

УДК 618.3-008.6:616.12-008.331/.351-07

ФАКТОРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГЕСТОЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Радьков О.В., Калинин М.Н., Заварин В.В.

*ГОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия», г. Тверь,
unag@mail.ru*

Исследована активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), ренина и концентрация альдостерона в плазме крови у больных гестозом в зависимости от полиморфизма гена АПФ. Установлено, что при гестозе у носителей DD генотипа изучаемого полиморфизма отмечается наибольшая активность АПФ и наименьшая ренина. Концентрация альдостерона не зависит от полиморфизма гена АПФ, но при гестозе достоверно снижается.

Ключевые слова: гестоз, ренин, ангиотензин-превращающий фермент, альдостерон, полиморфизм генов.

Возникновение гестоза оказывает крайне неблагоприятное влияние на здоровье матери, плода и новорожденного, однако патогенез этого осложнения беременности изучен недостаточно. Гемодинамическая адаптация к нормальной беременности тесно связана с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). При физиологической беременности активность и концентрация прессорных факторов РААС, таких, как ренин и ангиотензин II, увеличивается, однако они уравновешены депрессорным отделом РААС, представленным ангиотензином (1-7) [4, 5]. Вместе с тем нормальной гестации сопутствует снижение тканевой чувствительности к прессорным влияниям компонентов РААС, тогда как нарушение рецепции ангиотензина II — важное звено

в формировании гестоза [2, 7]. Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) — ключевой фермент РААС, он генерирует ангиотензин II и инактивирует ангиотензин (1-7). Установлен инсерционно-делеционный полиморфизм гена АПФ, связанный с различной активностью этого фермента [1, 3, 8]. Однако в этой связи остается неясным, влияет ли этот полиморфизм на активность комплекса факторов РААС при гестозе.

Цель исследования

Исследовать активность факторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при гестозе в зависимости от полиморфизма гена АПФ.

Материалы и методы

Обследовано 98 беременных, из которых 64 больных гестозом: 41 женщина с

ранним началом этого осложнения беременности (до 34-ой недели) и 23 пациентки с поздним (после 34-й недели). Контрольная группа — 34 здоровых беременных. Критериями исключения были возраст моложе 20 лет, многоплодная беременность, хроническая и симптоматическая артериальная гипертензия, сахарный диабет, отказ от проводимого исследования.

Для типирования I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE) выделение тотальной геномной ДНК пациенток из 100 мкл цельной венозной крови, стабилизированной ЭДТА, проводили сорбентным методом с использованием набора «Diatom DNA Prep 100» (ООО Лаборатория «Изоген», РФ). I/D полиморфизм Alu-повтора в 16 интроне (rs4340) гена ACE типировали методом анализа полиморфизма длин амплификационных фрагментов с помощью набора реагентов «АмплиКит-АСЕ» (ООО «АмплиКит», Санкт-Петербург, РФ) с детекци-

ей в агарозном геле. Активность ренина (ренин+ангиотензин I) и АПФ в плазме крови, а также концентрацию альдостерона определяли иммуноферментным методом.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., США). Распределение генотипов проверяли на соответствие закону Харди-Вайнберга. Частота генотипов и аллелей оценена критерием χ^2 . Для оценки статистической значимости различий применен дисперсионный анализ с последующим проведением множественных сравнений. Различия значимы при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Срок беременности к моменту родов у больных был меньше, чем в контроле, что связано с необходимым досрочным родоразрешением у некоторых пациенток (табл. 1). Вместе с тем задержка внутриутробного развития плода в сочетании с недоношенностью обусловили низкую массу тела детей, родившихся от больных матерей.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп здоровых и больных гестозом ($M \pm m$)

Характеристики	Здоровые (n=34)	Больные (n=64)	p
Возраст, лет	26,7±4,2	29,3±6,7	0,3
ИМТ до беременности, кг/м ²	21,4±3,1	23,2±2,6	0,15
ИМТ перед родами, кг/м ²	28,2±4,8	30,9±6,3	0,2
Срок родоразрешения, недель	39,4±1,2	33,2±3,8	0,03
Вес новорожденного, граммов	3640±370	2120±460	0,002
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	106,23±4,05	131,43±3,86*	0,002
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	64,38±1,7	80,22±4,15*	0,004

* – различие по данному показателю между здоровыми и больными статистически значимо ($p < 0,05$); ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление

Индекс массы тела, как до беременности, так и перед родами, достоверно не различался между группами, несмотря на то, что избыточная масса тела относится к факторам риска гестационной гипертензии [6]. Видимо, это связано с тем, что большинство больных имели раннее начало гестоза, когда в патогенезе гипертензии преобладают плацентарные нарушения над метаболическими. С этим обстоятельством, по нашему мнению, связаны и значительные среднесуточные показатели АД, полученные при суточном мониторинге.

