

УДК 616-092

Преэклампсия: новый взгляд на молекулярно-генетические маркеры для прогнозирования и диагностики патологии

Карпова Н.С., Дмитренко О.П., Аршинова Е.С.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Преэклампсия (ПЭ) является наиболее распространенным осложнением, возникающим во время беременности, и представляет серьезную медико-социальную проблему, поскольку увеличивает частоту нежелательных исходов беременности как для матери, так для плода. В настоящее время своевременная диагностика и прогнозирование ПЭ является актуальной задачей. Существует широкий спектр потенциальных клинических, биохимических и биофизических биомаркеров прогнозирования развития этой патологии, однако ни один из них не был признан эффективным или надежным. Учитывая, что ПЭ является многофакторным заболеванием, значительный вклад в которое вносят генетические факторы, многими исследователями ведется поиск молекулярно-генетических паттернов, вовлеченных в патогенетические пути возникновения преэклампсии. В данном обзоре рассматриваются известные на сегодняшний день молекулярно-генетические биомаркеры, связанные с ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия; молекулярные биомаркеры; генетические факторы; ранняя диагностика; осложнения беременности.

Для цитирования: Карпова Н.С., Дмитренко О.П., Аршинова Е.С. Преэклампсия: новый взгляд на молекулярно-генетические маркеры для прогнозирования и диагностики патологии. *Патогенез*. 2022; 20(4): 17-26

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.04.17-26

Для корреспонденции: Карпова Наталия Сергеевна, e-mail: nataliakarpova.sp@gmail.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.08.2022

Preeclampsia: a new look at molecular genetic markers for the prognosis and diagnosis

Karpova N.S., Dmitrenko O.P., Arshinova E.S.

Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Preeclampsia (PE) is one of the most common complications of pregnancy. This condition elevates the frequency of undesirable pregnancy outcomes for both the mother and the fetus and represents a serious medical and social problem. For these reasons, it is crucial to timely diagnose and predict the PE course. Although there are multiple potential clinical, biochemical and biophysical biomarkers for predicting the development of PE, none of them has been found effective or reliable so far. As preeclampsia is a multifactorial disease, genetic factors also significantly contribute to its emergence and progression. Thus, potential molecular genetic patterns involved in the PE pathogenetic pathways are being searched for. This review focuses on currently known molecular genetic biomarkers related with PE.

Key words: preeclampsia; molecular markers; genetic factors; early diagnosis; complications of pregnancy.

For citation: Karpova N.S., Dmitrenko O.P., Arshinova E.S. [Preeclampsia: a new look at molecular genetic markers for the prognosis and diagnosis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(4): 17-26 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.04.17-26

For correspondence: Karpova Nataliia Sergeevna, e-mail: nataliakarpova.sp@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 12.08.2022

Введение

Преэклампсия (ПЭ) относится к наиболее частому осложнению беременности, которое возникает у 3–8% беременных женщин и входит в первую пятерку причин материнской заболеваемости и смертности, особенно при ранней манифестации патологии [1–3]. Частота преэклампсии варьирует в разных странах и регионах мира и зависит от уровня социально-экономического

развития страны, увеличения числа беременных позднего репродуктивного возраста, а также качества и доступности медицинской помощи [4]. В странах с низким и средним уровнем дохода населения распространенность ПЭ гораздо выше по сравнению с развитыми странами. Так, согласно данным ВОЗ в Африке и Азии почти одна десятая часть всех случаев смерти матерей связана с гипертензивными нарушениями во время беременности, в то время как в Латинской Америке с таки-

ми осложнениями связана одна четвертая часть случаев смерти матерей [3]. В Российской Федерации частота умеренной ПЭ среди беременных в 2018 году составила 27,4 на 1000 родов, а тяжелой ПЭ – 8,4 [5]. ПЭ является мультисистемным заболеванием, характеризующимся повышением после 20-й недели беременности систолического артериального давления выше 140 мм рт.ст и/или диастолического артериального давления выше 90 мм рт.ст независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности [1, 6, 7]. ПЭ может иметь раннее (до 34 недель беременности) или позднее начало (после 34 недель беременности) и может проявляться лёгкими или тяжёлыми симптомами.

