УДК 618.3-06:616.379-008.64]-02:616.8-009.24]-037:575.191

Нові підходи до раннього прогнозування важкості перебігу прееклампсії у вагітних із цукровим діабетом 1-го типу: вивчення можливості застосування генетичних маркерів

Т.В. Авраменко[1], А.В. Грибанов[1,2], З.І. Россоха[3]

[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства и гінекології НАМН України», м. Київ

[2]Міський пологовий будинок № 2, м. Миколаїв

[3]ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

Загалом під спостереженням знаходилися 60 вагітних з цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1): у 30 з них вагітність ускладнилась прееклампсією легкого (n=15), середнього (n=11) або важкого (n=4) ступеня (основна група), а у решти 30 пацієнток – перебігала без неї (група порівняння). Окрім стандартного загальноклінічного обстеження, у кожної пацієнтки також було проведено молекулярно-генетичне дослідження із вивченням наступних поліморфних варіантів генів: A1166C-AT2R1; C108T-PON1; Thr83Ala- та T138C-MGP; 4b/4a- та G894T-eNOS; а також I/D-ACE. У результаті проведення представленого дослідження на підставі вивчення клінічних показників та поліморфних варіантів генів було розроблено диференційовані моделі прогнозування ступеня важкості прееклампсії у вагітних з ЦД1. Найбільш вагомими прогностичними факторами розвитку середньоважких форм прееклампсії є наступні: наявність діабетичних ускладнень (нефропатії та ангіопатії нижніх кінцівок), а також їх комбінацій (нефропатія + ретинопатія; нефропатія + ангіопатія нижніх кінцівок) на момент настання вагітності; за відсутності судинних ускладнень – ІМТ <23,7 кг/м^2; носійства DD-генотипу за I/D поліморфізмом гена *ACE*. У носіїв гетерозиготного варіанта (108CT) гена *PON1* клінічні параметри справляють модифікувальний ефект: при поєднанні даного генотипу із діабетичною нефропатією, або стажем ЦД <8,5 року, або показником ІМТ <23,8 кг/м^2 прееклампсія матиме легкий перебіг; в присутності того самого генотипу середньоважкі форми прееклампсії виникали при тривалості ЦД >13,5 року та ІМТ >25,17 кг/м^2. Поєднання генотипів II/CC за генами *ACE* (I/D) та *PON1* (C108T) справляє захисний вплив на розвиток прееклампсії, у той час як комбінація ID/CT асоціюється із розвитком прееклампсії легкого ступеня. Встановлені нами генетичні маркери дозоляють ще на передгравідарному етапі спрогнозувати ступінь важкості перебігу прееклампсії у пацієнток з ЦД1. Відокремлення когорти вагітних із підвищеним ризиком розвитку важких форм прееклампсії дозволить застосувати у них відповідні лікувально-профілактичні заходи та забезпечити більш ретельний моніторинг, що врешті-решт сприятиме поліпшенню наслідків вагітності.

Ключові слова: *вагітність; цукровий діабет 1-го типу; прееклампсія; прогнозування; генетичні фактори; поліморфізм генів.*

Гіпертензивні розлади ускладнюють від 3% до 15% всіх вагітностей у світі [11, 16]. Поряд із геморагічними ускладненнями вони залишаються однією з найбільш поширених причин материнської смертності як в розвинутих країнах, так і в таких, що розвиваються. За даними Королівського коледжу акушерів-гінекологів (RCOG), гіпертензивні стани є безпосередньою причиною близько 18% всіх випадків материнської смертності, що складає 62 000–77 000 летальних випадків щорічно. Слід зазначити, що останнім часом невпинно зростає частота гіпертензивних розладів серед вагітних; зокрема, в США поширеність прееклампсії за два десятиріччя зросла майже на 25%. Усе це свідчить про актуальність вивчення даного стану, особливо в популяціях жінок, які мають сприятливі для розвитку прееклампсії фактори, а саме деякі екстрагенітальні захворювання (зокрема, цукровий діабет – ЦД).

Численними дослідженнями встановлено, що поширеність і тяжкість материнських та перинатальних ускладнень, що супроводжують прееклампсію, залежить від ступеня важкості її перебігу. Це зумовлено цілою низкою патогенетичних особливостей: зокрема, прееклампсія важкого ступеня супроводжується більш вираженими ознаками гіпоперфузії та ішемічними змінами плаценти та, як наслідок, більш глибоким дисбалансом ангіогенних та антиангіогенних факторів (зокрема, суттєвим зменшенням концентрації плацентарного та судинного ендотеліального фактора росту, а також значним зростанням рівня розчинної Flt-подібної тирозинкінази); вираженим зниженням концентрації катехол-2-метилтрансферази та 2-метоксиестрадіолу [24].

З одного боку, важка прееклампсія супроводжується більш високою поширеністю материнських ускладнень. Так дослідженнями встановлено, що в популяції жінок, перебіг вагітності у яких ускладнився важкою прееклампсією, на кожну пацієнтку, яка померла від даного ускладнення, припадає 20 інших пацієнток із важкою захворюваністю або стійкою інвалідизацією.

З іншого боку, дослідженнями встановлена пряма кореляція між ступенем важкості перебігу прееклампсії, а також глибиною перинатальних наслідків. Зокрема, прееклампсія важкого ступеня призводить до суттєвих порушень внутрішньоутробного стану плода; при цьому частота мертвонароджень в даній популяції пацієнток складає 21 випадок на 1000 вагітностей. У разі розвитку більш легких форм прееклампсії ризик виникнення порушень стану плода знижується більше ніж удвічі (частота мертвонароджень у даній популяції вагітних складає 9 випадків на 1000 вагітностей).

Крім того, важка прееклампсія асоціюється зі зниженими значеннями антропометричних показників (зросту та маси тіла) при народженні дітей; тим не менш, подібна кореляція не простежується у пацієнток із легкими формами захворювання. У своєму дослідженні Ødegård та співавтори. продемонстрували, що маса тіла дітей, народжених від вагітностей, ускладнених важкою прееклампсією, була в середньому на 12% нижчою від очікуваної для відповідного терміну гестації. При більш легких формах прееклампсії подібні розбіжності не реєструвалися.

Як відомо, прееклампсія є важливим фактором ризику розвитку бронхопульмональної дисплазії у новонароджених, незалежно від їхнього гестаційного віку, маси тіла при народженні, а також інших клінічних факторів. Додатковими дослідженнями було встановлено, що бронхопульмональна дисплазія формується лише у тих випадках, коли ступінь важкості прееклампсії є достатнім для виникнення синдрому затримки росту плода. Оскільки останній формується переважно за умов розвитку важких форм прееклампсії, можна дійти висновку, що бронхопульмональна дисплазія теж виникатиме при тяжчому перебігу прееклампсії [14].

Цікаво, що останнім часом все активніше обговорюється можливий взаємозв'язок між важкістю перебігу прееклампсії та характером віддалених наслідків для матері та її новонародженої дитини. Дослідженнями встановлено, що прееклампсія важкого ступеня асоціюється із розвитком несприятливих кардіоваскулярних наслідків для матері у віддалені терміни її життя [24].

