

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

PHYSIOPATHOLOGY

УДК 616.12-008.33

doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-19

Этиопатогенетические компоненты микроциркуляторных расстройств как факторы риска развития преэклампсии

Т. И. Власова¹, Т. И. Шишканова²,
Е. В. Громова³, Е. А. Давыдова⁴, К. С. Мадонов⁵

^{1,2,3,4,5}Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия

¹v.t.i@bk.ru, ²shishkT@yandex.ru, ³gromova-bx@yandex.ru,

⁴lena-ivanova995@yandex.ru, ⁵mks-34@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Развитие перинатального акушерства связано с необходимостью детального изучения патофизиологических механизмов преэклампсии. *Материалы и методы.* На базе Мордовской республиканской центральной клинической больницы проведено проспективное когортное исследование 173 пациенток 18–45 лет с одноплодной беременностью на сроке гестации 22–41 неделя. Все пациентки были разделены на три группы: I группа ($n = 63$) – беременные с умеренной преэклампсией, II группа ($n = 58$) – пациентки с тяжелой преэклампсией, III группа (контроль) ($n = 52$) – беременные с физиологически протекающей беременностью. Проведено лабораторное исследование гемостаза, показателей микроциркуляции и тромбоэластографии. Оценка распространенности полиморфных вариантов генов проведена методом полимеразной цепной реакции. *Результаты.* Для течения преэклампсии зафиксировано увеличение протромбогенного потенциала крови в виде уменьшения количества тромбоцитов, протромбинового времени и антитромбина III на фоне повышения фибриногена. Гиперкоагуляционные нарушения по данным тромбоэластографии демонстрируют повышение прочности и объема кровяного сгустка, что коррелирует с ухудшением показателей микроциркуляции. У пациенток с тяжелым течением преэклампсии вышеуказанные гемокоагуляционные нарушения ассоциированы с высоким распространением гомозиготных вариантов C/C (46,5 %) гена ITGB3 и гетерозиготных вариантов C/T (55,5 %) гена ITGA2, гетеро- (G/A) и гомозиготных (A/A) вариантов гена фибриногена (FGB) – 48,3 и 36,2 % соответственно. При исследовании генов антиоксидантной системы отмечена высокая частота гомозиготных вариантов C/C (51,7 %) гена супероксиддисмутазы, а также распространение аллеля T (61,2 %) гена каталазы. *Выводы.* Течение преэклампсии ассоциировано со значительными гиперкоагуляционными нарушениями, а также интенсификацией процессов перекисного окисления липидов. Указанные изменения коррелируют с носительством мутантных аллелей исследованных генов системы гемостаза и антиоксидантной системы, что может служить предиктором неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

© Власова Т. И., Шишканова Т. И., Громова Е. В., Давыдова Е. А., Мадонов К. С., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Ключевые слова: преэклампсия, система гемостаза, полиморфизм, генотип, перекисное окисление липидов

Для цитирования: Власова Т. И., Шишканова Т. И., Громова Е. В., Давыдова Е. А., Мадонов К. С. Этиопатогенетические компоненты микроциркуляторных расстройств как факторы риска развития преэклампсии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 202–215. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-19

Etiopathogenetic components of microcirculatory disorders as risk factors of preeclampsia

T.I. Vlasova¹, T.I. Shishkanova²,
E.V. Gromova³, E.A. Davydova⁴, K.S. Madonov⁵

^{1,2,3,4,5}Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

¹v.t.i@bk.ru, ²shishkT@yandex.ru, ³gromova-bx@yandex.ru,

⁴lena-ivanova995@yandex.ru, ⁵mks-34@yandex.ru

Abstract. Background. The development of perinatal obstetrics is associated with the need for a detailed study of the pathophysiological mechanisms of preeclampsia (PE). **Materials and methods.** A prospective cohort study included 173 patients aged 18–45 years with a singleton pregnancy at a gestational age of 22–41 weeks at the Mordovian Republican Central Clinical Hospital. There were 3 groups: group I (n=63) – pregnant women with moderate PE, group II (n=58) – patients with severe PE, group III (control) (n=52) – pregnant women with physiological pregnancy. We studied parameters of hemostasis, microcirculation and thromboelastography (TEG). The assessment of the prevalence of polymorphic variants of genes was by PCR diagnostics. **Results.** The course of preeclampsia was characterized with increase of the blood prothrombogenic potential. We observed a decrease of the platelets number, prothrombin time and antithrombin III and an increase of fibrinogen. Hypercoagulation disorders according to TEG data demonstrate an increase in the strength and volume of a blood clot, which correlates with a deterioration in microcirculation. In patients with severe preeclampsia, the above hemocoagulation disorders are associated with a high prevalence of homozygous C/C variants (46.5%) of the ITGB3 gene and heterozygous C/T variants (55.5%) of the ITGA2 gene, hetero- (G/A) and homozygous (A/A) variants of the fibrinogen gene (FGB) – 48.3 and 36.2% comparably. In the study of the antioxidant system genes we found a high frequency of homozygous C/C variants (51.7%) of the superoxide dismutase gene and the high distribution of the T allele (61.2%) of the catalase gene. **Conclusions.** The course of preeclampsia is associated with significant hypercoagulation disorders, as well as intensification of lipid peroxidation processes. These changes correlate with the distribution of mutant alleles of the studied genes of the hemostasis and antioxidant systems, which can serve as a predictor of adverse obstetric and perinatal outcomes.