Несмотря на многочисленные исследования на различных уровнях – генетическом, эпигенетическом, РНК, белковом, клеточном, органном и организменном – причина возникновения ПЭ до конца неясна. Существует множество теорий об этиологии и патогенезе ПЭ, однако единого мнения, полностью объясняющего какие патофизиологические процессы происходят в организме беременной с этой патологией, нет. Предполагается, что поверхностная инвазия трофобласта приводит к неадекватному ремоделированию спиральных артерий, что является причиной запуска реакции на дисфункцию эндотелия у матери и дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, которые приводят к появлению клинических признаков преэклампсии [8, 9]. Также ключевыми компонентами развития заболевания являются иммунная дезадаптация между матерью и плодом, системное воспаление, окислительный стресс, нарушение свёртываемости крови и значительный вклад генетических факторов, которые реализуются посредством взаимодействий, опосредованных влиянием окружающей среды (в том числе взаимодействие матери и плода) на реализацию генетической информации через взаимодействия генома, эпигенома, белков и внешних воздействий [10].

С развитием ПЭ связывают множество факторов риска, однако в большинстве случаев течение беременности, находясь под влиянием этих факторов, не осложняется ПЭ, что свидетельствует о важной роли генетической детерминанты в развитии заболевания. Доказательства того, что ПЭ имеет генетическую предрасположенность, были впервые подробно описаны в начале 1960-х годов группой исследователей, работавших в родильном доме Маргарет Хейг в Нью-Джерси. При анализе больших карт женщин с эклампсией ими обнаружено, что у сестер и дочерей женщин с ПЭ чаще развивается ПЭ [11]. Позднее шведскими исследователями было показано, что наследуемость ПЭ оценивается в ~55% и вклад в риск развития заболевания вносят как генетический компонент матери, так и плода, при этом вклад плода зависит от отцовских генов [12].

Несмотря на то, что ПЭ является заболеванием с семейно-генетической предрасположенностью, генетиче-

ский паттерн заболевания не до конца ясен и многими исследователями ведется поиск генетических предположений возникновения преэклампсии [13].

Генетические варианты, влияющие на развитие ПЭ

За последние годы было исследовано более 70 генов-кандидатов, выбранных в соответствии с их функциональными свойствами и вероятной ролью в патофизиологии ПЭ. В исследованиях ассоциации генов-кандидатов выявлена устойчивая связь между ПЭ и вариантами генов, участвующих в эндотелиальных функциях и связанных с регуляцией артериального давления, регулирующих метаболизм липидов и окислительный стресс, в свертывании и в иммунном ответе. Так, на развитие ПЭ могут влиять генетические варианты в генах *sVEGFR-1 (FLT1)*, *TGF-β*, *RAS*, *AGT*, *ACE*, *AGTR1*, *eNOS*, *EDN1*, *EPHX1*, *EPHX2*, *GST*, *NOX1*, *SOD2*, *APOE*, *LPL* и *ROS*, *F5*, *F2*, *MTHFR*, *IFN-γ*, *IL-1*, *IL-4*, *IL-10*, *IL-27*, *HLA-G*, *TGF-β*, *E*, *HLA-C2* и *KIR* (табл. 1) [14–38].

Важную роль в децидуализации, инвазии трофобластов и процессах плацентации во время беременности играют рецепторы активина А II типа (*ACVR2A*). Ранее было показано, что полиморфные локусы rs10497025, rs13430086 и LF004, LF013, LF020 гена *ACVR2A* ассоциированы с более тяжёлой ранней ПЭ [14].

Широко изучены гены, кодирующие белки ренин-ангиотензиновой системы, активация которой приводит к повышению артериального давления: ангиотензинпревращающий фермент (*ACE*), рецептор ангиотензина II типа 1 и типа 2 (*AGTR1*, *AGTR2*) и ангиотензиноген (*AGT*). Результаты многих исследований подтвердили ассоциацию полиморфизма I/D гена *ACE* с ПЭ [15]. Была показана высокая частота встречаемости генотипа DD и/или аллеля D гена *ACE* при преэклампсии в различных этнических группах населения, что согласуется с результатами нашего исследования, проведенного в когорте беременных женщин с гестационным диабетом, который является отдельным независимым фактором риска развития ПЭ [16].

На риск развития ПЭ влияют полиморфизмы в гене *eNOS*, изменение экспрессии которого приводит к снижению биодоступности NO, что играет важную роль в дисфункции эндотелия. Исследовательской группой Slijvančanin Jakovljević при анализе распределения генотипов и гаплотипов функциональных полиморфизмов гена *eNOS* в промоторе (rs2070744), интроне 4 (*VNTR 4b/a*) и экзоне 7 (rs1799983) в сербской популяции беременных женщин установлено, что полиморфизмы *eNOS* rs2070744 и *VNTR 4b/a* были связаны с риском ПЭ [17].