Усі зазначені вище факти свідчать про надзвичайну важливість раннього прогнозування важкості перебігу прееклампсії, що дозволить в когорті вагітних жінок із підвищеним ризиком розвитку важких форм прееклампсії застосувати відповідні лікувально-профілактичні заходи, забезпечити більш ретельний моніторинг та, врешті-решт, сприятиме поліпшенню наслідків вагітності. Дана проблема стає ще більш нагальною в популяціях вагітних, які мають фактори ризику, що спричиняють розвиток більш важких форм прееклампсії (зокрема, передіснуючі форми ЦД). У цьому контексті можливість застосування генетичних маркерів виглядає надзвичайно перспективною, оскільки вона супроводжується численними перевагами: оскільки генетичні маркери не змінюються протягом усього життєвого циклу пробанду, а також в присутності різних інтерферуючих факторів (у тому числі ЦД), вони б дозволили спрогнозувати важкість перебігу прееклампсії не лише на ранніх термінах вагітності, а навіть на догестаційному етапі.

Мета дослідження: на підставі вивчення клініко-лабораторних та генетичних показників (профілю носійства відповідних поліморфних варіантів генів) визначити фактори та їхнє поєднання, що дозволять прогнозувати важкість перебігу прееклампсії у вагітних з ЦД 1-го типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Представлене дослідження «випадок-контроль» проводили серед пацієнток, які в період з 2010 по 2014 рік знаходились на стаціонарному лікуванні та/або були розродженні у відділенні акушерської ендокринології та вад розвитку плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України». Пацієнток залучали у дослідження за наявності таких критеріїв включення: встановлений до вагітності ЦД 1-го типу (Класи B-T за класифікацією White в модифікації Pedersen); розвиток прееклампсії протягом даної вагітності (або її відсутність – у пацієнток групи порівняння); одноплодова вагітність; надання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні. Критеріями виключення були: хронічна артеріальна гіпертензія в анамнезі; неповний міхурцевий занесок (за даними патоморфологічного або ультразвукового дослідження); багатоплідна вагітність; паління; бажання пацієнтки перервати свою участь у дослідженні на будь-якому з етапів його проведення.

У жінок із відсутньою вихідною протеїнурією прееклампсію діагностували згідно з визначенням, зазначеним у Наказі МОЗ України № 676 від 31.12.2004, а також діагностичними критеріями Американського коледжу акушерів-гінекологів (ACOG), Королівського коледжу акушерів-гінекологів (RCOG), Канадського товариства акушерів-гінекологів (SOGC) та Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги Великої Британії (NICE). У пацієнток з наявною вихідною протеїнурією даний діагноз встановлювали відповідно до діагностичних критеріїв Національної робочої групи з вивчення гіпертензії під час вагітності (National Working Group on Hypertension in Pregnancy). Перебіг прееклампсії характеризувався трьома ступенями важкості (прееклампсія легкого, середнього та важкого ступеня); ступінь важкості прееклампсії визначали згідно з клініко-лабораторними критеріями, наведеними в зазначеному вище Наказі МОЗ України № 676.

Пацієнток з ЦД 1-го типу (ЦД1), що були включені до представленого дослідження, розподілили на дві групи залежно від наявності/відсутності прееклампсії під час даної вагітності. До основної групи увійшли 30 жінок із ЦД1 та клінічними проявами прееклампсії під час вагітності, до групи порівняння – 30 пацієнток із ЦД, у яких вагітність перебігала без прееклампсії. У подальшому пацієнток основної групи було розподілено ще на дві підгрупи: до підгрупи 1 увійшли вагітні з легкою прееклампсією; підгрупа 2 об'єднала пацієнток із прееклампсією середнього та важкого ступеня. Подібний розподіл був зумовлений тим, що він дозволив відокремити жінок із найлегшими формами прееклампсії, які загалом не потребуватимуть невідкладної терапії (антигіпертензивної, інфузійної) та мають низький ризик дострокового розродження, а, отже, характеризуються відносно сприятливими материнськими та перинатальними наслідками.

Молекулярно-генетичні дослідження виконували на базі лабораторії ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України»; при цьому вивчались 7 поліморфних варіантів 5 генів: A1166C поліморфізм гена рецептора 1-го типу ангіотензину II (*AT2R1*); C108T поліморфізм гена параоксонази 1 (*PON-1*); Thr83Ala та T138C поліморфізми гена матриксного Gla-протеїну (*MGP*); 4b/4a та G894T поліморфізми гена ендотеліальної NO-синтази (*eNOS*); а також інсерційно-делеційний (I/D) поліморфізм гена ангіотензин-перетворювального ферменту (*ACE*). З відібраних зразків (сухі плями крові та цільна венозна кров) геномну ДНК виділяли за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В». Поліморфний варіант 4b/4a гена *eNOS*, а також I/D поліморфізм гена *ACE* визначали методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням модифікованих методик. Для визначення A1166C поліморфізму гена *AT2R1*; C108T поліморфізму гена *PON-1*; Thr83Ala та T138C поліморфізмів гена *MGP*; а також G894T поліморфізму гена *eNOS* користувались методикою, що передбачала виконання ПЛР з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ).

Статистичне оброблення отриманих в дослідженні даних виконували з використанням парного двовибіркового t-тесту Стьюдента, критерію хі-квадрат (χ^2) Пірсона, а також із розрахунком відношення шансів (ВШ) за допомогою пакета програм SPSS 17.0. В окремих видах аналізу як метод моделювання була обрана бінарна логістична регресія. У всіх видах аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p<0,05$. З метою визначення інформативності (діагностичної чутливості та діагностичної специфічності), а також порогових значень (cut off) досліджуваних параметрів застосували метод характеристичних кривих (receiver operator characteristic, ROC-аналіз). Кількісну інтерпретацію ROC проводили за допомогою показника AUC (area under ROC curve – площа під ROC-кривою); при цьому значення ≤0,5 мало б свідчити про статистичну недостовірність та, як наслідок, непридатність обраного показника.

Розподіл частот алелів та генотипів за обраними поліморфними варіантами генів в обох групах спостереження відповідав рівновазі Харді–Вайнберга.

