

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ФОРМ ПРЕЭКЛАМПСИИ. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Л. Д. Белоцерковцева, Д. П. Телицын, Л. В. Коваленко,
А. Э. Каспарова, И. И. Мордовина

Цель – провести поиск литературы о генетических предикторах ранней и поздней преэклампсии с позиции доказательной медицины и об определении патогенетических подходов к ее лечению. **Материал и методы.** Проведен обзор литературных источников по базам данных PubMed, eLIBRARY, Cochrane и Scopus за последние 10 лет. Поиск проводился по ключевым словам: преэклампсия, интерлейкины 1β и 6, фактор некроза опухоли-α, толл-подобный рецептор 4, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гены прооксидантов и свободная дезоксирибонуклеиновая кислота плода. В результате поиска получено 37 литературных источников по проблеме генетических предикторов преэклампсии. **Результаты.** Данные литературы подтверждают многофакторную природу развития преэклампсии. До конца не изучены возможности использования генетических предикторов для оценки предрасположенности к ее развитию, поскольку ни один ген в одиночном проявлении не может способствовать 100 %-й предрасположенности к ней. Остаются нерешенными вопросы возможности патогенетических подходов к лечению преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, интерлейкины 1β и 6, фактор некроза опухоли-α, толл-подобный рецептор 4, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гены прооксидантов и свободная дезоксирибонуклеиновая кислота плода.

Шифр специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ), особенно ее ранняя форма, является заболеванием с потенциально тяжелыми и смертельными исходами для матери и плода. Данное состояние возникает в 2–8 % беременностей и определяется артериальной гипертензией

и протеинурией после 20-й недели беременности [1]. Во всем мире для женщин, перенесших преэклампсию, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и материнской смертности повышается в 2–8 раз [2].

GENETIC PREDICTORS OF EARLY AND LATE FORMS OF PRE-ECLAMPSIA: PATHOGENETIC APPROACHES TO TREATMENT OF PRE-ECLAMPSIA

L. D. Belotserkovtseva, D. P. Telicyn, L. V. Kovalenko, A. E. Kasparova, I. I. Mordovina

The aim of the study is to analyze the literature data of genetic predictors of early and late pre-eclampsia in terms of evidence-based medicine and to determine pathogenetic approaches to its treatment. **Material and methods.** A review of the literature in the databases PubMed, eLIBRARY, Cochrane and Scopus over the past 10 years is made. The search is carried out by keywords: pre-eclampsia, interleukins 1β and 6 (IL1β, IL6), tumour necrosis factor-α (TNF-α), toll-like receptor 4, genes of the renin-angiotensin-aldosterone system, genes of prooxidants, free fetal DNA. As a result of the search, 37 literary sources covering the problem of genetic predictors of pre-eclampsia are obtained. **Results.** The literature data confirm the multivariate nature of pre-eclampsia development. The possibility of using genetic predictors to assess an underlying risk for pre-eclampsia development has not been fully studied since no single gene in a single manifestation can contribute to a 100 % predisposition to its development. Issues regarding the possibility of pathogenetic approaches to the treatment of pre-eclampsia remain unresolved.

Keywords: pre-eclampsia, IL1β, IL6, TNF-α, toll-like receptor 4, genes of the renin-angiotensin-aldosterone system, genes of prooxidants, free fetal DNA.

Клинически картина ПЭ имеет полисистемные проявления во время беременности, такие как артериальная гипертензия, протеинурия, отеки и полиорганная недостаточность, синдром задержки роста плода, хроническая гипоксия плода и др. [3].

В последние годы внимание ученых сосредоточено на поиске надежных методов прогнозирования преэклампсии, так как существующие маркеры, как правило, подтверждают развитие данного осложнения беременности при уже развернутой клинической картине заболевания. Надежные и доступные для широкой практики методы прогнозирования на этапе планирования и ранних сроках беременности позволяют выделять группу высокого риска ПЭ и осуществлять за такими беременными динамический контроль.

Как известно, преэклампсию и сердечно-сосудистые заболевания объединяет общность типовых форм нарушений и генетических предикторов риска [4]. При преэклампсии, как и при развитии патологии сердца и сосудов, развиваются эндотелиальная дисфункция и иммунологический повреждающий процесс [5]. Исследование возможных молекулярно-генетических предикторов ПЭ, приводящих к эндотелиальной дисфункции и воспалению, процессу ремоделирования сосудов плаценты с формированием хронической артериальной гипертензии, позволит предупредить развитие тяжелой патологии во время беременности и в последующей жизни женщины [6]. Таким образом, изучение причин возникновения ПЭ и маркеров, предшествующих ей, необходимо продолжить как для снижения тяжелых осложнений беременности, так и с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни женщины.