Ген *EDN1* кодирует белок, продуцирующийся эндотелиальными клетками и оказывающий сосудосуживающее воздействие. Galaviz-Hernandez с коллегами (2016) показали, что полиморфизм rs5370 гена *EDN1* отца снижает риск развития ПЭ и не связан с плацентарной экспрессией гена [18].

Таблица 1.

Единственные нуклеотидные полиморфизмы генов (single nucleotide polymorphisms, SNP), ассоциированные с ПЭ.

Ген	SNP	Координаты (GRCh38. p13)	Расположение	Замена аллеля	Частота ми- норного аллеля (MAF) *
<i>sVEGFR-1 (FLT1)</i>	rs4769613	chr13:28564472	Нет данных	C → T	0,475826
<i>VEGF</i>	rs3025039	chr6:43784799	POLR1C: Интронный вариант VEGFA: 3'UTR**	C → T	0,140742
<i>ACVR2A</i>	rs10497025	chr2:147904633	Интронный вариант	C → G	0,11830
	rs13430086	chr2:147929492	3'UTR	A → T	0,33036
	LF004	chr2:148340383	Интронный вариант	A → G	0,012
	LF013	chr2:148388204	Интронный вариант	A → G	0,012
	LF020	chr2:148390323	Интронный вариант	A → G	0,012
<i>ACE</i>	rs4646994 I/D полиморфизм	chr17:61565900	Интронный вариант	- > (289BP ALU)	Нет данных
<i>NOS3</i>	rs2070744	chr7:150992991	Интрон	C → T	0,65073
	rs1799983	chr7:150999023	Миссенс-вариант	T → G	0,68532
	VNTR 4b/a	Нет данных	Интронный вариант	вставка-делеция, где 4a обозначает четыре тандемных повтора из 27 п.н, а 4b – пять повторов	Нет данных
<i>EDN1</i>	rs5370	chr6:12296022	Миссенс-вариант	G → T	0,219136
<i>SOD2</i>	rs4880	chr6:159692840	Миссенс-вариант	A → G	0,488901
<i>LPL</i>	rs12470652	chr2:48694299	LHCGR: Миссенс-вариант STON1-GTF2A1L: Интрон- ный вариант	T → C	0,048968
<i>EPHX2</i>	rs4149232	chr8:27490643	Вышележащий вариант***	T → C	0,00556
	rs4149235	chr8:27490649	Вышележащий вариант	G → A	0,00059
	rs73227309	chr8:27490755	Вышележащий вариант	G → C	0,13505
	rs62504268	chr8:27490870	Вышележащий вариант	G → A	0,11001
<i>F5</i>	rs6025	chr1:169549811	Вышележащий вариант	C → T	0,022585
<i>F2</i>	rs1799963	chr11:46739505	3'UTR	G → A	0,01133
<i>LEPR</i>	rs1137100	chr1:65570758	Миссенс-вариант	A → G	0,265516
<i>IL-27</i>	rs153109	chr16:28507775	Интронный вариант	T → C	0,446775
	rs17855750	chr16:28503907	Миссенс-вариант	A → C	0,044624
<i>IL-10</i>	rs1800896	chr1:206773552	IL19: Интронный вариант IL10: 2КВ Вышележащий вариант	T → C	0,453255
<i>TNF-α</i>	rs1800629	chr6:31575254	Вышележащий вариант	G → A	0,152067
	rs361525	chr6:31575324	Вышележащий вариант	G → A	0,053032
<i>HLA-G</i>	1597ΔC	Нет данных	Экзонный вариант	делеция C из одной пары оснований в экзоне 3 в позиции 1597	Нет данных
<i>PLEKGI</i>	rs9478812	chr6:150774243	Интронный вариант	G → A	0,238396

Примечания: * для всего населения (согласно dbSNP: a database of single nucleotide polymorphisms; <https://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).
** 3'UTR – 3'-Нетранслируемая область. *** Upstream Variant – Вышележащий от гена вариант.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является активатором васкулогенеза и ангиогенеза. Изменения уровня белка VEGF могут указывать на ранние стадии развития ПЭ. Количество исследований, в которых исследовали полиморфизмы гена *VEGF*, невелико. Результаты наблюдений, проведенных исследовательскими группами Zusterzeel (2002) и Andraweera (2009), выявили, что варианты, присутствующие в генах *VEGF*, *PIGF* и *GST1* отца, могут удвоить риск развития ПЭ [19, 20]. В другом исследовании было показано, что у беременных с гомозиготным генотипом ТТ rs3025039 отмечается высокий риск развития тяжелой ПЭ. Наличие аллеля Т rs3025039 как у матери, так и у новорожденного значительно увеличивает риск тяжелой ПЭ [21].