Таблиця 1

Зареєстровані у I триместрі вагітності значення клініко-лабораторних показників у вагітних основної групи (залежно від ступеня важкості прееклампсії) та групи порівняння

Параметри, що вивчались	Підгрупа 1 (легка)	Підгрупа 2 (середньо-важка)	Група порівняння	p
Вік пацієнток, років	25,27±1,00	26,87±1,26	26,67±0,89	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м²	26,72±1,46	25,16±0,99	23,77±0,81	>0,05
Вік, в якому було діагностовано ЦД, років	12,86±2,26	12,6±1,58	13,75±1,89	>0,05
Стаж ЦД, років	11,5±1,52	14,2±1,19	13,34±1,00	>0,05
Гемоглобін, г/л	116,58±4,26	117±5,62	119,9±2,78	>0,05
Глікозильований гемоглобін, %	8,26±0,56	7,93±0,23	7,76±0,48	>0,05
Глюкоза натщесерце, ммоль/л	7,42±1,14	7,29±0,85	7,59±1,17	>0,05
Вихідний рівень систолічного артеріального тиску, мм рт.ст.	112±2,62	116,67±3,73	107,88±2,67	>0,05
Вихідний рівень діастолічного артеріального тиску, мм рт.ст.	70,56±2,94	73,89±2,86	69,18±1,69	>0,05
Пульс, уд/хв	42,8±2,08	42,14±3,06	40,66±2,16	>0,05
Креатинін, ммоль/л	71,97±2,28	75,63±8,49	69,04±7,98	>0,05
Протромбіновий індекс, %	92,2±1,55	85,14±7,68	87,18±5,49	>0,05

Таблиця 2

Поширеність різноманітних комбінацій діабетичних ускладнень серед вагітних основної групи залежно від важкості перебігу прееклампсії

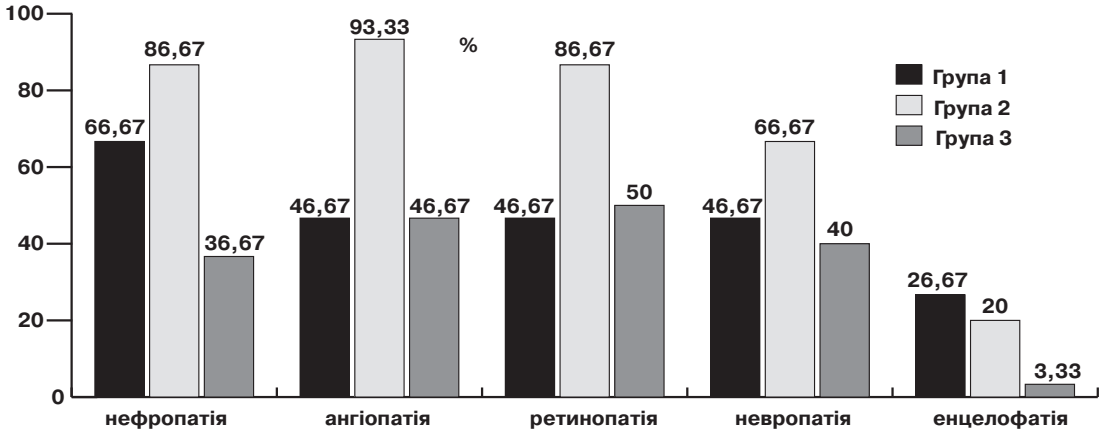
Комбінації діабетичних ускладнень у вагітних з прееклампсією	Підгрупа 1		Підгрупа 2		Результати статистичного аналізу			
	n	%	n	%	χ^2	p	ВШ	95% ДІ
Нефро/ретинопатії	6	40	13	86,67	5,17	0,023	9,75	1,59-59,70
Нефро/невропатії	5	33,33	8	53,33	0,54	0,461	0,44	0,10-1,92
Нефро/енцефалопатії	3	20	1	6,67	0,29	0,591	3,50	0,32-38,23
Нефро/ангіопатії	5	33,33	12	80	4,89	0,027	8,00	1,52-42,04
Нефро/ретино/невропатії	3	20	8	53,33	2,30	0,130	0,22	0,04-1,11
Нефро/ретино/невро/енцефалопатії	1	6,67	1	6,67	0,54	0,464	1,00	0,06-17,62
Нефро/ретино/невро/енцефало/ангіопатія	1	6,67	1	6,67	0,54	0,464	1,00	0,06-17,62

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед пацієнток основної групи клінічні прояви прееклампсії легкого ступеня важкості реєстрували протягом вагітності у 15 (50%) осіб, середнього ступеня важкості – у 11 (36,67%) осіб, важкого ступеня – у 4 (13,33%) осіб.

Відмінностей в зареєстрованих у I триместрі вагітності значеннях клініко-лабораторних показників серед вагітних підгрупи 1, підгрупи 2 та групи порівняння здебільшого виявлено не було (табл. 1), за виключенням частоти наявних до початку вагітності ускладнень ЦД1 (мал. 1).

У пацієнток підгрупи 2 суттєво переважали наявні до по-



Мал. 1. Частота наявних у I триместрі вагітності ускладнень ЦД1 у пацієнток відповідних груп

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ №10 (106)/2015
ISSN 1992-5921

Таблиця 3

Антропометричний прогностичний чинник розвитку прееклампсії легкого ступеня у вагітних з ЦД 1

Показник	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Достовірність відмінностей	ВШ	95% ДІ
Індекс маси тіла	0,265	0,124	0,033	1,304	1,02-1,66
Константа	-7,048	3,059	0,021	0,001	

Таблиця 4

Клінічний прогностичний чинник розвитку прееклампсії середньоважкого ступеня у вагітних з ЦД 1

Показник	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Достовірність відмінностей	ВШ	95% ДІ
Діабетична нефропатія	2,356	1,173	0,045	10,545	1,06-15,03
Константа	-0,969	0,354	0,006	0,379	

чатку вагітності ускладнення ЦД1 у вигляді нефропатії (χ^2=10,05, p=0,004, OR=11,23 95%CI (2,13–59,26), ангіопатії нижніх кінцівок (χ^2=7,39, p=0,007, OR=16,00 95%CI (1,86–137,61) та ретинопатії (χ^2=4,27, p=0,039, OR=6,50 95%CI (1,25–33,91) на відміну від вагітних групи порівняння. Поширеність діабетичної невропатії була дещо підвищеною в підгрупі 2 порівняно з іншими групами, але недостовірно. Значущих відмінностей у частоті поширення енцефалопатії серед вагітних досліджуваних груп виявлено не було, хоча спостерігалося її зростання у групі 1 та групі 2 на противагу групі порівняння (див. мал. 1).

Також було встановлено, що у вагітних з ЦД1 підгрупи 2 вірогідно частіше діагностували прояви ангіопатії нижніх кінцівок (χ^2=7,39, p=0,007, OR=16,00 95%CI (1,86–137,61) та ретинопатії (χ^2=5,40, p=0,05, OR=7,43 95%CI (1,23–45,01) у порівнянні з вагітними підгрупи 1. У табл. 2 наводяться відомості щодо частоти поширення діабетичних ускладнень у підгрупі 1 та підгрупі 2 на початку вагітності. У підгрупі 2 на початку вагітності достовірно частіше спостерігали поєднання нефропатії та ретинопатії, а також нефропатії та ангіопатії нижніх кінцівок порівняно з частотою цих ускладнень у підгрупі 1.

Отже наявність ускладнень ЦД1 та їх поєднань є важливим маркером важчого перебігу прееклампсії у вагітних з ЦД1.