Цель – провести поиск литературы о генетических предикторах ранней и поздней преэклампсии с позиций доказательной медицины и об определении патогенетических подходов к ее лечению.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен обзор литературных источников по базам данных PubMed, eLIBRARY, Cochrane и Scopus за последние 10 лет. Поиск проводился по ключевым словам: преэклампсия, интерлейкины 1β и 6, фактор некроза опухоли-α, толл-подобный рецептор 4, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гены прооксидантов и свободная дезоксирибонуклеиновая кислота плода. В результате поиска отобрано 37 литературных источников по проблеме генетических предикторов преэклампсии.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках темы «Влияние генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии. Патогенетические подходы к превентивной и персонализированной терапии», поддержанной грантом Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) № 18-415-860006.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время известно, что с развитием преэклампсии ассоциировано более 100 полиморфных вариантов генов, к которым относятся гены метаболизма, гены главного комплекса гистосовме-

стимости, гены липидного обмена, гены цитокинов и ростовых факторов, гены системы гемостаза, гены регуляции функции эндотелия, гены сосудистой системы и др. [7].

Генетическая предрасположенность к развитию ПЭ и сердечно-сосудистых заболеваний была установлена в результате крупных когортных исследований, основанных на национальных реестрах и семейном анамнезе пациенток [8]. Исследования по изучению геномных ассоциаций при преэклампсии и сердечно-сосудистых заболеваниях выявили плеiotропность, выраженную в способности одного гена влиять на несколько фенотипических признаков патологии или тип наследования [9].

Исследования по изучению полиморфизма генов как предиктора ПЭ показывают, что носительство полиморфизма генов в одних случаях может приводить к развитию заболевания, в других – нет. На вероятность развития заболевания влияют условия окружающей среды, образ жизни, которые способствуют активации мутантного гена или полиморфизму генов.

Компонентами многих процессов при осуществлении репродуктивной функции являются медиаторы воспаления. Установлено, что на фоне процессов гестационной перестройки органов и систем, даже при физиологическом течении и развитии, беременность всегда сопровождается воспалительными процессами, при усилении которых возникают предпосылки для развития ПЭ [10–11]. Основными медиаторами, участвующими в реализации воспаления, являются интерлейкины, которые играют очень важную роль в имплантации хориона и ворсин плаценты, а также в росте и развитии эмбриона. При изучении полиморфизма генов, участвующих в патофизиологии воспаления, определена роль ряда провоспалительных интерлейкинов, таких как ИЛ1β (+3953 C/T, локуса rs1143634), ИЛ6 (-174C/G, rs1800795), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) (-308 G/A, локуса rs1800629), которые ассоциируются с развитием преэклампсии. Отмечено, что носительство полиморфизма гена ФНО-α (-308G/A) в гетерозиготной форме является одним из значимых предикторов ПЭ [10]. Исследование роли гена ФНО-α (локуса rs1800629) у беременных с генотипом AA указывает на увеличение риска развития преэклампсии в четыре раза [11]. Изучение роли провоспалительных цитокинов в развитии осложнений беременности выявило, что увеличение ФНО-α происходит не только при развитии ПЭ, а совместное увеличение ФНО-α и интерлейкина IL-17a выявляется у беременных как преэклампсией, так и синдромом потери плода [12].

Еще одно исследование [13] показало влияние гена ИЛ-10 (его локуса rs1800896) и гена ФНО-α (его локуса rs1800629) на возможность развития ПЭ, при этом было установлено, что риск развития ранней и поздней ПЭ увеличивается при гомозиготном генотипе GA и AA полиморфизма гена ИЛ-10 (rs1800896), а носительство гетерозиготного аллеля типа G и гомозиготного генотипа GG этого локуса гена ИЛ-10 не влияет на развитие осложнений беременности. Что касается полиморфизма гена ФНО-α (его локуса rs1800629), то, по мнению авторов, данный ген не оказывает влияния на восприимчивость к обоим формам ПЭ.

Таким образом, использование оценки уровня интерлейкинов в скрининговой модели прогноза

и диагностики ПЭ может способствовать выявлению пациенток групп риска по развитию преэклампсии, плацентарных нарушений и синдрома потери плода. При этом остается нерешенным вопрос, является ли изменение уровня интерлейкинов основным пусковым моментом развития патологии или его использование возможно лишь в качестве дополнительного критерия.

Еще одним геном, полиморфизм которого может быть рассмотрен в программе прогноза и ранней диагностики ПЭ, является толл-подобный рецептор 4 (TLR4). TLR – это сигнальные рецепторы, расположенные на клетках крови – нейтрофилах, макрофагах, эндотелиальных и эпителиальных клетках, ответственных за систему врожденного иммунитета. Высвобождение большого количества провоспалительных цитокинов и молекул адгезии доказано при воспалении, патологическом течении беременности и сопровождается дисфункцией эндотелия. На этом фоне развивается каскад нарушений микроциркуляции – спазм мелких сосудов, адгезия тромбоцитов и тромбообразование, ишемия и гипоксия тканей и органов [14].

TLR4 может выступать маркером воспалительного процесса при развитии ПЭ, а исследования по изучению TLR4 указывают на повышенную концентрацию данного рецептора у пациенток с ПЭ. Причем TLR4 увеличивается совместно с ФНО-α и IL-6, при этом концентрация IL-10 заметно падает [15]. Одновременно с TLR4 повышается концентрация фибриногена, что объяснимо с позиций патофизиологии воспаления и характерно для пациенток с ПЭ [16]. Установлено, что стимуляция TLR4 с помощью липополисахарида способствует более сильной активации и большему производству провоспалительных цитокинов. На основании экспериментальных исследований по изучению степени экспрессии данного рецептора делается предположение о возможности в будущем проводить лечение пациенток с ПЭ с помощью регуляции экспрессии TLR4 в моноцитах [17].