Одним из основных патогенетических звеньев ПЭ является оксидативный стресс, защитную роль при котором играет фермент супероксиддисмутаза 2 (SOD2), экспрессия которого находится под контролем гена *SOD2*. При оценке полиморфизма rs4880 гена *SOD2* Люо и соавторами выявлена значительная связь с преэклампсией у матерей и отцов с генотипом ТТ в 698 триадах мать/отец/новорожденный. Это исследование выявило практически одинаковый риск развития ПЭ при обоих комбинированных генотипах ТТ у матерей и отцов и триадах мать/отец/новорожденный. Однако наличие генотипа ТТ только у одного из пары мать-отец или мать-новорожденный не было связано с ПЭ [22].

Ген *LPL* кодирует фермент липопротеинлипазу, участвующую в метаболизме липидов. Было обнаружено, что полиморфизм rs12470652 гена *LpL* в парах мать-новорожденный ассоциирован с риском развития тяжелой ПЭ [23]. Однонуклеотидные полиморфизмы (rs4149232, rs4149235, rs73227309 и rs62504268) в промоторной области гена *EPHX2*, кодирующий липидный медиатор растворимую эпоксидгидролазу (sEH), были достоверно связаны с ПЭ [24].

Nevalainen и коллеги (2018) оценили у женщин, плода и отцов полиморфизмы в тромбофильных генах фактора V Лейдена (*F5*), протромбина и MTHFR как факторы риска ПЭ. Авторы обнаружили значительные различия между случаями и контрольной группой по материнскому фактору V Лейдена (*F5*) и MTHFR плода, но не обнаружили различий ни по одному из полиморфизмов, проанализированных в группе отцов [25]. Метаанализ Fong с соавторами (2014) показал ассоциацию более высокий риск тяжелой ПЭ с полиморфизмом rs6025 гена *F5*, rs1799963 гена *F2*, rs1137100 гена рецептора лептина (*LEPR*) с высоким риском тяжелой ПЭ [26].

Интерлейкины являются медиаторами, участвующими в патогенезе ПЭ, усиливая воспалительную реакцию на клетки трофобласта, что приводит к уменьшению инвазии и ремоделированию спиральных артерий. К генам, кодирующим интерлейкины, относятся *TNF- α* , *IL-1*, *IL-4*, *IL-10*, *IL-27*, *HLA-G*, *TGF- β* , *E*, *HLA-C2* и *KIR*. Наличие у беременных женщин генотипа AA rs1800629 и rs361525 гена *TNF- α* увеличивает возможность развития ПЭ в 4 раза [27]. Радьков и коллеги показали влия-

ние rs1800896 гена *IL-10* на возможность развития ПЭ, при этом было установлено, что риск развития ранней и поздней ПЭ увеличивается у носителей аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном состоянии [28]. Высокий риск ранней тяжелой преэклампсии наблюдается у носителей аллеля G rs153109 гена *IL-27*, участвующего в иммунном ответе. В то же время у женщин с генотипами GT/GG и GT rs17855750 гена *IL-27* наблюдается значительно высокий риск легкой ПЭ [29]. Клетками трофобласта экспрессируются антигены гистосовместимости, из которых только HLA-C взаимодействует со специфическими KIR рецепторами NK-клеток децидуальной ткани матери, обеспечивая оптимальную инвазию клеток трофобласта и кровоснабжение плода. Установлено, что изменение экспрессии *HLA-G* связано с риском возникновения ПЭ. Рядом исследований показано, что взаимодействия между вариантами материнских генов и генами, кодирующими HLA-C плода, предрасполагают к ПЭ в европейской, африканской и китайской популяциях [30]. Durmanova и соавтры (2017) не выявили значимых различий в частотах аллелей или генотипов полиморфизмов вставки/делеции и 1597 Δ C гена *HLA-G* и 1597 Δ C гена *HLA-G*, между случаями ПЭ и контрольной группой в словацкой популяции [31].