Слід зазначити, що в популяції вагітних із ЦД1 взаємозв'язок між наявністю вихідних мікроваскулярних діабетичних ускладнень та розвитком прееклампсії було достовірно підтверджено раніше проведеними дослідженнями. Найбільш вивченою (а отже й обґрунтованою) ця кореляція є для діабетичної нефропатії [13, 17, 22]; за деякими даними, за наявності діабетичної нефропатії ризик виникнення прееклампсії зростає майже в 4 рази [17]. Дещо суперечливими залишаються дані щодо ролі діабетичної ретинопатії, але в окремих дослідженнях [17] дане ускладнення підвищувало імовірність розвитку прееклампсії в 2 рази. Оскільки кожна з наведених форм діабетичної мікроангіопатії може виступати в якості незалежного предиктора виникнення прееклампсії, цілком очікувано, що їхнє поєднання призводить до виникнення більш важких форм прееклампсії.

Також досить цікавим є переважання комбінації діабетичної нефропатії та ангіопатії нижніх кінцівок у жінок із важкою прееклампсією (підгрупа 2), яке можна було б пояснити спільністю патогенезу обох станів [5] та, вочевидь, більш глибокими та поширеними порушеннями ангіогенезу, які, в свою чергу, і зумовлюють виникнення такого системного порушення серцево-судинної системи, як прееклампсія.

За відсутності зазначених вище ускладнень ЦД, іншим важливим чинником у прогнозуванні перебігу прееклампсії у вагітних, за результатами нашого дослідження, був ІМТ (табл. 3). Але значущий вплив цього фактора було встановлено лише для прееклампсії легкого ступеня. Передбачувальна цінність представленої прогностичної моделі складала 73,7%, а оптимальний для ІМТ поріг відсікання був на рівні 23,7 кг/м^2. Тим не менш, даний показник відрізнявся невисокою чутливістю та специфічністю.

Для прогнозування середньоважкого перебігу прееклампсії даний показник виявився недостовірним; при цьому оптимальним виглядав поріг відсікання на рівні 24,9 кг/м^2, який, завдячуючи низькій чутливості та специфічності, також мав обмежену інформативну цінність.

Характеризуючи встановлений нами взаємозв'язок між значенням ІМТ та ступенем важкості прееклампсії, слід зазначити, що отримані дані цілком узгоджуються із результатами раніше опублікованих досліджень. Зокрема, Arrigo та співавтори [11] встановили, що у разі виникнення гіпертензивних ускладнень під час вагітності значення ІМТ >23,4 кг/м^2 у матері є незалежним предиктором виникнення негативних наслідків для плода.

Впливу інших клінічних параметрів та лабораторних показників на розвиток прееклампсії у обстежених нами жінок виявлено не було. Тим не менш, прогнозування ризику розвитку важких форм прееклампсії залишається найбільш актуальним, оскільки саме ці форми захворювання представляють безпосередню загрозу стану здоров'я матері та дитини.

Поміж усіх досліджених нами клініко-лабораторних показників саме для наявної в I триместрі діабетичної нефропатії встановлено найбільш достовірний вплив на розвиток прееклампсії середньоважкого ступеня. Виявлена нами статистична модель, до якої була залучена діабетична нефропатія, характеризувалась найкращою передбачувальною цінністю, яка склала 73,3% (табл. 4).

Отже, ІМТ та існуючі на момент настання вагітності ускладнення ЦД1 (зокрема, діабетична нефропатія) були клінічними маркерами, що дозволяють прогнозувати перебіг прееклампсії та свідчать про патогенетичні механізми її розвитку.

Для з'ясування впливу генетичних поліморфізмів генів на важкість перебігу прееклампсії на другому етапі нашого дослідження було вивчено профіль носійства поліморфних варіантів генів серед пацієнток із прееклампсією різного ступеня важкості, а також у вагітних групи порівняння (табл. 5).

При проведенні порівняльного аналізу нами були виявлені значущі відмінності у профілях носійства поліморфних варіантів генів між пацієнтками із прееклампсією різного ступеня важкості та вагітними групи порівняння. Зокрема, було встановлено достовірне підвищення частоти поліморфного варіанта *ID* (χ^2=4,01, p=0,037, OR=4,13 95%CI (1,11–15,53) в підгрупі 1, тоді як серед жінок підгрупи 2 переважав генотип *DD* (χ^2=6,86, p=0,009 OR= 7,50 95%CI (2,83–30,7). Серед пацієнток, вагітність яких перебігала без прееклампсії, суттєво переважав генотип *II* (χ^2=6,02, p=0,014, OR=0,12 95%CI (0,02–0,62) на відміну від вагітних підгрупи 1 та підгрупи 2.

Отже результати нашого дослідження свідчать про наявність чіткої алель-дозозалежної кореляції між присутністю відповідної кількості D-алелів в генотипі вагітних

Таблиця 5

Генетична характеристика пацієнток із прееклампсією різного ступеня важкості та вагітних групи порівняння

Ген (поліморфізм)	Генотипи	Підрупа 1		Підгрупа 2		Група порівняння	
		n	%	n	%	n	%
ACE (I/D)	II	2	13,33	2	13,33	17	56,67
	ID	9	60,00	4	26,67	8	26,67
	DD	4	26,67	9	60,00	5	16,67
AT2R1 (A1166C)	AA	10	66,67	7	46,67	15	50,00
	AC	5	33,33	6	40,00	15	50,00
	CC	0	0,00	2	13,33	0	0,00
PON 1 (C108T)	CC	2	13,33	6	40,00	15	50,00
	CT	10	66,67	6	40,00	8	26,67
	TT	3	20,00	3	20,00	7	23,33
MGP (Thr83Ala)	Thr/Thr	7	46,67	10	66,67	14	46,67
	Thr/Ala	7	46,67	5	33,33	13	43,33
	Ala/Ala	1	6,67	0	0,00	3	10,00
MGP (T-138C)	TT	9	60,00	6	40,00	16	53,33
	TC	5	33,33	9	60,00	11	36,67
	CC	1	6,67	0	0,00	3	10,00
eN0S (4b/4a)	4b/4b	11	73,33	10	66,67	17	56,67
	4b/4a	4	26,67	3	20,00	12	40,00
	4a/4a	0	0,00	2	13,33	1	3,33
eN0S (G894T)	GG	9	60,00	12	80,00	16	53,33
	GT	6	40,00	2	13,33	13	43,33
	TT	0	0,00	1	6,67	1	3,33

та ступенем важкості перебігу прееклампсії. Слід зазначити, що результати, отримані іншими авторами, є досить контраверсійними. На противагу невеликій кількості дослідників, які визнають роль D-алелю у виникненні легких форм прееклампсії [21], переважною більшістю раніше проведених досліджень доведено, що присутність D-алелів корелює із розвитком більш важких форм захворювання [4, 9]. Тобто, отримані нами дані цілком узгоджуються із результатами переважної більшості раніше проведених досліджень.

