

## РИСК РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ ПРИ COVID-19 И ГЕНЫ ПОЛИМОРФИЗМА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, СОСУДИСТОГО ТОНУСА

Л. А. Каримова, Н. С. Надирханова, Ф. П. Нишанова, Н. А. Икрамова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, Ташкент, Узбекистан

**Ключевые слова:** COVID-19, преэклампсия, беременность, гены сосудистого тонуса, гены полиморфизма эндотелиальной дисфункции.

**Таянч сўзлар:** COVID-19, preeklampsiya, homiladorlik, qon tomir tonus genlari, endotelial disfunktsiya polimorfizm genlari.

**Key words:** COVID-19, preeclampsia, pregnancy, vascular tone genes, endothelial dysfunction polymorphism genes.

По данным большинства авторов, инфекция COVID-19 во время беременности сопровождается повышенным риском развития преэклампсии (ПЭ). Целью исследования явилось изучение генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском артериальной гипертензии и маркеров эндотелиальной дисфункции у беременных с COVID-19. В исследование вошли 184 беременных, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия пневмонии: тяжелый и не тяжелый COVID-19. Группу контроля составили 24 соматически здоровых беременных безотягощенного акушерского и гинекологического анамнеза. Во всех группах было изучено 4 полиморфизма генов. Результаты исследования показали наличие в структуре гена NOS3 рискованных (аллель G/генотип GG) и протективных (аллель T) маркеров в развитии ПЭ у беременных с COVID-19. Носительство мутантного аллеля T полиморфизма rs1799998 гена альдостеронсинтазы также ассоциирован с риском развития ПЭ. Гаплотипический анализ данных локусов выявил наличие рискованного TG (P=0.02, OR=1.7) и протективного CT (P=0.015, OR=0.21) гаплотипов в развитии ПЭ. По полиморфизмам rs2070744, rs5186 и rs5443 достоверно значимых ассоциаций выявлено не было.

## COVID-19 DA PREEKLAMPSIYA RIVOJLANISH XAVFI VA ENDOTELIAL DISFUNKTSIYA POLIMORFIZMI, QON TOMIR TONUSI GENLARI

L. A. Karimova, N. S. Nadirhanova, F. P. Nishanova, N. A. Ikramova

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

Ko'pgina mualliflarning fikriga ko'ra, homiladorlik davrida COVID-19 infektsiyasi preeklampsiya rivojlanish xavfining oshishi bilan birga keladi. Tadqiqot maqsadi COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda arterial gipertenziya xavfi va endotelial disfunktsiya belgilari bilan bog'liq genetik polimorfizmlarni o'rganish edi. Tadqiqotda 184 ta homilador ayol ishtirok etdi va pnevmoniya mavjudligi yoki yo'qligiga qarab ikki guruhga bo'lindi: og'ir va og'ir bo'lmagan COVID-19. Nazorat guruhi akusherlik va ginekologik anamnezida asorat kuzatilmagan 24 nafar somatik jihatdan sog'lom homilador ayollardan iborat edi. Barcha guruhlarda 4 ta gen polimorfizmi o'rganildi. Tadqiqot natijalari COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda PE rivojlanishida NOS3 gen strukturasi xavf (G alleli/GG genotipi) va himoya (T allel) belgilari mavjudligini ko'rsatdi. Aldosteron sintaza genining rs1799998 polimorfizmining mutant allel T ni tashish ham PE rivojlanish xavfi bilan bog'liq. Ushbu lokuslarning haplotip tahlili PE rivojlanishida xavfli TG (P = 0,02, OR = 1,7) va himoya KT (P = 0,015, OR = 0,21) haplotiplarining mavjudligini aniqladi. rs2070744, rs5186 va rs5443 polimorfizmlari uchun muhim uyushmalar topilmadi.