Результаты ассоциативных исследований противоречивы и на сегодняшний день не идентифицирован ни один определенный ген восприимчивости, что может быть связано с различиями в популяциях и небольшими размерами исследуемых выборок. Кроме того, большинство исследований было сосредоточено на материнском генотипе, даже если это заболевание связано с генетическими факторами обоих родителей.

Исследования генетического картирования и сцепления, проведенные в семейных родословных, выявили по меньшей мере восемь различных хромосомных областей, связанных с ПЭ, причем наибольшее количество локусов, ассоциированных с ПЭ расположено на хромосоме 2. Использование методов генетической связи позволило идентифицировать варианты в генах *ACVR2A*, *STOX1* и *ERAP2*, которые могут предрасполагать к ПЭ [32, 33]. Мозес и соавторы (2006) обнаружили более чем 10-кратную дифференциальную экспрессию гена рецептора активина *ACVR2* в образцах децидуальной ткани между женщинами с ПЭ и нормотензивными женщинами [34].

Общегеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили генетические варианты, которые могут объяснить часть вариаций фенотипов ПЭ. В первом GWAS ПЭ были идентифицированы два локуса вблизи гена ингибина бета В. В исследовании Johnson et al (2012) не было выявлено статистически значимой ассоциации при анализе популяций Норвегии и Финляндии с ранее идентифицированными полиморфизмами в крупных GWAS. Исследователи предположили, что причиной этому могла быть взаимосвязь ПЭ с полиморфизмами, которые не анализировались, но находятся в сцеплении с выявленными генетическими вариантами [35]. Zhao et al (2013) в рамках крупномасштабного

GWAS не выявили никаких ассоциаций, что вероятно связано с анализом только генотипа матери [36]. Позднее в полногеномном поиске ассоциации с ПЭ была выявлена ассоциация патологии с rs4769613. Данный полиморфизм располагается поблизости с геном *FLT1*, белковый продукт которого является патогенетическим фактором ПЭ. Причем большую роль играет полиморфизм плода, а не матери [37]. Полногеномное исследование многоэтнической когорты матерей с ПЭ обнаружило ассоциацию полиморфизма rs9478812 в интронной области гена, кодирующего белок *PLEKGI*, который участвует в регуляции артериального давления [38].

Внеклеточная ДНК как биомаркёр ПЭ

Мощным диагностическим инструментом в алгоритме пренатальной диагностики хромосомных аномалий является скрининг внеклеточной ДНК (cell free fetal, cfDNA) [39]. Общая бесклеточная ДНК (cfDNA), впервые описанная в 1997 году учеными Оксфордского университета, состоит как из внеклеточной ДНК плода (cffDNA), являющейся продуктом нормального апоптоза плаценты, так и из материнской cfDNA, полученной из материнских лейкоцитов. В различных исследованиях сообщалось о количественных изменениях cffDNA в плазме крови матери при развитии ПЭ. Повышенные уровни cffDNA наблюдались у пациентов до появления симптомов ПЭ, предположительно из-за усиления гипоксии и апоптоза плаценты [40]. Оценивая изменения концентрации cfDNA и cffDNA на 11–14-й, 24–26-й и 30–32-й неделях беременности Karapetian с коллегами обнаружили, что концентрация cfDNA не различалась в первом и втором триместрах, но значительно увеличивалась на 30–32 неделе как в контрольной группе, так и в группе ПЭ, а уровень cffDNA в группе ПЭ был значительным только во второй половине беременности. Проведенный ими ROC-анализ показал, что предельное значение концентрации cffDNA в крови матери на 11–14-й неделе беременности имело наибольшую ценность для прогнозирования ПЭ с чувствительностью 85,0% и специфичностью 81,8% [41]. Систематический обзор Wu и коллег (2021) исследований, в которых сообщалось о концентрациях общей cfDNA показал, что отмечалось значительное увеличение концентрации общей cfDNA в первом триместре у женщин, у которых позже развилась ПЭ [42]. Однако до сих пор нет единого мнения относительно диагностической и прогностической ценности внеклеточной ДНК при ПЭ, что может быть объяснено отсутствием стандартизированных протоколов количественной оценки, неоднородностью и сложностью интерпретации опубликованных данных [43]. Кроме того, мало что известно о механизмах, запускающих высвобождение бесклеточной ДНК в кровоток, или роли внеклеточной ДНК на исходы матери и ребенка с ПЭ. Поэтому необходимы последующие исследования для полного выяснения роли внеклеточной ДНК при преэклампсии.