Проведенным исследованием по изучению ассоциации полиморфизма гена TLR4 (rs4986790) с риском развития ранней и поздней ПЭ установлена эта взаимосвязь [18].

В последние годы для прогнозирования риска развития ПЭ внимание исследователей привлекает полиморфизм генов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса и функции эндотелия, – генов ангиотензиногена, эндотелиальной синтетазы оксида азота, α-аддуктина, гуанинсвязывающего протеина GNB3 (ген бета 3 субъединицы G-белка) и цитохрома P-450 [19–20]. Данные исследования не исключают возможности влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как на формирование ПЭ, так и на поддержание симптомов развившейся преэклампсии.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система является ключевым фактором в формировании различных цереброваскулярных нарушений, так как влияет на уровень артериального давления, развитие вазоконстрикции и тромбообразования. Для изучения возможности данной системы влиять на развитие ПЭ был проанализирован ген альдостеронсинтазы (CYP11B2), кодируемый ферментом цитохрома 450 и участвующий в терминальных стадиях синтеза альдостерона. Проведенное исследование выявило влияние CYP11B2 (полиморфизм C-344T, IC и Lys173Arg)

на развитие артериальной гипертензии как в совокупности с другими факторами, так и независимо от них [21].

Еще одним исследованием установлено, что фактором риска развития ПЭ средней тяжести является гомозиготный генотип гена CYP11B2 (полиморфизм 344TT), а протективным фактором – генотип CYP11B2 (полиморфизм 344TC) [21].

Было изучено влияние генов ангиотензиногена на частоту и тяжесть ПЭ: (AGT) и его полиморфизма (704T > C и -521C > T); рецептора 1-го типа для ангиотензина II (AGTR1, полиморфизм 1166A > C); рецептора 2-го типа для ангиотензина II (AGTR2, полиморфизм 1675G > A); гена ADD1-α-аддуктин (полиморфизм 1378G > T); генов NO-синтазы (полиморфизмы eNO3-786T > C, eNOS3-894G > C); гена альдостеронсинтетазы (CYP11B2, полиморфизм -344 C > T); гена бета-3 субъединицы G-белка (GNB3, полиморфизм -825C > T). Полученные результаты указывают на влияние сочетания мутантного гомозиготного генотипа eNO3-786CC, а также наличия не менее 2 мутантных аллелей генов-кандидатов на развитие артериальной гипертензии. Показана также возможность поддержания стойкой артериальной гипертензии у пациентов с мутантным геном α-аддуктина ADD1-1378TT или геном гуанин связывающего протеина GNB3-825TT [22].

Определение частоты полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE I/D) и гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGTR1, полиморфизм -1166C) у беременных с развитием тяжелой ПЭ с ее ранним и поздним началом продемонстрировало связь развития данного осложнения беременности с полиморфизмом гена ACE I/D. Наличие аллеля D повышает риск развития тяжелой ПЭ. При гомозиготном варианте DD риск развития ранней ПЭ повышается в 5 раз по отношению к поздней ПЭ [23]. Таким образом, носительство гомозиготных мутаций генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует развитию и поддержанию различных форм ПЭ, а также открывает возможности подбора гипотензивной терапии в этой группе пациентов.

В последнее десятилетие для прогнозирования тромбоэмболических осложнений при беременности и их профилактики предложено изучение полиморфизма гена фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).

Большое когортное исследование [24] показало неоднозначную трактовку выявления полиморфизма гена MTHFR в прогнозе развития ПЭ. Установлено, что из 122 однонуклеотидных полиморфизмов гена MTHFR, наличие локуса SNP rs17367504 с присутствием аллели G в интроне 10 на хромосоме 1 обладает защитным механизмом к развитию ПЭ, а ген MTHFR с локусом SNP rs1801113, который связан с нарушением фолатного и липидного обмена у этих беременных, с высокой вероятностью повышает риск ее развития. Носительство гена MTHFR с локусом SNP rs17367504 оказывает защитное действие и по отношению к развитию сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, что проявляется в его регуляции артериального давления. Установленная по результатам данного исследования плейотропная защитная функция локуса SNP rs17367504 MTHFR развития преэклампсии и сердечно-сосудистых заболеваний может способствовать в дальнейшем разработке ме-

ханизма предупреждения и лечения гипертензии как во время беременности, так и после ее завершения.

В качестве лабораторных маркеров, определяющих наследственную предрасположенность к ПЭ, были изучены гены прооксидантов: никотинамиддинуклеотидфосфата [NADPH/NADH oxidase (CYBA) C242T, 640A G substitution in the p22phox], миелопероксидазы (MPO) (-G463A substitution) и гены антиоксиданта митохондриальной супероксиддисмутазы (SOD2) (A16V). Наличие таких ДНК-полиморфизмов в структуре генов ферментов антиоксидантной системы может определять индивидуальную устойчивость или чувствительность к повреждающему действию факторов внешней среды и выступать в роли индуктора или фактора прогрессии патологических состояний.