Keywords: preeclampsia, hemostasis system, polymorphism, genotype, lipid peroxidation

For citation: Vlasova T.I., Shishkanova T.I., Gromova E.V., Davydova E.A., Madonov K.S. Etiopathogenetic components of microcirculatory disorders as risk factors of preeclampsia. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):202–215. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-19

Введение

Одним из наиболее тяжелых осложнений, входящих в группу гипертензивных расстройств беременности, является преэклампсия, частота которой

составляет от 2 до 8 %. Классическим критерием постановки диагноза является так называемая триада Цангемейстера, включающая повышение артериального давления ($>140/90$ мм рт.ст.), отеки и протеинурию во второй половине беременности [1, 2]. Однако преэклампсия вызывает гораздо более широкий спектр повреждений органов и систем органов, вовлекая в процесс сердечно-сосудистую, центральную нервную систему, почки, печень и др.

Установлено, что преэклампсия является значимым фактором риска метаболических, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Согласно данным Американской ассоциации кардиологов возникновение сердечно-сосудистых осложнений значительно возрастает в группе женщин, перенесших преэклампсию. Так, риск развития хронической артериальной гипертензии выше в 3–4 раза, а риск возникновения заболеваний сердца и инсульта – в 2 раза – по сравнению с женщинами с нормальным течением гестации. Причем раннее начало и тяжелое течение преэклампсии ассоциировано со значительно более высокой частотой возникновения сердечно-сосудистой патологии [3]. Следовательно, гипертензивные расстройства беременности являются важным предиктором ряда сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Несмотря на актуальность проблемы вопросы этиологии преэклампсии и ее осложнений по-прежнему остаются недостаточно изучены. Многообразие симптомов и клинических проявлений преэклампсии позволяют предположить гетерогенные патофизиологические пути ее возникновения.

В настоящее время в литературе одним из патогенетических механизмов развития преэклампсии считается нарушение ремоделирования спиральных артерий. Результатом этого является повышение чувствительности сосудов к вазоконстрикторным факторам, что негативно сказывается на маточно-плацентарном кровотоке, приводя к гипоксии и ишемии. Возникающая в ответ на гипоксические и ишемические процессы в плаценте эндотелиальная дисфункция вызывает высвобождение воспалительных факторов и запускает каскад гиперкоагуляционных нарушений, включая локальный микротромбоз, что еще больше ухудшает микроциркуляцию тканей [4, 5].

Кроме того, эндотелиальная дисфункция приводит к снижению биодоступности вазорелаксирующих факторов, таких как оксид азота (NO), и повышению активности перекисного окисления липидов и, как следствие, активных форм кислорода, усугубляющих окислительный стресс при беременности [6].

Общность патофизиологических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний и преэклампсии позволяет предположить наличие генетических предпосылок к развитию гемокоагуляционных нарушений и связанных с ними осложнений.

Цель исследования: изучить вклад гемостатических и оксидативных факторов в развитие микроциркуляторных нарушений при преэклампсии в ассоциации с полиморфизмом некоторых генов системы гемостаза и антиоксидантной системы.

Материалы и методы

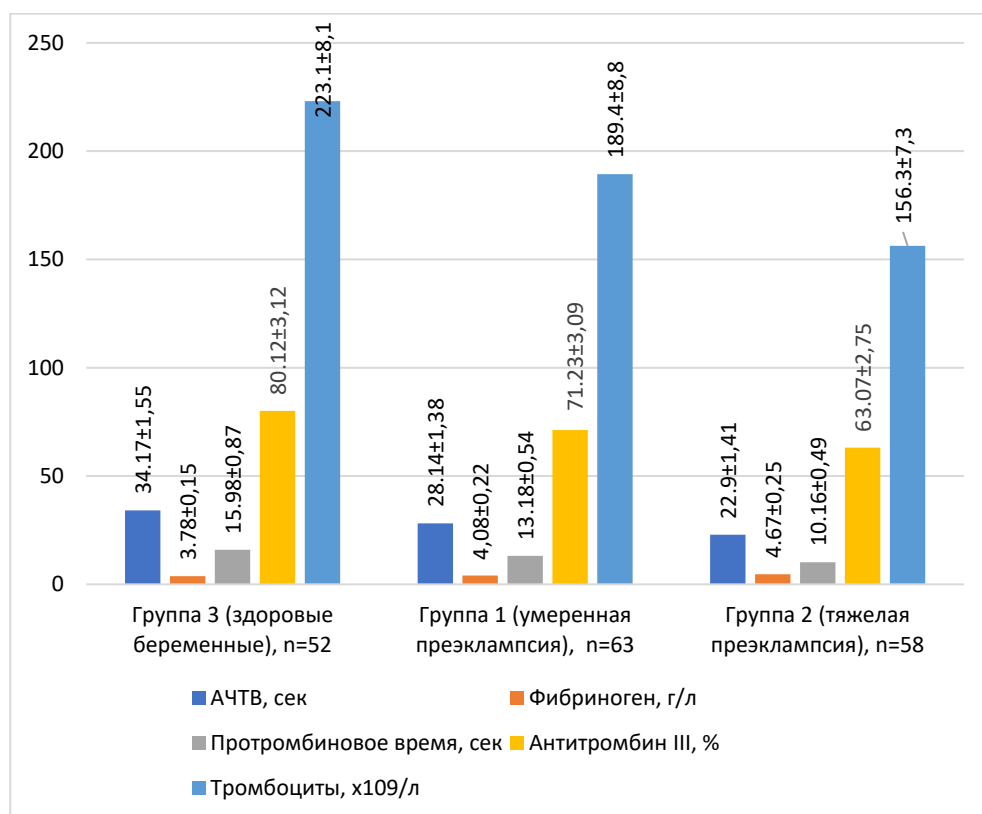
Проведено проспективное когортное исследование 173 пациенток, родоразрешенных на базе Мордовской республиканской центральной клини-

