределение аллелей и генотипов локуса 405 C>G гена VEGF среди беременных женщин с врожденным пороком сердца и/или его крупных сосудов у плода, который не отличался от показателей в контрольной группе. Отмечены более высокие значения уровня фактора роста эндотелия сосудов в крови беременных, которые характерны при наличии генотипа 405 GG гена VEGF по сравнению с другими генотипом.

Полученные результаты указывают на перспективность дальнейшего исследования уровня фактора роста эндотелия у беременных женщин на разных сроках беременности, с целью дальнейшей верификации данного показателя в качестве маркера врожденной патологии сердца у плода.

**Ключевые слова:** врожденные пороки сердца, фактор роста эндотелия сосудов.

### SERUM LEVEL OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR DURING PREGNANCY AND ALLELIC POLYMORPHISM OF rs2010963 VEGF GENE IN WOMEN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS IN THE FETUS

Shargorodska E. B., Makukh G. V., Gaibonyuk I. E., Malakhova A. Y., Bobik O. B.

**Abstract.** The aim of the study was to determine the role of the maternal genotype of the rs2010963 (405C/G) loci of the VEGF gene and serum level of vascular endothelial growth factor as the risk factor of congenital heart defects in offspring.

**Object and Methods.** The cases group consisted of 24 women who gave the fetus with congenital heart defects. The control group included 45 women who gave birth to healthy children without a complicated genetic and obstetric history. The study used the polymerase chain reaction method, thermostable Taq polymerase oligonucleotide primers and restriction endonuclease (Thermo Fisher Scientific, USA). For the analysis of VEGF 405 C > G polymorphic loci, the RFLP method (restriction fragment length polymorphism) was used. To determine the serum concentration of vascular endothelial growth factor used a set of reagents "VEGF-ELISA-BEST", designed to determine the concentration of VEGF in human serum by enzyme-linked immunosorbent assay.

**The results and discussion.** According to the results of genetic testing and statistical calculations, the distribution of the genotypes and alleles of the polymorphic loci 405 C > G VEGF gene were compared with the control group. No significant association was found with the risk of CHD of the fetus according to the distribution of the genotypes and alleles of the polymorphic loci 405 C > G VEGF gene ( $p=0.55$ ). The serum level of vascular endothelial growth factor in pregnancy women with genotype 405 GG VEGF was higher compare with another genotypes.

It has been found that pregnant women with congenital heart defect in fetus have higher serum level of vascular endothelial growth factor compare with pregnant women without congenital abnormalities in fetus ( $p=0,029$ ).

**Conclusions.** The results indicate the prospect of further study of the level of endothelial growth factor in pregnant women at different stages of pregnancy, with the aim of further verification of this indicator as a marker of the congenital heart defect in fetus.

**Key words:** congenital heart defects, vascular endothelial growth factor.

Рецензент – проф. Тарасенко К. В.  
Стаття надійшла 22.08.2019 року