Так, по результатам исследований, аллель С полиморфного варианта rs4880 гена SOD2 A16V в гомозиготном CC и гетерозиготном CT состоянии, а также аллель G полиморфного варианта rs2332 гена MPO (-G463A субстанция) в гомозиготном GG и гетерозиготном AG состоянии могут быть маркерами наследственной предрасположенности к ПЭ. И наоборот, аллель Т полиморфного варианта rs4880 гена SOD2 A16V в гомозиготном состоянии TT и аллель А полиморфного варианта rs2332 гена MPO (-G463A субстанция) в гомозиготном состоянии AA, по-видимому, оказывают протективный эффект при развитии ПЭ [25].

Новым геном-кандидатом на роль предрасполагающего фактора к развитию ПЭ является ген SYDE1 (гомолог 1-го дефектного синапса Rho GTPase). Этот ген-кандидат предиктора ПЭ был впервые выявлен по результатам анализа транскриптома плацентарной ткани. SYDE1 способствует миграции и инвазии плацентарных клеток, необходимых для развития плаценты [26]. В одном из исследований было сделано предположение о повышении экспрессии данного гена у женщин с ПЭ [27]. В другом исследовании значимого изменения уровня экспрессии этого гена не выявлено, однако необходимо отметить, что исследование было посвящено не только предикторам ПЭ, но и ее сочетанием с синдромом задержки роста плода [28].

Открытие свободной ДНК плода (cffDNA) в материнской крови дает новые перспективы в прогнозировании многих осложнений беременности [29]. Свободная ДНК плода входит в состав внеклеточной ДНК, выделенной из плазмы или периферической крови беременной. Однако относительно ее происхождения и функций в литературе нет единого мнения. Рассматривается возможность активной экскреции ДНК клетками иммунной системы и/или ее апоптотическое происхождение из внеклеточной ДНК. В одном из исследований при развитии ПЭ было выявлено пятикратное увеличение внеклеточной ДНК [30]. В связи с этим исследование уровня ДНК плода серьезно рассматривается как перспектива прогнозирования данного осложнения беременности.

Таким образом, представленные варианты полиморфизма генов дают возможность использовать их в качестве способа прогнозирования развития ПЭ на этапе предгравидарной подготовки и ранних сроках беременности. При этом вопрос о лечении преэклампсии в настоящее время остается открытым.

В литературе о возможных способах лечения ПЭ большинство авторов предлагают подбирать ком-

плекс лечения в соответствии с механизмами развития данной патологии [31–33]. Учитывая, что преэклампсия большинством авторов определяется как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз, существует возможность рассмотреть вопрос оценки эффективности и безопасности целенаправленной (таргетной) терапии, которая будет блокировать безудержную неконтролируемую активацию системы комплемента. Данное утверждение основывается на том, что в роли антигена, нарушающего активацию белков комплемента и стимулирующего выброс провоспалительных цитокинов, рассматриваются нейроспецифические белки развивающегося мозга плода в период образования, построения, активного роста и обособления новой коры (неокортекса) [31].

В ряде исследований о доминирующей роли маркеров генетической и приобретенной тромбофилии, антифосфолипидных антител, мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к развитию тромбофилии в патогенезе преэклампсии и плацентарных нарушений, предлагается способ их профилактики, основанный на применении низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [32–33]. Позитивный эффект применения НМГ объясняется как широкими противотромботическими эффектами НМГ (анти-Ха активность, увеличение активности антитромбина III, высвобождение естественного ингибитора внешнего пути свертывания тканевого фактора (Tissue factor pathway inhibitor – TFPI), активация фибринолиза, ингибирование прокоагулянтного действия лейкоцитов, взаимодействие с гепарин-кофактором II, связывание с белками, рецепторно- и нерцепторнообусловленная модуляция сосудистого эндотелия), так и противовоспалительными эффектами НМГ (ингибирование лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия, снижение содержания провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-6 и ИЛ-1b), транслокация ядерного фактора (NF-kB)) [34].

Антигомотоксическая терапия – это использование компонентов естественных продуктов окружающей среды в малых разведениях для снижения интоксикации и стимуляции защитных сил организма. Препараты для антигомотоксической терапии получают из экстрактов растений, минеральных веществ и др. Предложение об использовании данной терапии у пациенток группы риска преэклампсии для нейтрализации экзо- и эндогенных токсинов, которые вырабатываются в результате нарушения обменных процессов, с позиций механизмов формирования патологии обоснованно [35]. В одном из исследований [36] доказано, что применение антигомотоксических препаратов позволило снизить частоту и степень выраженности ПЭ по сравнению с пациентками, которым данная профилактика не проводилась. При этом низкие концентрации компонентов антигомотоксических препаратов обеспечивают их безопасность при применении у беременных.

Одним из методов профилактики ПЭ является подготовка эндометрия к имплантации и полноценной гестационной перестройке сосудистой системы матки за счет прогестерон-зависимого процесса. По мнению ряда исследователей, создание условий для полноценной имплантации плодного яйца у женщин группы высокого риска возможно при использова-

нии гестагенов за 2–3 месяца перед наступлением беременности и на протяжении первой половины беременности в период 1-й и 2-й волны инвазии трофобласта. По мнению авторов, терапия гестагенами в 1-м триместре сопровождается статистически значимым улучшением показателей маточно-плацентарного кровотока [37] и способствует снижению уровня плацентарных нарушений, снижает уровень невынашивания беременности и преэклампсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенный обзор литературы о генетической предрасположенности к развитию преэклампсии показал сходство механизмов ее формирования с сердечно-сосудистыми заболеваниями и связь с определенным сочетанием полиморфизмов генов.