ческой больницы. Включение пациенток в исследование проходило по мере обращаемости и осуществлялось на основании клинических рекомендаций «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2020). Критериями включения являлись добровольное информированное согласие пациентки на участие в исследовании, возраст беременных с 18 до 45 лет, одноплодная беременность, срок гестации 22–41 неделя, отсутствие тяжелой соматической патологии. В соответствии с целями и задачами исследования все беременные были разделены на три группы. Первую группу составили 63 пациентки с умеренным течением преэклампсии. Вторая группа – 58 беременных с тяжелой преэклампсией. В третью группу (контрольную) вошли 52 пациентки с физиологическим течением гестации. Была проведена оценка показателей общего анализа крови и гемостазиограммы (анализаторы «Automatic Analyzer 912» (Hitachi, Япония), «CR-10» (Amelung, Германия), «EsysLyte AVL-9180» (AVL, США), «SYSMEX KX-21N» (Roch, Германия-Франция), уровень малоноводя диальдегида, продуктов метаболизма оксида азота, активность ферментов определяли стандартными биохимическими методами. Выполняли тромбоэластографию (TEG® 5000 (США)), оценку микроциркуляции (ЛАКК – 02 (Россия)), определение показателей липидного состава методом тонкослойной хроматографии и денситометрии (Model GS-670 (BIO-RAD, США)), исследование полимеразной цепной реакции некоторых генов системы гемостаза и антиоксидантной системы (CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (США)). Все полученные данные были обработаны методами медицинской статистики Statisticks 13.0.

Результаты

Нами были изучены основные показатели коагуляционных характеристик крови у беременных с преэклампсией различной степени тяжести. Полученные результаты демонстрируют значительные изменения в системе гемостаза (рис. 1).

В группе беременных с умеренной преэклампсией было зафиксировано укорочение показателей протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на 17,52 % ($p < 0,05$) и 17,65 % ($p < 0,05$) соответственно относительно контрольной группы. Аналогичные изменения отмечаются при тяжелом течении преэклампсии – показатели протромбинового времени и АЧТВ были укорочены на 36,42 % ($p < 0,05$) и 32,98 % ($p < 0,05$) соответственно относительно группы контроля и на 22,91 % ($p < 0,05$) и 18,62 % ($p < 0,05$) относительно аналогичных показателей при умеренной преэклампсии (ПЭ) соответственно. В то же время происходит снижение уровня антитромбина III и количество тромбоцитов в группе беременных с умеренной преэклампсией на 11,10 % ($p < 0,05$) и 15,11 % ($p < 0,05$) соответственно относительно группы контроля. Уровень фибриногена во второй группе превышает показатель контрольной группы на 7,94 % ($p < 0,05$). В группе беременных с тяжелой преэклампсией показатели антитромбина III и тромбоцитов были достоверно ниже показателей контрольной группы на 21,28 % ($p < 0,05$) и 29,94 % ($p < 0,05$) соответственно и аналогичных показателей при умеренной ПЭ на 11,46 % ($p < 0,05$) и 17,48 % ($p < 0,05$) соответственно.

Рис. 1. Некоторые показатели гемостаза у беременных при ПЭ ($M \pm m$)

Достоверно значимые изменения гемостатических показателей были зарегистрированы методом тромбоэластографии (ТЭГ) (рис. 2).

При анализе состояния микроциркуляции в группе беременных с умеренным течением преэклампсии зафиксировано снижение показателя микроциркуляции, нейрогенного тонуса и индекса эффективности микроциркуляции на 11,97 % ($p < 0,05$), 19,66 % ($p < 0,05$) и 14,78 % ($p < 0,05$) соответственно относительно контрольной группы. Происходит статистически значимое увеличение показателя шунтирования на 25,23 % ($p < 0,05$) относительно третьей группы. Для тяжелого течения преэклампсии характерны более выраженные изменения вышеуказанных показателей на фоне повышения активности миогенных механизмов регуляции сосудистого тонуса и снижения влияния нейрогенного компонента.