Вплив наведеного вище поліморфізму підтверджено також для клініко-лабораторних параметрів, які традиційно вважаються критеріями оцінювання важкості перебігу прееклампсії. Зокрема, Л.Ю. Акулова та співавтори [1] та С.В. Зябліцев [3] встановили, що найвищий рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску реєстрували серед носіїв D-алелю за інсерційно-делеційним поліморфізмом гена *ACE*. H. Li та співавтори та С.В. Зябліцев [3] виявили алель-дозозалежну асоціацію між носійством ID та DD-генотипів за вказаним поліморфізмом та значеннями параметрів, які відображають глибину ниркових уражень при прееклампсії (а саме, із рівнем протеїнурії, а також із концентрацією сечовини та сечової кислоти в крові).

Як відомо, розвиток та важкість перебігу прееклампсії визначається глибиною системних порушень гемодинаміки матері та плода. У цьому контексті найбільший інтерес представляє дослідження F. Gürdöl та співавторів [18], які в групі жінок із прееклампсією вивчали залежність параметрів материнсько-плодового кровообігу від генотипу за інсерційно-делеційним поліморфізмом гена *ACE*. Установлено, що генотипи за наведеним поліморфізмом корелювали зі значеннями пульсаційного індексу та індексу резистентності: найвищі значення серед носіїв DD-генотипу, найнижчі – серед вагітних із II-генотипом.

Виявлена нами пряма кореляція між зростанням числа D-алелів в генотипі вагітних та ступенем важкості прееклампсії, найвірогідніше, зумовлена численними фізіологічними ефектами даного алелю, кожний з яких сприяє розвитку даного ускладнення. Зокрема, дослідженнями встановлено, що D-алель асоціюється із зростанням концентрації та активності ангіо-тензинперетворювального ферменту в плазмі крові [6–8, 15]; порушеннями механізмів вазодилатації [7], а також зі зниженням сироваткових концентрацій судинорозширювальних компонентів, а саме ангіотензину – (1–7) (Velloso, 2007); із зменшенням активності реніну плазми [6, 7]; із підвищеною концентрацію деяких прозапальних компонентів – зокрема, С-реактивного білка [19]; із порушеною активністю системи антиоксидантного захисту [23]; а також патогістологічними змінами в маткових артеріях [10].

Як видно з табл. 5, за геном *AT2R1* значущої різниці у частотах генотипів виявлено не було, але спостерігалася тенденція до зростання поширеності генотипів 1166AC та 1166CC, та, навпаки, тенденція до зниження частоти поширення генотипу 1166AA у жінок підгрупи 2 порівняно з іншими групами. Отримані нами дані за наведеним поліморфним варіантом узгоджуються із результатами дослідження G. Kobashi та співавторів, в якому генотипи 1166AC та 1166CC теж асоціювались із розвитком важких форм гіпертензивних розладів у першороділей без передіснуючого ЦД. У дослідженнях A. Seremak-Mrozikiewicz та Л.Ю. Акулової [1] носійство наведених генотипів у жінок із прееклампсією супроводжувалось більш глибокими порушеннями матково-плацентарного кровообігу. Як відомо, подібні гемодинамічні зміни корелюють зі ступенем важкості перебігу прееклампсії. Патофізіологічною основою переважання відповідних генотипів у жінок із більш важкими формами прееклампсії є те, що С-алель має алель-дозозалежний вплив, який супроводжується підвищенням інтенсивності оксидативного стресу, а також зменшенням активності системи антиоксидантного захисту [23].

На особливу увагу заслуговує виявлене в нашому дослідженні незначуще зростання частоти поширення гено-

Таблиця 6

Прогностична модель ризику розвитку прееклампсії легкого ступеня важкості залежно від поліморфізму гена ACE

Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Достовірність відмінностей	ВШ	95% ДІ
ACE			0,037		
ACE(ID)	2,258	0,892	0,011	9,562	1,66-54,89
ACE(DD)	1,917	1,004	0,056	6,800	0,95-48,69
Константа	-2,140	0,748	0,004	0,118	

Таблиця 7

Прогностична модель ризику розвитку прееклампсії легкого ступеня важкості залежно від поліморфізму гена PON

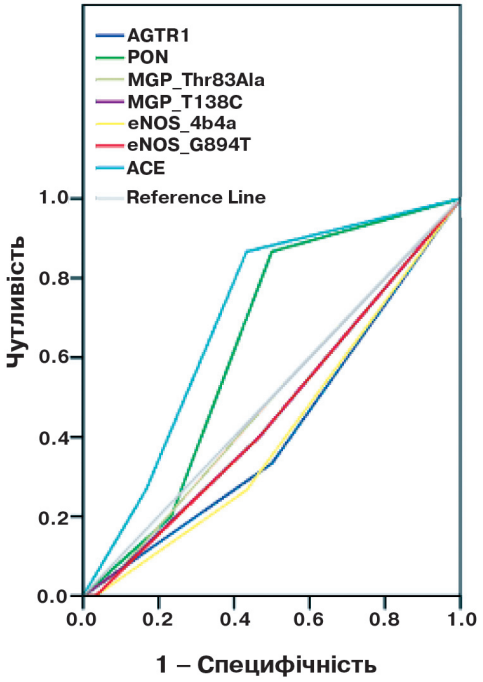
Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Достовірність відмінностей	ВШ	95% ДІ
PON			0,036		
PON(CT)	2,238	0,890	0,012	9,375	1,64-53,62
PON(TT)	1,168	1,021	0,253	3,214	0,43-23,79
Константа	-2,015	0,753	0,007	0,133	

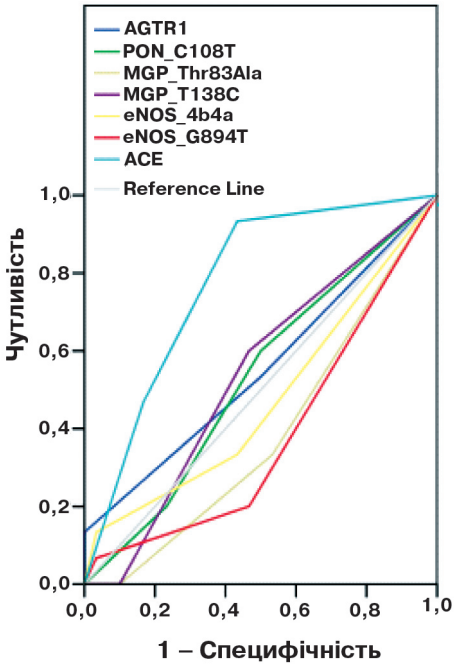
типу – 138TC за геном *MGP* у підгрупі 1 порівняно з поширенням цього генотипу в інших групах, у зв'язку з чим можна передбачити, що зі збільшенням вибірки пацієнтів його вплив на перебіг прееклампсії може бути доведеним.

Отже, поліморфний варіант гена *ACE* визначав важкість перебігу прееклампсії у вагітних з ЦД1, незважаючи на застосовану відповідно до стандартних клінічних протоколів терапію. При аналізі усіх можливих комбінацій генотипів нами було встановлено, що поширеність комбінації II/CC за генами *ACE* (I/D) та *PON* (C108T) достовірно переважала у групі порівняння (χ^2=4,68, p=0,031, OR=0,09 95% CI (0,01–0,80) на відміну від підгрупи 2. Це може свідчити про можливий захисний вплив даної комбінації генотипів на ризик розвитку прееклампсії. Частота виявлення комбінації генотипів ID/CT за цими самими генами виявилася достовірно вищою в підгрупі 1 на відміну від групи порівняння (χ^2=3,91; p=0,048; ВШ=6,00; 95%CI (1,24–29,07). Отже, наведена комбінація генотипів може сприяти розвитку прееклампсії легкого ступеня.