Несмотря на выявленные за последние годы гены, варианты в которых ассоциированы с ПЭ, все еще остается

не выявленным ключевой ген, влияющий на развитие патологии. В связи с этим актуальным является проведение новых GWAS и meta-GWAS исследований на больших выборках с разной этнической принадлежностью, учитывая анализ ассоциации отдельно для ранней и поздней ПЭ, что позволит увеличить статистическую мощность для выявления потенциальных генов, полезных для прогнозирования и ранней диагностики. Также значительный вклад может внести последующая оценка прогностической и диагностической ценности каждого генетического варианта в исследованиях случай-контроль.

Длина теломер как биомаркёр ПЭ

Плацента обеспечивает питательный и газообмен между плодом и матерью. По мере прогрессирования беременности клетки плаценты начинают стареть и на поздних сроках беременности достигают стареющего апоптотического состояния, активируемого рядом внутренних и внешних факторов, включая окислительный стресс и повреждение ДНК. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что старение клеток плацентарной и плодной мембран является результатом истощения теломер [44].

Теломеры — это нуклеопротеиновые структуры, локализующиеся на концах эукариотических хромосом и состоящие из простых tandemных гексамерных повторов (TTAGGG) в ассоциации с белками шелтринового комплекса [45]. Теломеры играют важную роль в поддержании геномной и клеточной целостности и уменьшение их длины обусловлено неполной репликацией концов хромосом при делении клетки и в результате воздействия деструктивных факторов (нуклеазы, активные формы кислорода, свободные радикалы) [46].

В 2010 году исследовательской группой Бирон-Шенталь впервые было сообщено о признаках клеточного старения при ПЭ. Они продемонстрировали, что при беременности с ПЭ теломеры значительно короче в трофобласте со сниженной экспрессией hTERTs с повышенной частотой агрегации теломер по сравнению с неосложненными беременностями [47]. В более позднем исследовании они обнаружили, что процент трофобластов с короткими теломерами и агрегация теломер были выше в образцах плаценты от женщин с ПЭ с ранним началом по сравнению с ПЭ с поздним началом, при этом процент трофобластов с короткими теломерами обеих группах с ПЭ был выше по сравнению с контролем [30].

Длина теломер при беременности, осложненной ПЭ, изучалась не только в плаценте, но и лейкоцитах периферической и пуповинной крови. В предыдущих исследованиях, сравнивающих длину теломер в циркулирующих лейкоцитах при ПЭ и нормальной беременности, а также лейкоцитах, выделенных из пуповинной крови, не выявлено каких-либо различий в длине теломер [48, 49]. Однако исследование Zhang и коллег показало, что у пациенток с ПЭ относительная длина теломер лейкоцитов материнской периферической крови и пуповинной крови

больше, чем у женщин с нормально протекающей беременностью [50]. Необходимы дальнейшие исследования, для того чтобы определить может ли длина теломер лейкоцитов периферической крови матери служить полезным инструментом для диагностирования ПЭ.

РНК биомаркёры ПЭ

Многие физиологические и биохимические процессы, связанные с функцией плаценты, координируются белками, которые образуют сложные сети взаимодействий в плаценте, во многом зависящие от РНК. Обнаружение циркулирующей РНК плаценты/плода как в материнской плазме, так и в цельной крови открывает многообещающие возможности для выявления новых биомаркёров ПЭ.

Известно, что мРНК плацентарного происхождения, количественно коррелирующие с кодируемыми ими белками, обнаруживается в плазме матери уже на 4-й неделе беременности и быстро элиминируется после родов. Количественное определение транскриптов мРНК фетоплацентарного происхождения затруднено из-за того, что 90% циркулирующих нуклеиновых кислот в материнской крови происходят от матери, а остальные – от плода. Эту проблему можно частично преодолеть, исследуя гены, высоко экспрессируемые в плаценте по сравнению с другими тканями. Например, циркулирующая мРНК, кодирующая хорионический гонадотропин человека, с большей вероятностью будет происходить от плода по сравнению с мРНК повсеместно экспрессируемых генов. Такие транскрипты мРНК могут дифференциально экспрессироваться при ПЭ и это различие может быть неинвазивно оценено в материнской крови. Повышенная экспрессия мРНК генов *PLAC3*, *ERVWE1*, *CGB*, *CRH*, *PLAC4* и *TGBP* в преэклампсической плаценте была обнаружена исследо-