Происходит значительная интенсификация процессов перекисного окисления липидов. На это указывает повышение уровня диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в плазме крови на 75,00 % ($p < 0,05$) и 36,76 % ($p < 0,05$) соответственно относительно нормальных показателей в группе беременных с умеренной преэклампсией. Утяжеление течения преэклампсии приводит к значительному повышению аналогичных показателей на 100,00 % ($p < 0,05$) и 92,49 % ($p < 0,05$) соответственно. Наряду с этим было зафиксировано снижение антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД) на 36,63 % ($p < 0,05$) в группе беременных с умеренной преэклампсией, и на 42,80 % ($p < 0,05$) при тяжелой форме относительно

группы контроля. Зарегистрировано снижение концентрации метаболитов оксида азота относительно третьей группы как при умеренной – на 10,29 % ($p < 0,05$), так и при тяжелой форме преэклампсии – на 29,41 % ($p < 0,05$). В первой группе отмечается повышение активности фосфолипазы A2 на 117,07 % ($p < 0,05$), при тяжелой – на 379,27 % ($p < 0,05$) относительно контрольной группы соответственно. Происходят существенные изменения липидного состава плазмы при преэклампсии, причем утяжеление патологии ассоциировано с более значимыми изменениями (рис. 3).

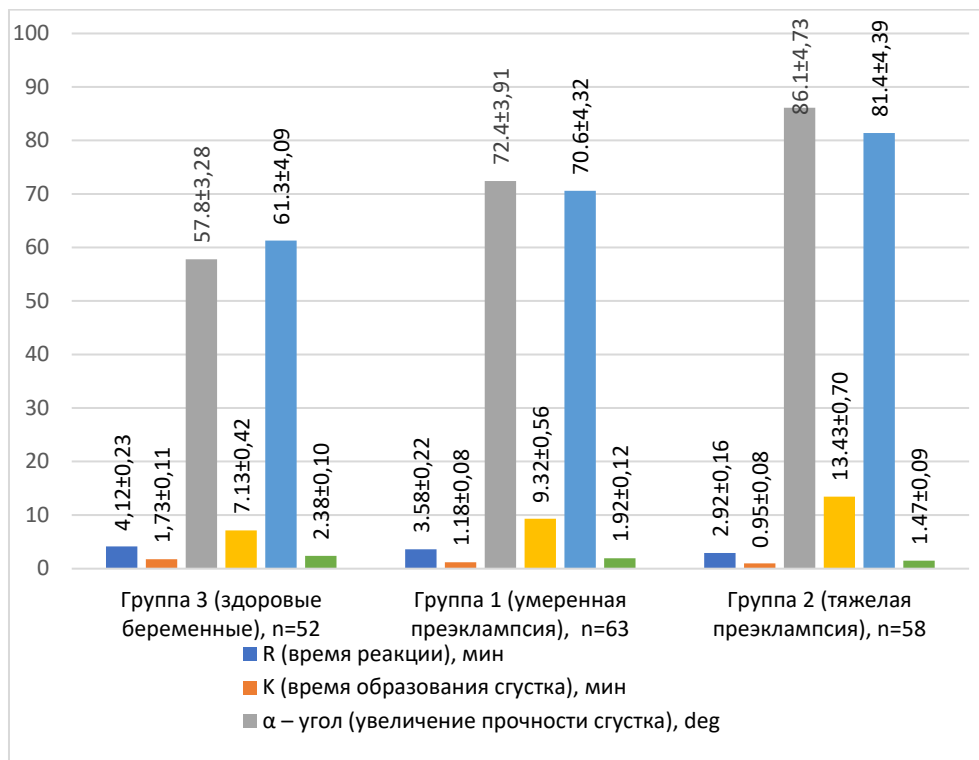


Рис. 2. Некоторые показатели гемостаза у беременных при ПЭ по данным тромбоэластографии ($M \pm m$)

Нами был проведен анализ молекулярно-генетических полиморфизмов генов системы гемостаза ((T1565C) ITGB3, (C807T) ITGA2, (G(-455) A) FGB), а также антиоксидантных ферментов ((C47T) SOD2 (-262C/T) CAT, (313A>G) GSTP1) у беременных с преэклампсией различной степени тяжести.

В группе женщин с умеренным течением преэклампсии распределение генотипов гена интегрин бета-3 (ITGB3) были следующими: генотип ТТ – 42,9 %, генотип ТС – 34,9 %, генотип СС – 22,2 % ($\chi^2 = 4,21$, $p = 0,04$ и $OR = 3,0$ (1,0–8,7)). Полиморфные варианты (C/C, C/T, T/T) гена интегрин альфа-2 (ITGA2) распределились следующим образом: 55,5; 27,0 и 17,5 % ($\chi^2 = 3,4$, $p = 0,06$ и $OR = 2,83$ (0,91–8,77)) соответственно, и генотип (G/G, G/A, A/A) гена фибриногена (FGB): 50,8; 31,7 и 17,5 % ($\chi^2 = 8,04$, $p = 0,05$ и $OR = 4,43$ (1,53–12,8)).

Обращает на себя внимание высокая распространенность полиморфных вариантов генов системы гемостаза при утяжелении патологии. Так, поли-

морфные варианты гена интегрин бета-3 (T1565T, T1565C и C1565C) составляют 20,7; 32,8 и 46,6 % при $\chi^2 = 5,84$, $p = 0,01$, OR = 5,29 (1,26–22,25) соответственно. Распространенность генетических вариантов (C807C, C807T и T807T) гена интегрин альфа-2 составила 20,7; 44,8 и 34,5 % ($\chi^2 = 20,0$, $p = 0,001$, OR = 12,5 (3,82–42,45)) соответственно, гена фибриногена (G(–455) G, G(–455)A и A(–455)A) – 15,5; 48,3 и 36,2 % ($\chi^2 = 24,3$, $p = 0,001$, OR = 42,0 (5,1–357,1)).