Знания о возможной плеiotропности различных вариантов полиморфизмов генов может способствовать формированию единого национального регистра женщин групп риска по развитию преэклампсии

и сердечно-сосудистых заболеваний и, соответственно, более точному прогнозу по развитию тяжелой патологии как во время беременности, так и после ее завершения.

Многочисленные исследования подтверждают многофакторную природу развития преэклампсии, что свидетельствует о необходимости построения многокомпонентной скрининговой модели для ее прогнозирования.

По результатам проведенного обзора литературы с учетом позиций доказательной медицины окончательно не установлена возможность использования генетических предикторов для оценки предрасположенности к развитию ранней и тяжелой преэклампсии, так как ни один ген в одиночном проявлении не может способствовать 100 %-й предрасположенности к ее развитию.

Нерешенными остаются вопросы возможности патогенетических подходов к лечению преэклампсии, а предлагаемые способы ее лечения требуют дальнейшего изучения и совершенствования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steegers E. A., von Dadelszen P., Duvekot J. J., Pijnenborg R. Preeclampsia // *Lancet*. 2010. No. 376. P. 631–644.
2. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. et al. Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2012. No. 380. P. 2095–2128.
3. Redman C. W., Sargent I. L. Placental Stress and Preeclampsia: A Revised View // *Placenta*. 2009. No. 30. P. S38–S42.
4. Vik K. L., Romundstad P., Nilsen T. I. Tracking of Cardiovascular Risk Factors across Generations: Family Linkage within the Population-based HUNT Study, Norway // *J Epidemiol Community Health*. 2013. No. 67. P. 564–570.
5. Туликов М. В., Шевченко О. П., Шевченко А. О., Шин Е. В., Гагаев А. В., Павлов В. В. Диагностическое значение плацентарного фактора роста у больных ишемической болезнью сердца // *Клиницист*. 2012. Т. 4, № 3. С. 28–32.
6. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J Hypertens*. 2013. No. 31. P. 1281–1357.
7. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Телицын Д. П. Молекулярно-генетические предикторы ранней преэклампсии // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2017. № 3. С. 6–12.
8. Thomsen L. C., Melton P. E., Tollaksen K., Lyslo I., Roten L. T., Odland M. L. et al. Refined Phenotyping Identifies Links Between Preeclampsia and Related Diseases in a Norwegian Preeclampsia Family Cohort // *J Hypertens*. 2015. No. 33. P. 2294–2302.

REFERENCES

1. Steegers E. A., von Dadelszen P., Duvekot J. J., Pijnenborg R. Preeclampsia // *Lancet*. 2010. No. 376. P. 631–644.
2. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. et al. Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2012. No. 380. P. 2095–2128.
3. Redman C. W., Sargent I. L. Placental Stress and Preeclampsia: A Revised View // *Placenta*. 2009. No. 30. P. S38–S42.
4. Vik K. L., Romundstad P., Nilsen T. I. Tracking of Cardiovascular Risk Factors across Generations: Family Linkage within the Population-based HUNT Study, Norway // *J Epidemiol Community Health*. 2013. No. 67. P. 564–570.
5. Tulikov M. V., Shevchenko O. P., Shevchenko A. O., Shin Y. V., Gagayev A. V., Pavlov V. V. Diagnostic Value of Placental Growth Factor in Patients with Coronary Heart Disease // *The Clinician*. 2012. Vol. 4, No. 3. P. 28–32. (In Russian).
6. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J Hypertens*. 2013. No. 31. P. 1281–1357.
7. Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. D., Telitsyn D. P. Molecular-Genetic Predictors OF Early Pre-Eclampsia // *Vestnik SurGU. Medicina*. 2017. No. 3. P. 6–12. (In Russian).
8. Thomsen L. C., Melton P. E., Tollaksen K., Lyslo I., Roten L. T., Odland M. L. et al. Refined Phenotyping Identifies Links Between Preeclampsia and Related Diseases in a Norwegian Preeclampsia Family Cohort // *J Hypertens*. 2015. No. 33. P. 2294–2302.

9. Franceschini N., Fox E., Zhang Z., Edwards T. L., Nalls M. A., Sung Y. J. et al. Genome-wide Association Analysis of Blood-Pressure Traits in Africanancestry Individuals Reveals Common Associated Genes in African and non-African Populations // *Am J Hum Genet.* 2013. No. 93. P. 545–554.
10. Шарафетдинова Л. М., Мазитова А. М., Кравцова О. А., Мальцева Л. И., Юпатов Е. Ю. Ассоциация полиморфизма генов некоторых провоспалительных цитокинов с риском развития преэклампсии // *Практическая медицина. Акушерство. Гинекология. Эндокринология.* 2015. № 1 (86). С. 37–40.
11. Tavakkol Afshari Z., Rahimi H. R., Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1- β Polymorphisms in Pre-Eclampsia // *Iran J Immunol.* 2016. Vol. 13, No. 4. P. 309–316.
12. Питиримова Л. Н., Загороднева Е. А., Гумилевский Б. Ю. Особенности аллельного полиморфизма генов интерлейкинов и цитокиновый баланс женщин с невынашиванием беременности // *Акушерство и гинекология.* 2014. № 3. С. 33–38.
13. Радьков О. В., Коричкина Л. Н., Сизова О. В., Вольф Ю. В., Парамонова Е. К. Полиморфизмы генов цитокинов и восприимчивость к ранней и поздней преэклампсии // *Современные проблемы науки и образования.* 2017. № 6. С. 78.
14. Andraweera P. H., Dekker G. A., Jayasekara R. W. et al. Polymorphisms in the Inflammatory Pathway Genes and the Risk of Preeclampsia in Sinhalese Women // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015. No. 22. P. 1–5.
15. Giorgi V. S., Peracoli M. T., Peracoli J. C. et al. Silibinin Modulates NF- κ B Pathway and Proinflammatory Cytokines in Mononuclear Cells of Preeclamptic Women // *J Reprod Immunol.* 2012. No. 95. P. 67–72.
16. Al-ofi E., Coffelt S. B., Anumba D. O. Fibrinogen, an Endogenous Ligand of Toll-like Receptor 4, Activates Monocytes in Pre-Eclamptic Patients // *J Reprod Immunol.* 2014. No. 103. P. 23–28.
17. Chen W., Qian L., Wu F., Li M., Wang H. Significance of Toll-like Receptor 4 Signaling in Peripheral Blood Monocytes of Pre-eclamptic Patients // *Hypertension in Pregnancy.* 2015. No. 34 (4). P. 486–494.
18. Радьков О. В., Коричкина Л. Н., Сизова О. В., Парамонова Е. К., Вольф Ю. В. Полиморфизм гена толл-подобного рецептора 4 и риск артериальной гипертензии у беременных: исследование случай-контроль // *Медицинские науки.* 2017. № 11 (65). С. 43–45.
19. Фролова Н. И., Белокрыницкая Т. Е., Страмбовская Н. Н. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности у молодых здоровых женщин // *Дальневосточ. мед. журн.* 2015. № 3. С. 29–30.
20. Liao X., Wang W., Zeng Z. et al. Association of alpha-ADD1 Gene and Hypertension Risk: A Meta-Analysis // *Med Sci Monit.* 2015. No. 21. P. 1634–1641.
21. Vamsi U. M., Swapna N., Padma G., Vishnupriya, S. & Padma, T. Haplotype Association and Synergistic Effect of Human Aldosterone Synthase (CYP11B2) Gene Polymorphisms Causing Susceptibility to Essential Hypertension in Indian Patients // *Clinical and Experimental Hypertension.* 2016. No. 38 (8). P. 659–665.
22. Белокрыницкая Т. Е., Фролова Н. И., Страмбовская Н. Н., Колмакова К. А. Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии // *Гинекология.* 2019. Т. 21, № 1. С. 10–13.
23. Стрижаков А. Н., Тимохина Е. В., Дериш К. Ф. Роль полиморфизмов генов системы ренин-ангиотен-
9. Franceschini N., Fox E., Zhang Z., Edwards T. L., Nalls M. A., Sung Y. J. et al. Genome-wide Association Analysis of Blood-Pressure Traits in Africanancestry Individuals Reveals Common Associated Genes in African and non-African Populations // *Am J Hum Genet.* 2013. No. 93. P. 545–554.
10. Sharaphetdinova L. M., Mazitova A. M., Kravtsova O. A., Maltseva L. I., Yupatov E. Yu. Association of Polymorphism of Genes of Several Proinflammatory Cytokines and the Risk of Pre-Eclampsia // *Practical Medicine.* 2015. No. 1 (86). P. 37–40. (In Russian).
11. Tavakkol Afshari Z., Rahimi H. R., Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1- β Polymorphisms in Pre-Eclampsia // *Iran J Immunol.* 2016. Vol. 13, No. 4. P. 309–316.
12. Pitirimova L. N., Zagorodneva E. A., Gumilevsky B. Yu. Specific Features of Allelic Polymorphism of the Interleukin Genes and the Cytokine Balance in Women with Miscarriage // *Obstetrics and Gynecology.* 2014. No. 3. P. 33–38. (In Russian).
13. Radkov O. V., Korichkina L. N., Sizova O. V., Wolf J. V., Paramonova E. K. Cytocine Gene Polymorphisms And Susceptibility to Early and Late Preeclampsia // *Modern Problems of Science and Education.* 2017. No. 6. P. 78. (In Russian).
14. Andraweera P. H., Dekker G. A., Jayasekara R. W. et al. Polymorphisms in the Inflammatory Pathway Genes and the Risk of Preeclampsia in Sinhalese Women // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015. No. 22. P. 1–5.
15. Giorgi V. S., Peracoli M. T., Peracoli J. C. et al. Silibinin Modulates NF- κ B Pathway and Proinflammatory Cytokines in Mononuclear Cells of Preeclamptic Women // *J Reprod Immunol.* 2012. No. 95. P. 67–72.
16. Al-ofi E., Coffelt S. B., Anumba D. O. Fibrinogen, an Endogenous Ligand of Toll-like Receptor 4, Activates Monocytes in Pre-Eclamptic Patients // *J Reprod Immunol.* 2014. No. 103. P. 23–28.
17. Chen W., Qian L., Wu F., Li M., Wang H. Significance of Toll-like Receptor 4 Signaling in Peripheral Blood Monocytes of Pre-eclamptic Patients // *Hypertension in Pregnancy.* 2015. No. 34 (4). P. 486–494.
18. Radkov O. V., Korichkina L. N., Sizova O. V., Paramonova O. K., Wolf J. V. Polymorphism of the Toll-Like 4 Receptor Gene and Risk of Arterial Hypertension in Pregnancy: Case – Control Investigation // *Medicine.* 2017. No. 11 (65). P. 43–45. (In Russian).
19. Frolova N. I., Belokrinitskaya T. E., Strambovskaia N. N. Molecular Genetic Prediction of Pregnancy Complications in Young Healthy Women // *Far East Medical Journal.* 2015. No. 3. P. 29–30. (In Russian).
20. Liao X., Wang W., Zeng Z. et al. Association of alpha-ADD1 Gene and Hypertension Risk: A Meta-Analysis // *Med Sci Monit.* 2015. No. 21. P. 1634–1641.
21. Vamsi U. M., Swapna N., Padma G., Vishnupriya, S. & Padma, T. Haplotype Association and Synergistic Effect of Human Aldosterone Synthase (CYP11B2) Gene Polymorphisms Causing Susceptibility to Essential Hypertension in Indian Patients // *Clinical and Experimental Hypertension.* 2016. No. 38 (8). P. 659–665.
22. Belokrinitskaya T. E., Frolova N. I., Strambovskaia N. N., Kolmakova K. A. Vasoactive Genes as Molecular and Genetic Predictors of Severe Preeclampsia // *Gynecology.* 2019. Vol. 21, No. 1. P. 10–13. (In Russian).
23. Strizhakov A. N., Timokhina E. V., Derish K. F. The Role of Gene Polymorphisms of the Renin-Angiotensin System