## RISK OF DEVELOPING PREECLAMPSIA IN COVID-19 AND GENES FOR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND VASCULAR TONE

L. A. Karimova, N. S. Nadirhanova, F. P. Nishanova, N. A. Ikramova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology, Tashkent, Uzbekistan

According to most authors, COVID-19 infection during pregnancy is accompanied by an increased risk of developing preeclampsia. The aim of the study was to study genetic polymorphisms associated with the risk of arterial hypertension and markers of endothelial dysfunction in pregnant women with COVID-19. The study included 184 pregnant women who were divided into two groups depending on the presence or absence of pneumonia: severe and non-severe COVID-19. The control group consisted of 24 somatically healthy pregnant women without burdened obstetric and gynecological anamnesis. In all groups, 4 gene polymorphisms were studied. The results of the study showed the presence of risk (G allele/GG genotype) and protective (T allele) markers in the NOS3 gene structure in the development of PE in pregnant women with COVID-19. The carriage of the mutant allele T of the rs1799998 polymorphism of the aldosterone synthase gene is also associated with the risk of developing PE. Haplotype analysis of these loci revealed the presence of risky TG (P=0.02, OR=1.7) and protective CT (P=0.015, OR=0.21) haplotypes in the development of PE. No significant associations were found for the rs2070744, rs5186, and rs5443 polymorphisms.

**Введение.** К числу актуальных задач современной науки и практики относится охрана

здоровья матери и ребенка. Величина и динамика показателей перинатальной заболеваемости и смертности являются своеобразным индикатором здоровья и благополучия нации, объективным критерием оценки состояния системы здравоохранения, качества медицинской и фармацевтической помощи. Эти данные обосновывают необходимость внедрения эффективных методов помощи и поддержки пациентки на всем протяжении беременности и родов, а также отказа от тех методов, которые являются вредными и бесполезными. Авторы Ipek Gurol-Urganci et al. [2] в национальном когортном исследовании: «Материнские и перинатальные исходы беременных женщин с инфекцией SARS-CoV-2 во время родов в Англии» показали, что инфекция SARS-CoV-2 во время родов связана с более высокими показателями внутриутробной смертности, преждевременных родов, преэклампсии и экстренного кесарева сечения. Aris T. Papageorgiu et al. [1], пришли к выводу, что COVID-19 во время беременности тесно связан с преэклампсией, особенно среди нерожавших женщин. Эта связь была не зависима от каких-либо факторов риска и ранее существовавших условий. Тяжесть COVID-19, по данным исследования, не является фактором этой связи. Авторы считают, что оба состояния независимо и аддитивно связаны с преждевременными родами, тяжелой перинатальной заболеваемостью и смертностью, а также неблагоприятными исходами для матери. Женщины с преэклампсией должны рассматриваться как особо уязвимая группа в отношении рисков, связанных с COVID-19 [3,4].

Учитывая общность патогенеза системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции при преэклампсии и COVID-19, **целью исследования** явилось изучение генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском артериальной гипертензии и маркеров эндотелиальной дисфункции у беременных с COVID-19.

**Материалы и методы исследования:** В исследование вошли 184 беременных, которые находились в родильном комплексе, перепрофилированном под оказание специализированной медицинской помощи матерям с COVID-19. Они были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия пневмонии: тяжелый и не тяжелый COVID-19. Группу контроля составили 24 соматически здоровых беременных без отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза. Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили стандартным спирто-солевым методом. Генотипирование осуществляли с помощью амплификации соответствующих участков генома методами qPCR (ДТ-96, ДНК-технология, Россия) и пиросеквенирования (PyroMark Q24, Qiagen, Германия), с использованием реактивов PyroMark Gold Q24 (Qiagen, Germany) и ПЦР-наборов.

Изучено 4 полиморфизмов генов «эндотелиальной дисфункции» и «сосудистого тонуса»: эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3:786T>C (rs2070744); альдостеронсинтазы CYP11B2 C-344T(rs1799998); рецептора ангиотензина II 1 типа AGTR1(rs5186) и гуанин-связывающего белка GNB3 C825T(rs5443).

**Результаты и их обсуждения:** 147 случая COVID-19 были классифицированы как нетяжелые, а 37-как тяжелые (пневмония). У 24 женщин с тяжелой формой COVID-19 развилась ПЭ.

Анализ распределения частот аллелей генотипов по полиморфизмам rs1799998, rs5443 генов «эндотелиальной дисфункции» и «сосудистого тонуса» в группе беременных с COVID-19 и ПЭ и в контрольной выборке выявил наличие рисковых и протективных маркеров для ПЭ. Выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости мутантного аллеля T полиморфизма rs1799998 гена альдостеронсинтазы (OR=1.92); P=0.04 у беременных с COVID-19, осложненной ПЭ по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности. Согласно полученным данным аллельные и генотипические частоты полиморфизмов rs2070744, rs5186 и rs5443 статистически достоверно не отличаются.