Распределение частот генотипов и аллелей у здоровых беременных и при гестозе для I/D полиморфизма гена ACE соответствовало закону Харди-Вайнберга. Частота генотипов и аллелей изучаемого полиморфизма в группах достоверно не различалась. Генотип DD отмечен у 8 (23,5 %) здоровых беременных и у 18 (28,1 %) больных гестозом, ID — 15 (44,1 %) и 32 (50,0 %), II — 11 (32,4 %) и 14 (21,9 %) соответственно. Аллель D — 31 (45,6 %) и 68 (53,1 %), I — 37 (54,4 %) и 60 (46,9 %) соответственно. Возможно, полученные нами результаты связаны с малочисленностью изучаемых подгрупп, тогда как более однозначные выводы можно сделать при статистически достаточном увеличении числа обследованных. В работах, проведенных в больших популяциях, установлена строгая зависимость между I/D полиморфизмом ACE и гестозом, так, носители DD генотипа этого

полиморфного маркера составляют группу риска по его возникновению [1, 3]. Однако Galão A.O. et al. [8] не находят различий по данному полиморфному маркеру у здоровых беременных и больных гестозом.

В подгруппах генотипов изучаемого полиморфного маркера исследована активность АПФ, ренина и концентрация альдостерона (табл. 2).

Активность АПФ у здоровых беременных в подгруппе носителей DD генотипа была выше при сравнении с гетерозиготным вариантом и II гомозиготами ($p < 0,05$).

Распределение активности АПФ в подгруппах генотипов I/D полиморфизма гена ACE у больных гестозом соответствовало группе контроля. Вместе с тем активность этого фермента статистически значимо превысила показатели, полученные у здоровых беременных, в группе гетерозигот и среди носителей DD генотипа ($p < 0,05$). Считается, что активность АПФ является лимитирующей для всей РААС, причем преимущественно в условиях формирования гестоза [1, 3]. В последнее время установлено, что нарушение функции РААС при гестозе связано с образованием аутоиммунных антител к рецепторам ангиотензина II, модулирующим активность последних при сравнении с нормальным лигандом [2]. Поэтому, видимо, при формировании гестоза абсолютное увеличение активности АПФ не всегда является определяющим, а дополняет аутоиммунный процесс.

Распределение активности ренина у здоровых беременных зависело от I/D полиморфного маркера гена ACE. Наименьшая активность этого фактора РААС отмечена у носителей DD генотипа, что было прямо

противоположно распределению активности АПФ ($p < 0,05$). Считается, что активность ренина в течение нормальной беременности прогрессивно увеличивается, обеспечивая гестационную адаптацию гемодинамики [4].

Таблица 2

Факторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в зависимости от I/D полиморфизма гена ACE у здоровых беременных и больных гестозом ($M \pm \sigma$)

Группа пациенток		Генотип		
		II	ID	DD
АПФ, ед/л	Здоровые (n=34)	22,6±4,1	31,2±3,5	46,1±8,3*
	Больные (n=64)	23,4±2,1	38,6±4,4#	57,2±7,4*#
Ренин, нг/мл/ч	Здоровые (n=34)	4,1±1,1	3,4±2,1	2,2±1,2*
	Больные (n=64)	2,1±1,7#	1,8±0,4#	1,3±0,8*#
Альдостерон, пг/мл	Здоровые (n=34)	442,8±56,8	483,7±45,8	394,1±64,3
	Больные (n=64)	292,4±34,2#	361,5±29,3#	355,4±32,1

* — различие по данному показателю между DD генотипом и другими статистически значимо ($p < 0,05$); # — различие по данному показателю между здоровыми и больными статистически значимо ($p < 0,05$)

Активность ренина достоверно была ниже при гестозе, причем наибольшее снижение активности этого фактора отмечено у носителей DD генотипа I/D полиморфизма гена ACE ($p < 0,05$). Несмотря на то, что при гестозе активность ренина плазмы снижается, в плацентарной ткани экспрессия его гена возрастает при сравнении со здоровыми беременными [5]. Увеличение активности плацентарного ренина при гестозе происходит сочетанно с другими компонентами тканевой РААС, причем при этом отмечается реципрокное торможение активности циркулирующей РААС [7]. Вместе с тем необходимо отметить, что установленная нами зависимость активности плазменного ренина, видимо, связана с уровнем ан-

гиотензина II в плазме крови, лимитированной активностью АПФ. Ангиотензин II является основным тормозящим фактором активности циркулирующей РААС при гестозе в ответ на активацию ее тканевого плацентарного отдела [1, 2].