- зин в этиологии ранней и поздней преэклампсии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Том 16, № 4. С. 8–12.
24. Thomsen L. C. V., McCarthy N. S., Melton P. E., Cadby G., Austgulen R., Nygård O. K., Iversen A. C. The Antihypertensive MTHFR Gene Polymorphism rs17367504-G is a Possible Novel Protective Locus for Preeclampsia // *Journal of Hypertension*. 2017. No. 35(1). P. 132–139.
 25. Мугадова З. В., Торчинов А. М., Акуленко Л. В., Цахилова С. Г., Кузнецов В. М., Сарахова Д. Х. Вероятная роль полиморфизма генов прооксидантов и антиоксидантов в развитии преэклампсии // *Проблемы репродукции*. 2017. № 2. С. 88–91.
 26. Lo H.-F., Tsai C.-Y., Chen C.-P., Wang L.-J., Lee Y.-S., Chen C.-Y. et al. Association of Dysfunctional Synapse Defective 1 (SYDE1) with Restricted Fetal Growth – SYDE1 Regulates Placental cell Migration and Invasion // *The Journal of Pathology*. 2016. No. 241 (3). P. 324–336. DOI 10.1002/path.4835.
 27. Trifonova E. A., Gabidulina T. V., Ershov N. I. et al. Analysis of the Placental Tissue Transcriptome of Normal and Preeclampsia Complicated Pregnancies // *Acta Naturae*. 2014. No. 6. P. 71–83.
 28. Елыкова А. В. Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с морфологическими характеристиками плаценты у беременных с преэклампсией // *Медицина и образование в Сибири*. 2012. № 5. С. 17.
 29. Lo Y. M., Corbetta N., Chamberlain P. F., Rai V., Sargent I. L., Redman C. W., Wainscoat J. S. Presence of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum // *Lancet*. 1997. No. 350. P. 485–487.
 30. Martin A., Krishna I., Badell M., Samuel A. Can the Quantity of Cell-Free Fetal DNA Predict Preeclampsia: a Systematic Review // *Prenat Diagn*. 2014. No. 34. P. 685–691.
 31. Сидорова И. С., Никитина Н. А. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019. Т 19, № 1. С. 5–11.
 32. Кудинова Е. Г., Момот А. П., Трухачева Н. В. Анализ эффективности тромбопрофилактики у беременных с мезенхимальной дисплазией // *Фармаэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014. № 7 (2). С. 14–18.
 33. Передеряева Е. Б., Пшеничникова Т. Б., Андреева М. Д., Макасария А. Д. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015. № 3. С. 54–65.
 34. Атабаева Х. Л. Основные принципы подготовки к беременности и ее ведение у беременных с преэклампсией на фоне выявленной тромбофилии // *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2016. Т. 10, № 4. С. 30–38.
 35. Крамарский В. А. Тактические подходы к решению некоторых акушерских проблем. Иркутск : ДПО ИГМАПО, 2012. 213 с.
 36. Крамарский В. А., Таюрская А. С., Дудакова В. Н., Ежова И. В., Черкашина М. А. Биорегуляторная терапия в профилактике преэклампсии и других осложнений беременности и родов // *Лечащий врач*. 2016. № 3. С. 38–44.
 - in the Etiology of Early and Late Preeclampsia // *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2017. Vol. 16, No. 4. P. 8–12. (In Russian).
 24. Thomsen L. C. V., McCarthy N. S., Melton P. E., Cadby G., Austgulen R., Nygård O. K., Iversen A. C. The Antihypertensive MTHFR Gene Polymorphism rs17367504-G is a Possible Novel Protective Locus for Preeclampsia // *Journal of Hypertension*. 2017. No. 35 (1). P. 132–139.
 25. Mugadova Z. V., Torchinov A. M., Akulenko L. V., Tcakhilova S. G., Kuznetsov V. M., Sarahova D. H. The Likely Role of Prooxidant and Antioxidant Genes in the Development of Preeclampsia // *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017. No. 2. P. 88–91. (In Russian).
 26. Lo H.-F., Tsai C.-Y., Chen C.-P., Wang L.-J., Lee Y.-S., Chen C.-Y. et al. Association of Dysfunctional Synapse Defective 1 (SYDE1) with Restricted Fetal Growth – SYDE1 Regulates Placental cell Migration and Invasion // *The Journal of Pathology*. 2016. No. 241 (3). P. 324–336. DOI 10.1002/path.4835.
 27. Trifonova E. A., Gabidulina T. V., Ershov N. I. et al. Analysis of the Placental Tissue Transcriptome of Normal and Preeclampsia Complicated Pregnancies // *Acta Naturae*. 2014. No. 6. P. 71–83.
 28. Elykova A. V. Associations of Molecular and Genetic Markerers with Morphological Characteristics of Placenta at Pregnant Women with Preeclampsia // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012. No. 5. P. 17. (In Russian).
 29. Lo Y. M., Corbetta N., Chamberlain P. F., Rai V., Sargent I. L., Redman C. W., Wainscoat J. S. Presence of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum // *Lancet*. 1997. No. 350. P. 485–487.
 30. Martin A., Krishna I., Badell M., Samuel A. Can the Quantity of Cell-Free Fetal DNA Predict Preeclampsia: a Systematic Review // *Prenat Diagn*. 2014. No. 34. P. 685–691.
 31. Sidorova I. S., Nikitina N. A. Preeclampsia as Gestational Immune Complex Complement-Mediated Endotheliosis // *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019. Vol. 19, No. 1. P. 5–11. (In Russian).
 32. Kudinova E. G., Momot A. P., Trukhacheva N. V. The Analysis of the Effectiveness of Thromboprophylaxis among Pregnant Women with Mesenchymal Dysplasia // *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2014. No. 7 (2). P. 14–18. (In Russian).
 33. Perederyaeva E. B., Pshenichnikova T. B., Andreeva M. D., Makatsariya A. D. The Pathogenetic Mechanisms of Development of Preeclampsia in Women with Metabolic Syndrome // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2015. No. 3. P. 54–65. (In Russian).
 34. Atabaeva H. L. Principles of Pregravid Preparation and Management of Pregnant Women with Preeclampsia in the Background of Thrombophilia // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016. Vol. 10, No. 4. P. 30–38. (In Russian).
 35. Kramarskij V. A. Takticheskie podkhody k resheniyu nekotorykh akusherskikh problem. Irkutsk : DPO IGMAPO, 2012. 213 p. (In Russian).
 36. Kramarskij V. A., Tayurskaya A. S., Dudakova V. N., Ezhova I. V., Cherkashina M. A. Bioregulation Therapy in Prevention of Pre-Eclampsy and Other Complications of Pregnancy and Delivery // *Lechaschi Vrach Journal*. 2016. No. 3. P. 38–44. (In Russian).