Сравнение частот гаплотипов по полиморфизмам rs2070744 и rs1799983 между пациентками с ПЭ и контрольной группой выявлено рисковый гаплотип TG ( $\chi^2=4,66$ , P=0.02, OR=1.7) и протективный гаплотип CT ( $\chi^2=5,8$ , P=0.01, OR=0.21). По остальным гаплотипам статистически значимых отличий не обнаружено.

**Заключение:** Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют наличие в структуре гена NOS3 рисковых (аллель G/генотип GG) и протективных (аллель T) маркеров в развитии ПЭ у беременных с COVID-19. Носительство мутантного аллеля T полиморфизма rs1799998 гена альдостеронсинтазы также ассоциирован с риском развития ПЭ. Гаплотипический анализ данных локусов выявил наличие рискового TG (P=0.02, OR=1.7) и протективного CT (P=0.015, OR=0.21) гаплотипов в развитии ПЭ. По полиморфизмам rs2070744, rs5186 и rs5443 достоверно значимых ассоциаций выявлено не было. Но более широкомасштабные исследования или метаанализ необходим для подтверждения этих данных.

#### Использованная литература:

1. Л. Р. Агабабян, С. Э. Махмудова Современные генетические методы прогнозирования преэклампсии // Вестник врача, № 2, 2019. С.129-132.
2. Г.Х. Исломова, З.Ф. Сафоева, М.М. Тухтаева Влияние преэклампсии матери на состояние новорожденных // Вестник врача, № 2, 2018. С.36-39.
3. Х. Н. Негматшаева Методы профилактики преэклампсии, актуальные вопросы // Вестник врача, № 1 (93), 2020. С.127-130. DOI: 10.38095/2181-466X-2020931-127-130
4. Д.И. Туксанова Особенности изменения органного кровотока у женщин с осложненной преэклампсией // Вестник врача, № 4, 2018. С.61-66.
5. Aris T Papageorghiou, Philippe Deruelle, Robert B Gunier, Stephen Rauch, Perla K García-May, Mohak Mhatre, Mustapha Ado Usman, Sherief Abd-Elsalam, Saturday Etuk, Lavone E Simmons, Raffaele Napolitano, Sonia Deantoni, Becky Liu, Federico Prefumo, Valeria Savasi, Marynéa Silva do Vale, Eric Baafi, Ghulam Zainab, Ricardo Nieto, Nerea Maiz, Muhammad Baffah Aminu, Jorge Arturo Cardona-Perez, Rachel Craik, Adele Winsey, Gabriela Tavchioska, Babagana Bako, Daniel Oros, Albertina Rego, Anne Caroline Benski, Fatimah Hassan-Hanga, Mónica Savorani, Francesca Giuliani, Loïc Sentilhes, Milagros Risso, Ken Takahashi, Carmen Vecchiarelli, Satoru Ikenoue, Ramachandran Thiruvengadam, Constanza P Soto Conti, Enrico Ferrazzi, Irene Cetin, Vincent Bizaro Nachinab, Ernawati Ernawati, Eduardo A Duro, Alexey Kholin, Michelle L Firlit, Sarah Rae Easter, Joanna Sichitiu, Abimbola Bowale, Roberto Casale, Rosa Maria Cerbo, Paolo Ivo Cavoretto, Brenda Eskenazi, Jim G Thornton, Zulfiqar A Bhutta, Stephen H Kennedy, José Villar. «Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study»
6. Barbara Chmielewska, Imogen Barratt, Rosemary Townsend, Erkan Kalafat, Jan van der Meulen, Ipek Gurol-Urganci, Pat O'Brien, Edward Morris, Tim Draycott, Shakila Thangaratinam, Kirsty Le Doare, Shamez Ladhani, Peter von Dadelszen, Laura Magee, Asma Khalil. « Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis».
7. Outpatient examination and management of pregnant women with suspected or confirmed COVID-19. ACOG/SMFM algorithm, 2020.
8. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes [published online ahead of print, 2020 Mar 17]. Arch Pathol Lab Med. 2020;10.5858/arpa.2020-0901-SA. doi:10.5858/arpa.2020-0901-SA