вательской группой Paiva, но в материнской цельной крови беременных с ПЭ были значительно повышены только *PLAC3*, *PLAC4*, *CRH* и *ERVWE1* по сравнению с контрольной группой. Интересно, что изменения транскрипционного профиля выявлялись уже к 13–15-й неделям и достигали высоких значений к 28 неделям беременности, а повышение уровня транскриптов мРНК *PLAC3* и *CRH* при ПЭ по сравнению с контролем было более выраженным в цельной крови матери, чем в плаценте. В других исследованиях были обнаружены изменения экспрессии таких генов, как *VEGF*, *sFlt1*, *PIGF*, *SENG*, *PAPP-A*, *PP13*, *HSP70* и *HbF*, которые показали определенную роль в прогнозировании и диагностике ПЭ [51, 52]. Purwosunu с коллегами сообщили, что семь маркеров мРНК (*FLT1*, *VEGFA*, *endoglin*, *PLAT*, *SERPINE1*, *PLAC1* и *SELP*), измеренных в материнской плазме на 15–20-й неделях беременности, могут предсказать ПЭ до клинического начала с 84% чувствительностью при 95% специфичности [53]. Sekizawa и соавторы использовали анализ транскриптов мРНК для *Flt-1*, эндоглина и фактора роста плаценты, измеренных в материнской цельной крови на 15–20-й неделях беременности и смогли предсказать развитие ПЭ с чувствительностью 66% при 90% специфичности [54]. Galaziou с коллегами также обнаружили, что в крови женщин с ПЭ повышена экспрессия мРНК *sFlt-1* [55]. Позднее Lim с соавторами, проведя метанализ данных, продемонстрировали, что большая достоверность прогнозирования ПЭ может быть достигнута с использованием соотношения *sFlt-1/PIGF* [56]. Также у беременных с ПЭ обнаружена повышенная экспрессия в синцитиотрофобластах гена *BCL2*, который является наиболее часто изучаемым маркёром апоптоза при плацентарной дисфункции [57].

Таким образом, выявлены изменения экспрессии ряда генов в процессе развития ПЭ (рис. 1), но ещё пред-



Рис. 1. Обобщённая схема изменения дифференциальной экспрессии генов в плаценте и цельной крови матери при преэклампсии.

стоит обнаружить «спусковой механизм», который влияет на данные изменения.

Заключение

В этом обзоре мы проанализировали современный взгляд на биомаркеры ПЭ с точки зрения молекулярной биологии. ПЭ является заболеванием с семейно-генетической предрасположенностью, генетический паттерн заболевания не до конца ясен. За последние годы выявлен ряд генов, варианты в которых ассоциированы с ПЭ, тем не менее, на сегодняшний день универсальный ген, влияющий на развитие патологии, не идентифицирован. Важно отметить, что большинство исследований были сосредоточены на кодирующей области генов-кандидатов, пренебрегая анализом некодирующих участков ДНК. В связи с этим актуальным является проведение новых GWAS, meta-GWAS и экспрессионных исследований, учитывая анализ ассоциации отдельно для ранней и поздней ПЭ. Также значительный вклад может внести последующая оценка прогностической и диагностической ценности каждого генетического варианта и экспрессии генов в исследованиях случай-контроль. Нет единого мнения относительно диагностической и прогностической ценности внеклеточной ДНК при ПЭ ввиду того, что механизмы, запускающие высвобождение внеклеточной ДНК в кровоток, мало изучены. Получены немногочисленные данные, свидетельствующие об изменении длины теломер как в трофобластах плаценты, так и лейкоцитах периферической крови матери. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки прогностического потенциала длины теломер лейкоцитов. Кроме того, за последнее десятилетие была изучена дифференциальная экспрессия РНК ряда генов, которая обнаружена при ПЭ, как в крови матери, так и плаценте. Для оценки прогностического потенциала этих маркеров еще предстоит обнаружить «спусковой механизм», который влияет на данные изменения.