37. Ghosh S., Chaḡopadhyay R., Goswami S., Chaudhury K., Chakravarty B., Ganesh A. J. Assessment of Sub-Endometrial Blood Flow Parameters Following Dydrogesterone and Micronized Vaginal Progesterone Administration in Women with Idiopathic Recurrent Miscarriage: A Pilot Study. // Obstet. Gynaecol. 2014. Res. Vol. 40. No. 7. P. 1871–1876.
37. Ghosh S., Chaḡopadhyay R., Goswami S., Chaudhury K., Chakravarty B., Ganesh A. J. Assessment of Sub-Endometrial Blood Flow Parameters Following Dydrogesterone and Micronized Vaginal Progesterone Administration in Women with Idiopathic Recurrent Miscarriage: A Pilot Study. // Obstet. Gynaecol. 2014. Res. Vol. 40. No. 7. P. 1871–1876.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; главный врач, Сургутский клинический перинатальный центр; e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru.

Телицын Денис Петрович – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: telicyndenis@gmail.com.

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

Каспарова Анжелика Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: anzkasparova@yandex.ru.

Мордовина Инна Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: mar-mariot@yandex.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Larisa D. Belotserkovtseva – Honored Doctor of the Russian Federation, Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Medical Institute, Surgut State University; Chief Medical Officer, Surgut Regional Clinical Prenatal Centre; e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru.

Denis P. Telicyn – Postgraduate, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Medical Institute, Surgut State University; e-mail: telicyndenis@gmail.com.

Lyudmila V. Kovalenko – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology and General Pathology Medical Institute, Surgut State University; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

Angelika E. Kasparova – Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: anzkasparova@yandex.ru.

Inna I. Mordovina – PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: mar-mariot@yandex.ru.