Плазменная концентрация альдостерона снижена у носителей II генотипа, гетерозигот ($p < 0,05$) и DD гомозигот ($p = 0,08$) при гестозе по сравнению со здоровыми. Однако между подгруппами I/D полиморфизма гена ACE в обеих группах беременных достоверных различий не установлено. Концентрация альдостерона плазмы определяется преимущественно активностью альдостеронсинтазы и во многом зависит от чувствительности надпочечников к стимуляции ангиотензином II [4]. Несмотря на

относительное уменьшение концентрации альдостерона, тканевая чувствительность при гестозе к нему может возрастать, влияя на метаболизм натрия и его распределение в тканях [9]. Таким образом, активность факторов РААС дифференцированно зависит от I/D полиморфизма гена ACE.

Выводы

1. Наибольшая активность АПФ отмечается у носителей генотипа DD полиморфизма I/D гена ACE.

2. Активность АПФ при гестозе выше, чем у здоровых беременных, она зависит от генотипов полиморфного маркера I/D гена ACE, увеличиваясь от II гомозигот к DD гомозиготному варианту этого полиморфизма.

3. Активность ренина плазмы при гестозе снижается, причем наименьшая его активность обнаружена у носителей DD генотипа I/D полиморфного маркера гена ACE.

Плазменная концентрация альдостерона у больных гестозом уменьшается при сравнении со здоровыми беременными, однако она не зависит от I/D полиморфизма гена ACE.

Список литературы

1. Angiotensin-converting enzyme and adducin-1 polymorphisms in women with preeclampsia and gestational hypertension / C. Mandò, P. Antonazzo, Tabano S, et al. // *Reprod. Sci.* – 2009. – Vol. 16, №9. – P. 819-26.

2. Anton L., Brosnihan K.B. Systemic and uteroplacental renin-angiotensin system in normal

and pre-eclamptic pregnancies // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 2, №5. – P. 349–362.

3. Association of angiotensin-converting enzyme insertion-deletion polymorphism with preeclampsia / B. Misković, J. Sertić, A. Stavljenić-Rukavina et al. // *Coll. Antropol.* – 2008. – Vol. 32, №2. – P. 339-43.

4. Herse F. Dysregulation of the circulating and tissue-based renin-angiotensin system in preeclampsia / F. Herse, R. Dechend // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 604-611.

5. Irani R.A., Xia Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia // *Placenta.* – 2008. – Vol. 29, №9. – P. 763–771.

6. Prediction of maternal predisposition to preeclampsia / P. Emonts, S. Seaksan, L. Seidel et al. // *Hypertension in Pregnancy.* – 2008. – Vol. 27, №3. – P. 237-245.

7. Reduced plasma levels of angiotensin-(1-7) and renin activity in preeclamptic patients are associated with the angiotensin I-converting enzyme deletion/deletion genotype / E.P. Velloso, R. Vieira, A.C. Cabral et al. // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* – 2007. – Vol. 40. – P. 583-590.

8. The association between preeclampsia and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism / F. Gürdöl, E. Işbilen, H. Yilmaz et al. // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 341, №1-2. – P. 127-131.

9. The relationship between aldosterone to renin ratio and RI value of the uterine artery in the preeclamptic patient vs. normal pregnancy / E.H. Kim, J.H. Lim, Y.H. Kim et al. // *Yonsei. Med. J.* – 2008. – Vol. 49, №1. – P. 138-143.

**FACTORS OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON
SYSTEM IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA
DEPENDING ON ANGIOTENSIN-CONVERTING
ENZYME GENE POLYMORPHISM**

Radkov O.V., Kalinkin M.N., Zavarin V.V.

Tver State Medical Academy, Tver,

unag@mail.ru

Activity of angiotensin-converting enzyme (ACE), renin and serum aldosterone concentration in women with preeclampsia depending on ACE I/D polymorphism were studied. Preeclamptic patients with the DD genotype of ACE I/D polymorphism have the greatest serum ACE and lowest renin activity level. Serum aldosterone concentration does not depend on ACE I/D polymorphism, but it is significantly lower in preeclamptic pregnant women.

Keywords: preeclampsia, renin, angiotensin-converting enzyme, aldosterone, gene polymorphism.