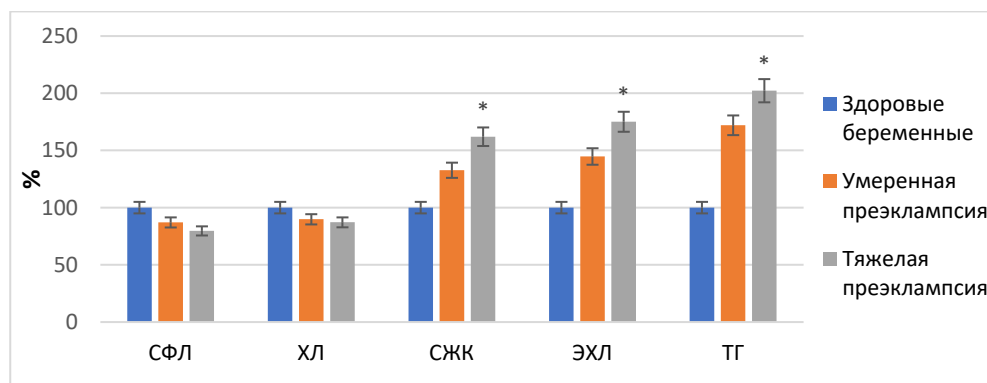


Рис. 3. Содержание основных фракций липидов (%) плазмы крови беременных при ПЭ (* – достоверность отличия показателя при тяжелой ПЭ от результата группы с умеренной ПЭ; СФЛ – суммарные фосфолипиды; ТГ – триацилглицеролы; ХЛ – холестерол; ЭХЛ – эфиры холестерола; СЖК – свободные жирные кислоты)

Частота полиморфных вариантов (C47C, C47T и T47T) гена супероксиддисмутазы составила 44,4; 30,2 и 20,6 % ($\chi^2 = 3,69$, $p = 0,05$, OR = 0,36 (0,13–1,03)) соответственно в группе беременных с умеренной преэклампсией. Во второй группе распределение вышеуказанных вариантов составило 51,7; 25,9 и 22,4 % ($\chi^2 = 5,4$, $p = 0,02$, OR = 0,28 (0,1–0,83)).

Распределение полиморфного маркера гена каталазы у беременных с преэклампсией разной степени тяжести было следующим: 20,6; 50,8 и 28,6 % ($\chi^2 = 6,96$, $p = 0,009$, OR = 3,78 (1,38–10,37)) в группе сравнения и 39,7; 43,1 и 17,2 % ($\chi^2 = 9,38$, $p = 0,003$, OR = 5,51 (1,78–17,09)) – в основной группе.

Частота полиморфных маркеров (313G>G, 313A>G и 313A>A) гена глутатион-S-трансферазы (GSTP1) при преэклампсии умеренной степени тяжести составляла 23,8; 44,4 и 31,7 % ($\chi^2 = 4,87$, $p = 0,02$, OR = 3,0 (1,11–8,06)), а при тяжелой степени – 23,8, 44,4 и 31,7 % ($\chi^2 = 4,87$, $p = 0,02$, OR = 3,0 (1,11–8,06)).

Таким образом, в группе пациенток, течение беременности которых осложнилось преэклампсией, происходит повышение частоты встречаемости патологических аллелей как генов системы гемостаза, так и антиоксидантных ферментов. Причем максимальная частота встречаемости патологических аллелей была ассоциирована с утяжелением патологии.

Обсуждение

Известно, что для нормально протекающей беременности характерно гиперкоагуляционное состояние крови, обусловленное увеличением прокоа-

гулянтного потенциала, подавлением эндогенных антикоагулянтов и угнетением фибринолитической системы. Данные изменения в процессе нормальной гестации обеспечивают низкий риск кровопотери в период инвазии цитотрофобласта, родов и послеродового периода [7, 8]. Исходно высокий риск тромботических осложнений усугубляется при присоединении осложнений в виде преэклампсии.

Нами было отмечено статистически значимое укорочение протромбинового времени и АЧТВ. Так, среднее протромбиновое время при физиологически протекающей беременности, умеренной и тяжелой преэклампсии составляет $15,98 \pm 0,87$; $13,18 \pm 0,54$ и $10,16 \pm 0,49$ с соответственно. Укорочение АЧТВ составляет $28,14 \pm 1,38$ и $22,90 \pm 1,41$ с во второй и третьей группах соответственно, в отличие от нормальных значений в контрольной группе ($34,17 \pm 1,55$). Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Bhutani N. и др. [9], которое показывает укорочение протромбинового времени по мере утяжеления патологии (10,9; 10,1 и 9,8 с соответственно), в то же время средние показатели АЧТВ в группе контроля и при преэклампсии различной степени тяжести составили 26,68; 26,71 и 26,25 с соответственно [5]. Уменьшение количества тромбоцитов, укорочение протромбинового времени и АЧТВ свидетельствуют о значительных нарушениях коагуляционного каскада. Более того, аналогичные изменения вышеуказанных гемостазиологических показателей характерны для проявления ДВС-синдрома [10–12].

В проведенном нами исследовании лабораторные изменения гемостаза нашли подтверждение методом ТЭГ. Показатели времени образования сгустка (К), α -угла и максимальной амплитуды (МА) отражают физические свойства кровяного сгустка – его относительную плотность и размеры – и коррелируют с уровнем фибриногена и тромбоцитов крови. В группе беременных с умеренной преэклампсией отмечается статистически значимое снижение показателей времени образования сгустка (К) и времени реакции (R) по сравнению с группой контроля – на 31,79 % ($p < 0,05$) и 13,11 % ($p < 0,05$) соответственно. В то же время показатели α -угла, максимальной амплитуды и прочности сгустка (G) были увеличены на 25,26 % ($p < 0,05$), 15,17 % ($p < 0,05$) и 30,72 % ($p < 0,05$) соответственно.

Полученные данные в совокупности с лабораторно зафиксированным повышением уровня фибриногена и снижением количества тромбоцитов позволяют предположить наличие значительных гиперкоагуляционных сдвигов, а также увеличение размеров и плотности кровяного сгустка у женщин с преэклампсией различной степени тяжести. Проведенное нами исследование согласуется с результатами других исследований [13–16]. Однако в работе Wang, M. и соавторов были продемонстрированы противоположные результаты исследований – у беременных с преэклампсией средние показатели R и K были выше, чем в контрольной группе, в то же время отмечалось снижение средних значений МА и α -угла [17]. Таким образом, патофизиологические изменения гемостаза при преэклампсии требуют дальнейших исследований.

Подтверждением активизации процессов клеточного повреждения и гиперкоагуляции служат показатели, отражающие свободнорадикальное окисления и ферментативной деградации липидов. Для физиологического течения гестации также характерны окислительные процессы. Более того, они

определяют один из механизмов инвазии цитотрофобласта. Однако в случае нормально протекающей беременности продукция свободных радикалов относительно не велика и контролируется системой антиоксидантной защиты [18–20]. При развитии преэклампсии происходит срыв адаптационных механизмов, что приводит к дисбалансу оксидантных и антиоксидантных компонентов. В проведенном нами исследовании зафиксировано статистически значимое снижение уровня антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы на фоне повышения активности каталазы и фосфолипазы А2. Полученные нами данные соотносятся с другими исследованиями, которые указывают на низкую активность фермента СОД у женщин при преэклампсии [19]. В результате снижения ферментативной активности СОД происходит накопление высоких концентраций свободных радикалов, которые, взаимодействуя с оксидом азота, образуют пероксинитрит – мощный оксидантный фактор, тем самым усугубляя окислительные процессы. В свою очередь уменьшение концентрации оксида азота, являющегося важным вазорелаксирующим фактором, приводит к сужению сосудов и повышению артериального давления [19].

Замыкает порочный круг патогенеза ухудшение показателей микроциркуляции. В проведенном исследовании отмечается усиление миогенного компонента регуляции на фоне снижения нейрогенного тонуса при снижении показателя и индекса эффективности микроциркуляции, что в конечном счете и обуславливает ухудшение маточно-плацентарного кровотока.

Истощение антиоксидантной системы запускает каскад реакций, повреждающих липидный компонент клеточных мембран, в том числе форменных элементов и эндотелия. Нами было зафиксировано статистически значимое повышение уровня маркеров оксидативного стресса – ДК и МДА плазмы крови как в группе беременных с умеренной преэклампсией, так и при тяжелом течении данной патологии. В крови беременных отмечается повышение уровня липидных компонентов клеточных мембран: фосфолипидов, триацилглицеролов, холестерина, свободных жирных кислот как в группе умеренной, так и при тяжелой преэклампсии.

Более того, обзор современных литературных данных указывает на связь между уровнем МДА и артериального давления. Согласно последним данным уровень МДА достоверно выше у беременных женщин с преэклампсией, причем утяжеление патологии ведет к более значимому повышению МДА [21].

В проведенном нами исследовании были изучены генетические аспекты развития преэклампсии. Известно, что рецептором, ответственным за адгезию тромбоцитов к поверхности субэндотелиального коллагена, является интегрин альфа-2 (ITGA2). Полиморфизм гена C807T и гена ITGA2 вызывает структурные изменения вышеуказанного рецептора, что приводит к повышению скорости адгезии тромбоцитов и, как следствие, развитию тромботических осложнений [22–25]. В группе беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией отмечается высокая частота протромбогенных аллелей генов системы гемостаза, затрагивающих плазменный и тромбоцитарный гемостаз, что согласуется с исследованием И. Е. Бородиной и соавторов [23]. Кроме того, наши результаты согласуются с исследованиями Б. А. Бакирова и соавто-

ров, и подтверждают повышение адгезивных свойств тромбоцитов у пациентов с мутациями генов ITGA2 и ITGB3 [2]. Более того, в современной литературе встречается информация о том, что наличие гомо- или гетерозиготной мутации гена ITGB3 ассоциировано с резистентностью к антиагрегантному действию аспирина [12]. Наряду с полиморфизмом генов системы гемостаза происходят существенные изменения экспрессии генов антиоксидантной защиты. Происходит повышение гомозиготных вариантов C/C гена супероксиддисмутазы.

Заключение

Для преэклампсии характерны выраженные изменения коагуляционных свойств крови и интенсификация процессов перекисного окисления липидов, что приводит к нарушению микроциркуляции в тканях и ухудшению маточно-плацентарного кровотока. Причем утяжеление патологии ассоциировано с более выраженными изменениями показателей данных расстройств. Степень изменений указанных патофизиологических компонентов сопряжена с полиморфизмом генов системы гемостаза и антиоксидантных ферментов. Таким образом, комплексная оценка гемостатических и оксидативных факторов при носительстве мутантных аллелей генов (T1565C) ITGB3, (C807T) ITGA2, (G(-455) A) FGB), (-262C/T) CAT, (313A > G) GSTP1 может служить эффективным способом прогнозирования неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Список литературы

1. Kuklina E. V. Ayala C., Callaghan W. M. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States // *Obstetrics and gynecology*. 2009. Vol. 6. P. 1299–1306.
2. Lisonkova S., Joseph K. S. [et al.]. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013. Vol. 6. P. 544–544.
3. Garovic V. D., Dechend R., Easterling T. [et al.]. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement from the American Heart Association // *Hypertension*. 2022. Vol. 2. P. 21–41.
4. Bremme K. A. Haemostatic changes in pregnancy // *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2003. Vol. 16, № 2. P. 153–168. doi: 10.1016/s1521-6926(03)00021-5
5. Papadakis E., Pouliakis A., Aktypi A. [et al.]. Low molecular weight heparins use in pregnancy: a practice survey from Greece and a review of the literature // *Thrombosis Journal*. 2019. Vol. 4. P. 23. doi: 10.1186/s12959-019-0213-9
6. Herur A., Aithala M., Das K. K. [et al.]. Interplay of Oxidative Stress and Nitric Oxide Synthase Gene Expression on Cardiovascular Responses in Preeclampsia // *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2022. Vol. 3. P. 214–219.
7. Bates S. M., Greer I. A., Pabinger I. [et al.]. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) // *Chest*. 2008. № 6. P. 844–886.
8. Raia-Barjat T., Edebiri O. [et al.]. Preeclampsia and Venous Thromboembolism: Pathophysiology and Potential Therapy // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9.
9. Bhutani N., Jethani V., Jethani S. [et al.]. Coagulation profile and platelet parameters in pregnancy induced hypertension cases and normotensive pregnancies: A cross-sectional study // *Annals of Medicine and Surgery*. 2022. Vol. 80. P. 80.

10. Han C., Chen Y. Y., Dong J. F. Prothrombotic state associated with preeclampsia // *Current Opinion in Hematology*. 2021. Vol. 1, № 5. P. 323–330.
11. Staff A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update // *Journal of reproductive immunology*. 2019. Vol. 1. P. 134–135. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.004
12. Staff A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update // *Journal of Reproductive Immunology*. 2019. Vol. 134–135. P. 1–10.
13. Armstrong S., Fernando R., Ashpole K. [et al.] Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry // *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2011. № 4. P. 293–298.
14. Lidan H., Jianbo W., Liqin G. [et al.]. The Diagnostic Efficacy of Thrombelastography (TEG) in Patients with Preeclampsia and its Association with Blood Coagulation // *Open Life Sci*. 2019. Vol. 22, № 14. P. 335–341. doi: 10.1515/biol-2019-0037
15. Xie X., Wang M., Lu Y. [et al.]. Thromboelastography (TEG) in normal pregnancy and its diagnostic efficacy in patients with gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, or preeclampsia // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021. Vol. 35, № 2. P. 23. doi: 10.1002/jcla.23623
16. Xu Z. H., Jiao J. R., Yang R. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism // *Journal of International Medical Research*. 2012. Vol. 40, № 1. P. 282–292. doi: 10.1177/147323001204000128
17. Wang M., Hu Z., Cheng Q. [et al.]. The ability of thromboelastography parameters to predict severe pre-eclampsia when measured during early pregnancy // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019. Vol. 145, iss. 2. P. 170–175.
18. Aouache R., Biquard L., Vaiman D. [et al.]. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. № 5. P. 19.
19. Taravati A., Tohidi F. [et al.]. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018. Vol. 6 (57). P. 779–790.
20. Lu J. X., Lu Z. Q., Zhang S. L., Zhi J., Chen Z. P., Wang W. X. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals // *Balkan medical journal*. 2014. Vol. 31 (1). P. 55–59. doi: 10.5152/balkanmedj.2013.7993
21. Taysi S., Tascan A. S., Ugur M. [et al.]. Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2018. № 3 (19). P. 178–193.
22. Шишкина Е. А., Хлынова О. В., Василец Л. М. [и др.]. Значимость полиморфизма C807T гена рецептора к коллагену ITGA2 и агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией // *Казанский медицинский журнал*. 2019. № 3. С. 386–391.
23. Бородина И. Э., Попов А. А., Шардина Л. А. [и др.]. Артериит Такаясу: ассоциация с полиморфизмами генов гемокоагуляции // *Якутский медицинский журнал*. 2019. Т. 2, № 66. С. 106–109.
24. Liu H., Wang Y., Zheng J. [et al.]. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Iba VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis // *The International Journal of Stroke*. 2017. Vol. 12, № 1. P. 46–70. doi: 10.1177/1747493016672085
25. Reznik E. V., Shcherbakova E. S., Borisovskaya S. V. [et al.]. ST-elevation myocardial infarction, pulmonary embolism, and cerebral ischemic stroke in a patient with critically low levels of natural anticoagulants // *Journal of Cardiology Cases*. 2019. Vol. 21, № 3. P. 106–109. doi: 10.1016/j.jccase.2019.11.003

References

1. Kuklina E.V. Ayala C., Callaghan W.M. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstetrics and gynecology*. 2009;6:1299–1306.