Досвід вивчення саме цієї комбінації генів відсутній; тим не менш, існують дослідження, які проводили серед пацієнток різного етнічного походження без передіснуючого ЦД1, та в яких було підтверджено роль інших міжгенних взаємодій за участю гена *ACE* у визначенні ступеня важкості прееклампсії. Наприклад, Г.С. Дьомін та співавтори [2] встановили, що поєднання генотипів ACE D/- + NOS3 4a/- супроводжувалось виникненням легких форм прееклампсії в популяції жінок російського походження, а поєднання ACE D/- + PAI1 4G/- – із розвитком важких форм прееклампсії у вагітних грецького походження.

Для всіх поліморфних варіантів генів, що вивчались в нашому дослідженні, були побудовані ROC-криві та оцінено показник площі під кривими (AUC); також встановлено чутливість та специфічність генетичного тестування (мал. 2). Як видно з мал. 2, значущий вплив на ризик розвитку прееклампсії легкого ступеня мали поліморфізм генів *ACE* та *PON1,* площа під кривими складала 0,702 та 0,632, чутливість перевищувала 80%, а специфічність була на рівні 70% та 60%, відповідно (див. мал. 2, зліва). На ризик розвитку прееклампсії з середньоважким перебігом впливав ген ACE, площа під кривою склала 0,773, чутливість – 85%, а специфічність – 73% (див. мал. 2, справа).





Мал. 2. ROC-криві з оцінкою впливу відповідних поліморфних варіантів генів на ступінь важкості прееклампсії у вагітних з ЦД 1

Таблиця 8

Прогностична модель ризику розвитку прееклампсії легкого ступеня важкості залежно від поєднаного впливу поліморфізму гена PON1 та наявної діабетичної нефропатії

Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Достовірність відмінностей	ВШ	95% ДІ
C108T/діабетична нефропатія			0,025		
108CT/діабетична нефропатія	2,234	0,827	0,007	9,333	1,84-47,28
108TT/діабетична нефропатія	0,981	1,021	0,337	2,667	0,36-19,71
Константа	-1,386	0,456	0,002	0,250	

Таблиця 9

Прогностична модель ризику розвитку прееклампсії легкого ступеня важкості залежно від поєднаного впливу поліморфізму гена PON1 та стажу захворювання ЦД1

Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Достовірність відмінностей	СШ	95%ДІ
PON1/стаж			0,023		
PON1(108CT)/стаж	0,182	0,069	0,009	1,199	1,047
PON1(108TT)/стаж	0,004	0,074	0,961	1,004	0,868
Константа	-1,512	0,531	0,004	0,221	

Таблиця 10

Прогностична модель ризику розвитку прееклампсії легкого ступеня важкості залежно від поєднаного впливу поліморфізму гена PON та ІМТ у вагітних з ЦД1

Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Достовірність відмінностей	СШ	95%ДІ
PON1/ ІМТ			0,026		
PON1(108CT)/ІМТ	0,104	0,040	0,009	1,110	1,03-1,20
PON1(108TT)/ ІМТ	0,048	0,047	0,305	1,049	0,96-1,15
Константа	-2,116	0,851	0,013	0,120	

Методом бінарної логістичної регресії нами було проаналізовано понад 30 статистичних моделей, у яких розглядали різні комбінації поліморфних варіантів досліджених генів для прогнозування важкості перебігу прееклампсії у вагітних з ЦД1.

Легкий перебіг прееклампсії у вагітних з ЦД1 був асоційованим з генотипом *ID* за геном *ACE* (табл. 6) та генотипом *108CT* за геном *PON1* (табл. 7). Передбачувана цінність отриманих прогностичних моделей складала 68,9% та 71,1% відповідно.

При сукупному аналізі значущих генетичних маркерів розвитку прееклампсії легкого ступеня у вагітних з ЦД1 з іншими клінічними показниками було встановлено сукупний достовірний вплив (табл. 8) поєднання діабетичної нефропатії та носійства гетерозиготного варіанта гена *PON1*. Прогностична цінність даної математичної моделі дещо зросла порівняно з попередніми (див. табл. 6 та табл. 7) та склала до 75,6%. Якщо аналізувати показник ВШсів у цих математичних моделях, то він залишився таким самим.

У табл. 9 та 10 наведено математичні моделі із більшою прогностичною цінністю, з яких видно, що значущий вплив на ризик розвитку прееклампсії легкого ступеня мали поєднання носійства гетерозиготного варіанта гена *PON1* та стаж захворювання ЦД1 (прогностична цінність 79,1%), а також наведений варіант гена у поєднанні з ІМТ (прогностична цінність 76,3%).

Оптимальний поріг відсікання для числових значень наведених в табл.. 9 та 10 показників склав: 8,5 року для стажу захворювання та 23,8 кг/м^2 для ІМТ. Тобто, у вагітних з ЦД1, що мали менший стаж захворювання та ІМТ, порівняно з представленими, частіше виникала прееклампсія легкого ступеня за наявності гетерозиготного варіанта гена *PON1*.

Ризик розвитку середньоважкої прееклампсії у вагітних з ЦД1 також залежав від носійства генотипу 108CT за геном *PON1*, але при розрахунку порогу відсікання нами було з'ясовано, що даний ризик був модифікований впливом інших, клініко-лабораторних показників (ІМТ, стаж захворювання). За наявності наведеного гетерозиготного генотипу середньоважка прееклампсія виникала при стажі захворювання на ЦД1 понад 13,5 року та ІМТ вагітної понад 25,17 кг/м^2.

Установлені закономірності свідчать про те, що ступінь важкості перебігу прееклампсії у вагітних з ЦД1 зумовлений комбінованим впливом кількох прогностичних чинників. Зважаючи на те, що визначення поліморфізму гена *PON1* само по собі мало невисоку специфічність (див. мал. 2, зліва), сукупний аналіз цього показника з клінічними особливостями пацієнток (а саме стажем захворювання, ІМТ та наявною у І триместрі діабетичною нефропатією) сприяє новим діагностичним можливостям у прогнозуванні перебігу прееклампсії у вагітних з ЦД1.

ВИСНОВКИ

1. Значущими прогностичними маркерами важчого перебігу прееклампсії у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) були наявні на початку вагітності діабетичні ускладнення, а також їхнє поєднання. Зокрема, передіснуючі нефропатія, ангіопатія нижніх кінцівок та ретинопатія, а також їхнє комбінації (нефропатія та ретинопатія, нефропатія та ангіопатія нижніх кінцівок) значно підвищували ризик виникнення середньоважких форм прееклампсії. Серед наведених діабетичних ускладнень найбільш тісний взаємозв'язок із розвитком середньоважких форм прееклампсії було встановлено саме для діабетичної нефропатії (адже статистична модель, до якої була залучена діабетична нефропатія, характеризувалася найкращою прогностичною цінністю).

2. За відсутності судинних ускладнень прогностичним чинником розвитку прееклампсії легкого ступеня може бути індекс маси тіла (ІМТ) <23,7 кг/м^2.

3. При вивченні поліморфних варіантів за інсерційно-делеційним поліморфізмом гена *ACE* було виявлено кореляцію між присутністю D-алелів в генотипі вагітної та ступенем важкості прееклампсії. Установлена кореляція мала чіткий алель-дозозалежний характер: зокрема, ID-генотип за цим геном підвищував ризик розвитку прееклампсії легкого ступеня, а DD-генотип асоціювався із виникненням прееклампсії середньоважкого ступеня.

4. Значущий вплив на ризик розвитку прееклампсії легкого ступеня мав гетерозиготний варіант (108CT) гена *PON1* та його поєднання із діабетичною нефропатією або стажем захворювання (<8,5 року) чи показником ІМТ (<23,8 кг/м^2). За наявності того самого генотипу середньоважка прееклампсія виникала при стажі захворювання на ЦД1>13,5 року та ІМТ вагітної >25,17 кг/м^2. Отже, показники стажу захворювання та ІМТ мали модифікувальний ефект: із зростанням їх значень підвищувався ризик розвитку прееклампсії середньоважкого ступеня.

5. Комбінації досліджуваних нами генів також дозволяли прогнозувати ймовірний перебіг прееклампсії: поєднання генотипів II/CC за генами *ACE* (I/D) та *PON1* (C108T) мало захисний вплив на розвиток прееклампсії, у той час як комбінація ID/CT асоціювалась із виникненням прееклампсії легкого ступеня.

6. Зазначені вище поліморфні варіанти генів *ACE* та *PON1* можуть бути рекомендовані до вивчення у пацієнток з ЦД1 на початку вагітності, що в поєднанні з клінічними факторами дозволить заздалегідь спрогнозувати ризик розвитку прееклампсії та ступінь її важкості, застосувати відповідні профілактичні заходи та більш ретельний моніторинг та, як наслідок, сприятиме покращанню материнських та перинатальних наслідків вагітності у відповідній популяції вагітних.

Новые подходы к прогнозированию тяжести течения преэклампсии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа: изучение возможности применения генетических маркеров

Т.В. Авраменко, А.В. Грибанов, З.И. Россоха

В общей сложности под наблюдением находились 60 пациенток с сахарным диабетом 1-го типа (СД1): у 30 из них (основная группа) беременность осложнилась преэклампсией легкой (n=15), средней (n=11) или тяжелой степени (n=4); а у остальных 30 пациенток – протекала без нее (группа сравнения). Помимо стандартного общеклинического обследования, каждая из пациенток подвергалась молекулярно-генетическому исследованию с изучением следующих полиморфных вариантов генов: A1166C-AT2R1; C108T-PON1; Thr83Ala- и T138C-MGP; 4b/4a- и G894T-eNOS; а также I/D-ACE. В результате проведения настоящего исследования на основе изучения клинических показателей и полиморфных вариантов генов были разработаны дифференцированные модели раннего прогнозирования тяжести течения преэклампсии у беременных с СД1. Наиболее весомыми прогностическими факторами развития среднетяжелых форм преэклампсии являются следующие: наличие диабетических осложнений (нефропатии и ангиопатии нижних конечностей), а также их комбинаций (нефропатия + ретинопатия; нефропатия + ангиопатия нижних конечностей) на момент наступления беременности; при отсутствии сосудистых осложнений – ИМТ <23,7 кг/м^2; носительство DD-генотипа по I/D полиморфизму гена ACE. У носителей гетерозиготного варианта (108CT) гена PON1 клинические параметры оказывают модифицирующее действие: при сочетании данного генотипа с диабетической нефропатией, или стажем СД1 < 8,5 года, или показателем ИМТ <23,8 кг/м^2 развивается преэклампсия легкой степени; в присутствии того же генотипа среднетяжелые формы преэклампсии возникали при стаже СД1 > 13,5 года или ИМТ >25,17 кг/м^2. Сочетание генотипов II/CC по генам ACE (I/D) и PON1 (C108T) оказывает защитный эффект в отношении развития преэклампсии, в то время как комбинация ID/CT ассоциируются с развитием преэклампсии легкой степени. Выявленные нами генетические маркеры позволяют еще на прегравидарном этапе прогнозировать тяжесть течения преэклампсии у пациенток с СД1. Выделение когорты беременных высокого риска по развитию среднетяжелых форм преэклампсии позволит применить у них соответствующие лечебно-профилактические мероприятия и более тщательный мониторинг, что в конечном итоге будет способствовать улучшению исходов беременности.

Ключевые слова: *беременность; сахарный диабет 1-го типа; преэклампсия; прогнозирование; генетические факторы; полиморфизм генов.*

New approaches to early prediction of preeclampsia severity in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: evaluation of the possibility of genetic markers' use

T.V. Avramenko, A.V. Hrybanov, Z.I. Rossokha

Overall 60 female patients with type 1 diabetes were investigated: pregnancy complicated with mild (n=15), moderate (n=11) and severe (n=4) superimposed preeclampsia was reported in 30 subjects (main study group); no complications were detected among the rest 30 patients (control group). Besides standard clinical investigation, each patient underwent molecular genetic testing with detection of the following polymorphic variants of genes: A1166C-AT2R1; C108T-PON1; Thr83Ala- and T138C-MGP; 4b/4a- and G894T-eNOS; as well as I/D-ACE. On completion of our study we established differential prognostic models for prediction of preeclampsia severity in women with pre-existing type 1 diabetes mellitus based on clinical parameters, as well as data about the prevalence of polymorphic variants of genes. The following risk factors were found to be the main contributors to moderate/severe preeclampsia development: presence of vascular complications (diabetic nephropathy and angiopathy of lower extremities), as well as their combinations (nephropathy + retinopathy; nephropathy + angiopathy of lower extremities) at the time of conception; in the presence of diabetic complications – BMI value <23,7 kg/m^2; and ACE DD-genotype. In heterozygous carriers of PON1 108CT genotype clinical parameters provide modifying effect: when this genotype is combined with diabetic nephropathy, or duration of diabetes less than 8,5 years, or BMI value less than 23,8 kg/m^2 mild preeclampsia develops; in the presence of the same genotype moderate/severe preeclampsia develops when duration of diabetes is over 13,5 years and the value of BMI is over 25,17 kg/m^2. Combination of ACE_II/PON1_CC genotypes provides protective effect on preeclampsia development, while ACE_ID/PON1_CT combination is associated with development of mild preeclampsia. Genetic markers defined in our study were found to be helpful in prediction of preeclampsia severity in type 1 diabetic pregnant women. Identification of women at high risk for severe preeclampsia development will let us to implement corresponding preventive measures and to provide closer monitoring, resulting in better pregnancy outcomes.

Key words: *pregnancy, type 1 diabetes mellitus, preeclampsia; prediction, genetic markers, gene polymorphism.*

Сведения об авторах

Авраменко Татьяна Васильевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМНУ», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; (044)483-80-67, факс: (044) 483-80-26. E-mail: ipag.pology@gmail.com, prof.avramenkotatyana@gmail.com

Грибанов Андрей Владимирович – Городской родильный дом № 2, 54034, г. Николаев, ул. Строителей, 2; тел.: (093) 924-15-69. E-mail: gribanov.andrey@list.ru

Россоха Зоя Ивановна – ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике Министерства здравоохранения Украины», 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 205-48-13, факс: (044) 2054912. E-mail: reference-centre@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акулова Л.Ю. Исследование роли полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании уровня артериального давления и эхокрадиографических показателей у женщин при беременности: Дисс. ... д-ра мед. наук: спец. 03.02.07 «Генетика» / Л.Ю. Акулова. – Белгород, 2011. – 140 с.
2. Демин Г.С. Анализ ассоциации полиморфизма генов «сосудистой системы» и «эндотелиальной дисфункции с развитием преэклампсии»: Дисс. ... канд. биол. наук: спец. 03.00.03 «Молекулярная биология» / Г.С. Демина. – Санкт-Петербург, 2008. – 202 с.
3. Зябліцев С.В. Дослідження ролі поліморфізму гена ангіотензинконвертуючого фермента в формуванні артеріальної гіпертензії при прееклампсії / С.В. Зябліцев, Т.В. Джоджуа, М.С. Кишеня [та ін.] // Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей. – 2013. – Вип. 17, Том 2. – С. 21–26.
4. Мальцева Л.И. Генетические аспекты гестоза / Л.И. Мальцева, Т.В. Павлова [та ін.] // Практическая медицина. – 2011. – № 6, Том 54. – С. 7–11.
5. Нелаева А.А. Роль провоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании микро- и макроангиопатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А.А. Нелаева, Ю.В. Хасанова, Е. Хоботова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Том 19, № 3. – С. 9–13.
6. Радьков О.В. Факторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при гестозе в зависимости от полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента / О.В. Радьков, М.Н. Калинкин, Заварин В.В. // Фундаментальная медицина. – 2010. – № 9. – С. 105–111.
7. Радьков О.В. Ассоциация инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE с факторами циркулирующего отдела ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и функцией эндотелия микрососудов кожи при формировании гестоза / О.В. Радьков, М.Н. Калинкин, В.В. Заварин // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 4. – С. 32–36.
8. Aggarwal P.K. Endothelial nitric oxide synthase, angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms in hypertensive disorders of pregnancy / P.K. Aggarwal, V. Jain, V. Jha //Hypertens Res. – 2010. – Vol. 33, Issue 5. – P. 473–477.
9. Aggarwal S. Preeclampsia in North Indian women: the contribution of genetic polymorphism / S. Aggarwal, N. Dimri, I. Tandon [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2011. – Vol. 37, Issue 10. – P. 1335–1341.
10. Alsokary H. Study of angiotensin-converting enzyme and genotype among Egyptian preeclampsia patients / H. Alsokary, M. Kamel, S. Sadek [et al.] // American Journal of Molecular Biology. – 2014. – Vol. 4. – P. 26–36.
11. Arrigo F.G. Independent determinants of maternal and fetal outcomes in a sample of pregnant outpatients with normal blood pressure, chronic hypertension, gestational hypertension, and preeclampsia // The Journal of Clinical Hypertension. – 2015. – Vol. 17, No. 10. – P. 777–782.
12. Backes C.H. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes / C.H. Backes, K. Markham, P. Moorehead [et al.] // J Pregnancy. – 2011. – Vol. 2011. doi: 10.1155/2011/214365.
13. Bramham K. Pregnancy in diabetes and kidney disease / K. Bramham, D. Rajasingham // Journal of Renal Care. – 2012. – Vol. 38 (Suppl. 1). – P. 78–89.
14. Bose C. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation / C. Bose, L.J. Van Marter, M. Laughon [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124, Issue 3. – P. e450–e458.
15. El Bassuoni M.A. The association of angiotensin-1 converting enzyme (ACE) serum level and (I/D) polymorphism in Egyptian preeclamptic women / M.A. El Bassuoni, H. Younes, R.M. Talaat [et al.] //Egyptian Journal of Medical Microbiology. – 2009. – Vol. 18, Issue 4. – P. 89–96.
16. Elvedi-Gašparovic V. What affects the outcome of severe preeclampsia? / V. Elvepi-Gaљparoviж, P. Beljan, S. Gveriж Ahmetaљeviж [et al.] // Signa Vitae. – 2015. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. 6–12.
17. Gaugler-Senden I.P.M. Severe early-onset preeclampsia: short- and long-term clinical psychosocial and biochemical aspects: PhD Thesis / I.P.M. Gaugler-Senden. – Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 2011. – 147 p.
18. Gürdöl F. The association between preeclampsia and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism / Gürdöl F., Isbilen E., Yilmaz H. [et al.] // Clin Chim Acta. – 2004. – Vol. 341, Issue 1–2. – P. 127–131.
19. Häupl T. Angiotensin converting enzyme intron 16 insertion/deletion genotype is associated with plasma C-reactive protein concentration in uteroplacental dysfunction / T. Häupl, M. Zimmerman, U. Kalus [et al.] // Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2015. – Vol. 16, No. 2. – P. 422–427.
20. Li H. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (ACE I/D) and angiotensin II type 1 receptor (AT1R) gene polymorphism and its association with preeclampsia in Chinese women / H. Li, Y. Ma, Q. Fu [et al.] // Hypertens Pregnancy. – 2007. – Vol. 26, Issue 3. – P. 293–301.
21. Mandó C. Angiotensin-converting enzyme and adducing-1 polymorphisms in women with preeclampsia and gestational hypertension / C. Mandó, P. Antonazzo, S. Tabano // Reprod Sci. – 2009. – Vol. 16, Issue 9. – P. 819–826.
22. Mathiesen E.R. Obstetric nephrology: pregnancy in women with diabetic nephropathy – the role of antihypertensive treatment / E.R. Mathiesen, L. Ringholm, B. Feldt-Rasmussen [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2012. – Vol. 7, No. 12. – P. 2081–2088.
23. Rahimi Z. Preeclampsia and angiotensin converting enzyme (ACE) I/D and angiotensin II type-1 receptor (AT1R) A1166C polymorphisms: association with ACE I/D polymorphisms / Z. Rahimi, Z. Rahimi, H. Mozafari [et al.] // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2013. – Vol. 14, Issue 2. – P. 174–180.
24. Young B.C. Pathogenesis of preeclampsia / B.C. Young, R.J. Levine, Karumanchi S.A. // Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. – 2010. – Vol. 5. – P. 173–192.

Статья поступила в редакцию 21.12.2015