Авторский вклад

Карпова Н.С. предложила идею для обзорной статьи, участвовала в процессе сбора, систематизации, написания и редактировании текста; Дмитренко О.П. участвовала в процессе сбора, систематизации, написания и редактировании текста; Аршинова Е.С. участвовала в редактировании текста обзора.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». 2021. Режим доступа: <https://mz.mosreg.ru/download/document/10106579> Дата обращения: 07.07.2022
2. Townsend R., O'Brien P., Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr. Blood Press. Control.* 2016; 9: 79–94. DOI: 10.2147/IBPC.S77344
3. WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva, Switzerland: The World Health Organization;

- tion; 2011. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/> Дата обращения: 07.07.2022
4. Zhang N., Tan J., Yang H., Khalil R.A. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western and developing world. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 182: 114247. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114247
5. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Москва: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава Российской Федерации, 2017. 171 с.
6. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122(5): 1122–1131. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
7. ACOG Practice Bulletin No. 202 Summary: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133(1): 1. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003019
8. Jim B., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin. Nephrol.* 2017; 37(4): 386–397. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.011
9. Thilaganathan B. Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51(6): 714–717. DOI: 10.1002/uog.19081
10. Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2009; 22(8): 633–635. DOI:10.1080/14767050902866804
11. Chesley L.C., Cosgrove R.A., Annito J.E. Pregnancies in the sisters and daughters of eclamptic women. *Obstet. Gynecol.* 1962; 20: 39–46. DOI:10.1097/00006250-196207000-00004
12. Lie R.T., Rasmussen S., Brunborg H., Gjessing H.K., Lie-Nielsen E., Irgens L.M. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population-based study. *BMJ.* 1998; 316(7141): 1343–1347. DOI: 10.1136/bmj.316.7141.1343
13. Guo R., Teng Z., Wang Y., Zhou X., Xu H., Liu D. Integrated Learning: Screening Optimal Biomarkers for Identifying Preeclampsia in Placental mRNA Samples. *Comput. Math. Methods Med.* 2021; 2021: 6691096. DOI: 10.1155/2021/6691096
14. Ferreira L.C., Gomes C.E., Araújo A.C., Bezerra P.F., Duggal P., Jeronimo S.M. Association between ACVR2A and early-onset preeclampsia: replication study in a Northeastern Brazilian population. *Placenta.* 2015; 36(2): 186–190. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.11.007
15. Buurma A.J., Turner R.J., Driessen J.H., Mooyaart A.L., Schoones J.W., Bruijn J.A., Bloemenkamp K.W., Dekkers O.M., Baelde H.J. Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Hum. Reprod Update.* 2013; 19(3): 289–303. DOI: 10.1093/humupd/dms060
16. Dmitrenko O.P., Karpova N.S., Nurbekov M.K., Papyshva O.V. I/D Polymorphism Gene ACE and Risk of Preeclampsia in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Dis Markers.* 2020; 2020: 8875230. DOI: 10.1155/2020/8875230
17. Slijvancanin Jakovljevic T., Kontic-Vucinic O., Nikolic N., Carkic J., Stamenkovic J., Soldatovic I., Milasin J. Association Between Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) -786 T/C and 27-bp VNTR 4b/a Polymorphisms and Preeclampsia Development. *Reprod. Sci.* 2021; 28(12): 3529–3539. DOI: 10.1007/s43032-021-00632-0
18. Galaviz-Hernandez C., Arámbula-Meraz E., Medina-Bastidas D., Sosa-Macías M., Lalzalde-Ramos B.P., Ortega-Chávez M., Hernandez-García L. The paternal polymorphism rs5370 in the EDN1 gene decreases the risk of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016; 6(4): 327–332. DOI: 10.1016/j.preghy.2016.07.002
19. Perez N., Ostojic S., Smirčić A., Hodžić A., Kapović M., Peterlin B. The -2549 insertion/deletion polymorphism in the promoter region of the VEGFA gene in couples with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015; 32(12): 1789–1794. DOI: 10.1007/s10815-015-0593-0
20. Zusterzeel P.L., te Morsche R., Rajmakers M.T., Roes E.M., Peters W.H., Steegers E.A. Paternal contribution to the risk for pre-eclampsia. *J. Med. Genet.* 2002; 39(1): 44–45. DOI: 10.1136/jmg.39.1.44
21. Procopciuc L.M., Caracostea G., Zaharie G., Stamatian F. Maternal/newborn VEGF-C936T interaction and its influence on the risk, severity and prognosis of preeclampsia, as well as on the maternal angiogenic profile. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2014; 27(17): 1754–1760. DOI: 10.3109/14767058.2014.942625
22. Luo Z.C., Julien P., Wei S.Q., Audibert F., Fraser W.D.; Maternal and Infant Research on Oxidative Stress (MIROS) study group. Association of pre-eclampsia with SOD2 Ala16Val polymorphism

- among mother-father-infant triads. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018; 142(2): 221–227. DOI: 10.1002/ijgo.12528
23. Procopciuc L.M., Zaharie G., Caracostea G., Stamatian F. Newborn LpL (Ser447Stop, