



## ГЕНЕТИКА

УДК 575.17

### ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА -1306С/Т ММР-2 С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

**В.С. ОВЧАРОВА***Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет**e-mail: nicka.ovcharova@yandex.ru*

Проблема преэклампсии продолжает оставаться наиболее актуальной для современного акушерства. В работе изучена связь полиморфизма -1306С/Т ММР-2 с уровнем артериального давления у беременных. Установлен более высокий уровень систолического артериального давления у женщин в конце беременности с генотипом -1306СС ММР-2 по сравнению с индивидуумами с генотипом -1306СТ ММР-2 ( $p < 0,05$ ).

Ключевые слова: преэклампсия, гипертензия, матриксная металлопротеиназа, локус

Преэклампсия – это полисистемный синдром, который обычно проявляется повышением АД и протеинурией [3]. Этиология ПЭ окончательно не изучена. Для объяснения причин развития данного осложнения было предложено большое количество теорий, зачастую противоречивых. Вместе с тем, все эти теории объединяет главное – возникновение системных гемодинамических изменений на фоне структурных повреждений эндотелия и, как следствие, нарушение кровообращения жизненно важных органов и фетоплацентарного комплекса [5, 6, 7].

Одно из наиболее ранних отклонений, обнаруживаемых у женщин, у которых позже развивается преэклампсия, – отсутствие внедрения ресничек трофобласта в спиральные артерии матки. Этот дефект плацентации приводит к нарушению кардиоваскулярной адаптации (повышенный объем плазмы и сниженное системное сосудистое сопротивление), характерной для нормальной беременности [1]. При преэклампсии снижается как сердечный выброс, так и объем плазмы, в то время как системное сосудистое сопротивление возрастает [2]. Эти изменения обуславливают снижение перфузии плаценты, почек, печени и мозга. Эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся спазмом сосудов, изменением сосудистой проницаемости и активизацией коагуляционной системы, может служить объяснением многих клинических проявлений у женщин с преэклампсией.

Установлено, что в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса при имплантации ведущую роль играет матриксная металлопротеиназа-2 (ММР-2). Адекватные уровни экспрессии ММР-2 в эндометрии необходимы для успешной имплантации и дальнейшего положительного развития беременности [8, 9]. Повышение активности и содержания ММР-2 препятствует нормальному процессу инвазии бластоцисты [10]. В результате нарушения этого процесса и запускается патогенетический механизм, приводящий в конечном счете к развитию преэклампсии. Показано, что повышение уровня ММР-2 играет важную роль в изменении сосудов при гипертензии. Уровень ММР-2 значительно выше в сыворотке женщин с ПЭ по сравнению с не беременными и при физиологически протекающей беременности [11, 12]. Изучение изменения концентрации ММР-2 может служить теоретической основой для разработки новых методов диагностики и прогнозирования в акушерстве, улучшая перинатальные исходы и снижая частоту развития осложнений беременности у женщин.

Целью нашего исследования явилось изучение связи полиморфизма -1306С/Т ММР-2 с развитием артериальной гипертензии у женщин с преэклампсией.

В соответствии с поставленными целями и задачами исследования проведен анализ результатов обследования 1050 женщин: 470 беременных с преэклампсией и 580 женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа) по локусу -1306С/Т ММР-2. В исследуемые выборки



включались индивидуумы русской национальности, являющиеся уроженками Центрального Черноземья и не имеющие родства между собой. Клиническое и клинико-лабораторное обследование беременных проводилось на сроке родоразрешения (37-40 недель) на базе Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа.

Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено методом фенольно-хлороформной экстракции. Исследование полиморфизма проводили с помощью методов полимеразной цепной реакции с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров с последующим анализом полиморфизма гена -1306С/Т ММР-2 TaqMan зондов с помощью real-time ПЦР.

Формирование базы данных и статистические расчеты осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 6.0».

Сравнение исследуемых групп по показателям артериального давления проводили с помощью непараметрического метода – критерия Манна-Уитни (табл. 1), для их описания применяли медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25-Q75). Установлено, что у женщин с ПЭ отмечаются более высокие значения медианы систолического и диастолического давления чем у женщин в контрольной группе (p<0,05).

Таблица 1

**Статистические показатели уровня систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления в группе женщин с ПЭ и контрольной группе (Me, Q25-Q75)**

Показатели	Женщины с ПЭ	Беременные без ПЭ (n=580)	p
САД в конце беременности, мм.рт.ст.	140,0 (130,0-150,0)	115,0 (110,0-120,0)	0,00
ДАД в конце беременности, мм.рт.ст.	90,0 (80,0-100,0)	70,0 (70,0-80,0)	0,00

При сравнении индивидуумов с разными генотипами по локусу -1306С/Т ММР-2 по показателям артериального давления, выявлены статистически достоверные различия между женщинами с генотипами -1306СС ММР-2 и -1306СТ ММР – 2 в контрольной группе (p<0,05): у беременных с генотипом -1306СС ММР-2 отмечаются более высокие значения медианы систолического давления в конце беременности, по сравнению с женщинами, имеющими генотип – 1306СТ ММР-2. При сравнении женщин с ПЭ с генотипами – 1306СС, – 1306СТ и – 1306ТТ ММР-2 по показателям САД и ДАД между собой, а также в объединенной группе статистически достоверных результатов выявлено не было (p>0,05).

Таблица 2

**Ассоциации генетического полиморфизма – 1306С/Т ММР-2 с уровнем артериального давления у беременных с ПЭ и контрольной группы (Me, Q25-Q75)**

Показатели	Генотипы			p		
	Женщины с ПЭ			1-2	1-3	2-3
	СС (n=257) 1	СТ (n=143) 2	ТТ (n=30) 3			
1	2	3	4	5	6	7
САД в конце беременности, мм.рт.ст.	140,0 (130,0-140,0)	140,0 (130,0-150,0)	142,5 (140,0-150,0)	0,8	0,2	0,2
ДАД в конце беременности, мм.рт.ст.	90,0 (80,0-100,0)	90,0 (80,0-100,0)	90,0 (90,0-100,0)	0,9	0,3	0,3
Показатели	Генотипы			p		
	Контрольная группа (без ПЭ)			1-2	1-3	2-3
	СС (n=349) 1	СТ (n=182) 2	ТТ (n=32) 3			
САД в конце беременности, мм.рт.ст.	115,0 (110,0-120,0)	110,0 (110,0-120,0)	115,0 (110,0-120,0)	0,02	0,9	0,3
ДАД в конце беременности, мм.рт.ст.	70,0 (70,0-80,0)	70,0 (70,0-80,0)	72,5 (70,0-80,0)	0,1	0,7	0,2
Показатели	Генотипы			p		
	Женщины с ПЭ и контрольная группа			1-2	1-3	2-3
	СС (n=606) 1	СТ (n=325) 2	ТТ (n=62) 3			



Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
САД в конце беременности, мм.рт.ст.	120,0 (110,0-140,0)	120,0 (110,0-140,0)	130,0 (115,0-145,0)	0,3	0,2	0,1
ДАД в конце беременности, мм.рт.ст.	80,0 (70,0-90,0)	80,0 (70,0-90,0)	80,0 (70,0-90,0)	0,4	0,2	0,1

Литературные данные по этому вопросу малочисленны. Группой исследователей Ana С.Т. Palei et.al. [2003] при изучении роли генетических вариантов матриксной металлопротеиназы-2 в развитии гипертензии у женщин с ПЭ в шведской популяции не выявлено статистически достоверных результатов ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, по результатам нашего исследования можно сделать вывод о том, что полиморфизм – 1306С/Т ММР – 2 ассоциирован с уровнем систолического артериального давления у женщин с физиологическим течением беременности. Зарегистрированы более высокие значения медианы систолического артериального давления у женщин с генотипом – 1306СС ММР – 2 по сравнению с женщинами с генотипом – 1306СТ ММР-2 ( $p > 0,05$ ).

*Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства образования и науки РФ «Изучение генетических факторов риска развития мультифакториальных заболеваний человека» (№ 511/2014).*

### Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных. Клинические рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Москва, 2010.
2. Сокольникова И. В. Параметры внутрисердечной и центральной гемодинамики в первом, втором, третьем триместрах физиологической беременности / И. В. Сокольникова, В. П. Хохлов // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 19-21.
3. Reshetnikov E.A., The insertion-deletion polymorphism of the women at the end of pregnancy gene is associated with increased blood pressure in ACE / E.A. Reshetnikov, L.Y. Akulova, I.S. Dobrodomova, V.Y. Dvornyk, A.V. Polonikov, M. I. Churnosov // Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System published online N 22.
4. Palei С.Т. Ana, Association between matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphisms and MMP-2 levels in hypertensive disorders of pregnancy / Valeria C. Sandrim, Lorena M. Amaral, Jackeline S.R. Machado, Ricardo C. Cavalli, Geraldo Duarte, Jose E. Tanus-Santos // Experimental and molecular pathology. – 2012. – N92. – P.217–221.
5. Оценка степени тяжести гестоза / И.С. Сидорова и др. // Акушерство и гинекология. – 2008. – №4. – С.6-11.
6. Прогностическая значимость молекул адгезии клеток сосудов в оценке степени тяжести гестоза / Шеманаева Т.В. и др. // Акушерство и гинекология. – 2008. – №2. – С.16-19.
7. Aggarwal P.K. Low urinary placental growth factor is a marker of preeclampsia / P.K. Aggarwal, V. Jain, V. Sakhuja // J. Kidney Int. – 2006. – Vol.69. – №3. – P.621-624.
8. Xue, M. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C: relevance to inflammation in rheumatoid arthritis / M. Xue, L. March, P. N. Sambrook [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56, № 9. – P. 2864-2874
9. Inagaki, N. Analysis of intra-uterine cytokine concentration and matrix-metalloproteinase activity in women with recurrent failed embryo transfer / N. Inagaki, C. Stern, J. McBain [et al.] // Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 608-615.
10. Jabrullah, A. H. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 as potential biomarkers for gestational hypertension / A. H. Jabrullah, M. Norhafizah, O. Malina [et al.] // Singapore Med. J. – 2012. – Vol. 53, №10. – P. 681-683.
11. Merchant, S. J. The role of matrix metalloproteinases in vascular function: implications for normal pregnancy and pre-eclampsia / S. J. Merchant, S. T. Davidge // BJOG. – 2004. – Vol. 111, № 9. – P. 931-939
12. Montagnana M. Evaluation of metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors in physiologic and pre-eclamptic pregnancy / M. Montagnana, G. Lippi, A. Albiero [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 88-92.



---

## **STUDY OF THE RELATION POLYMORPHISM-1306C/ T MMP-2 TO THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSION OF WOMEN WITH PREECLAMPSIA**

**V.S. OVCHAROVA**

*Belgorod National  
Research University*

*e-mail:  
nicka.ovcharova@yandex.ru*

The preeclampsia problem go on the most topical to modern obstetrics. In this paper we study the relation between polymorphism-1306C / T MMP-2 with blood pressure of pregnant women. Higher systolic blood pressure of women in late pregnancy with genotype-1306CC MMP-2 compared with individuals with the genotype-1306CT MMP-2 ( $p < 0.05$ ) was set.

Key words: preeclampsia, hypertension, matrix metalloproteinase, locus