2. Lisonkova S., Joseph K.S. et al. Incidence of preeclampsia: risk factors and out-comes associated with early- versus late-onset disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;6:544–544.
3. Garovic V.D., Dechend R., Easterling T. et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;2:21–41.
4. Bremme K.A. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2003;16(2):153–168. doi: 10.1016/s1521-6926(03)00021-5
5. Papadakis E., Pouliakis A., Aktypi A. et al. Low molecular weight heparins use in pregnancy: a practice survey from Greece and a review of the literature. *Thrombosis Journal*. 2019;4:23. doi: 10.1186/s12959-019-0213-9
6. Herur A., Aithala M., Das K.K. et al. Interplay of Oxidative Stress and Nitric Oxide Synthase Gene Expression on Cardiovascular Responses in Preeclampsia. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2022;3:214–219.
7. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;(6):844–886.
8. Raia-Barjat T., Edebiri O. et al. Preeclampsia and Venous Thromboembolism: Pathophysiology and Potential Therapy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9.
9. Bhutani N., Jethani V., Jethani S. et al. Coagulation profile and platelet parameters in pregnancy induced hypertension cases and normotensive pregnancies: A cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022;80:80.
10. Han C., Chen Y.Y., Dong J.F. Prothrombotic state associated with preeclampsia. *Current Opinion in Hematology*. 2021;1(5):323–330.
11. Staff A.C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *Journal of reproductive immunology*. 2019;1:134–135. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.004
12. Staff A.C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *Journal of Reproductive Immunology*. 2019;134–135:1–10.
13. Armstrong S., Fernando R., Ashpole K. et al. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2011;(4):293–298.
14. Lidan H., Jianbo W., Liqin G. et al. The Diagnostic Efficacy of Thrombelastography (TEG) in Patients with Preeclampsia and its Association with Blood Coagulation. *Open Life Sci*. 2019;22(14):335–341. doi: 10.1515/biol-2019-0037
15. Xie X., Wang M., Lu Y. et al. Thromboelastography (TEG) in normal pregnancy and its diagnostic efficacy in patients with gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, or preeclampsia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(2):23. doi: 10.1002/jcla.23623
16. Xu Z. H., Jiao J.R., Yang R. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism. *Journal of International Medical Research*. 2012;40(1):282–292. doi: 10.1177/147323001204000128
17. Wang M., Hu Z., Cheng Q. et al. The ability of thromboelastography parameters to predict severe pre-eclampsia when measured during early pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;145(2):170–175.
18. Aouache R., Biquard L., Vaiman D. et al. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;(5):19.
19. Taravati A., Tohidi F. et al. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;6(57):779–790.
20. Lu J.X., Lu Z.Q., Zhang S.L., Zhi J., Chen Z.P., Wang W.X. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals. *Balkan medical journal*. 2014;31(1):55–59. doi: 10.5152/balkanmedj.2013.7993

21. Taysi S., Tascan A.S., Ugur M. et al. Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2018;(3):178–193.
22. Shishkina E.A., Khlynova O.V., Vasilets L.M. et al. The significance of polymorphism S807T of the receptor gene to collagen ITGA2 and the aggregation activity of platelets in patients with arterial hypertension. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical journal*. 2019;(3):386–391. (In Russ.)
23. Borodina I.E., Popov A.A., Shardina L.A. et al. Takayasu's disease: Association with polymorphisms of hemocoagulation genes. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*. 2019;2(66):106–109. (In Russ.)
24. Liu H., Wang Y., Zheng J. et al. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Iba VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis. *The International Journal of Stroke*. 2017;12(1):46–70. doi: 10.1177/1747493016672085
25. Reznik E.V., Shcherbakova E.S., Borisovskaya S.V. et al. ST-elevation myocardial infarction, pulmonary embolism, and cerebral ischemic stroke in a patient with critically low levels of natural anticoagulants. *Journal of Cardiology Cases*. 2019;21(3):106–109. doi: 10.1016/j.jccase.2019.11.003

Информация об авторах / Information about the authors

Татьяна Ивановна Власова

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой нормальной
и патологической физиологии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет имени
Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: v.t.i@bk.ru

Tat'yana I. Vlasova

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of normal and pathological physiology,
Medical Institute, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Татьяна Ивановна Шишканова

аспирант, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: shishkt@yandex.ru

Tat'yana I. Shishkanova

Postgraduate student, Medical Institute,
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Елена Викторовна Громова

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой биологической
и фармацевтической химии с курсом
организации и управления фармацией,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет имени
Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: gromova-bx@yandex.ru

Elena V. Gromova

Doctor of medical sciences, professor, head
of the sub-department of biological and
pharmaceutical chemistry
with the course of organization and
management of pharmacy,
Medical Institute, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Елена Александровна Давыдова
аспирант, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: lena-ivanova995@yandex.ru

Константин Сергеевич Мадонов
аспирант, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: mks-34@yandex.ru

Elena A. Davydova

Postgraduate student, Medical Institute,
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Konstantin S. Madonov

Postgraduate student, Medical Institute,
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 14.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 11.06.2023

Принята к публикации / Accepted 24.07.2023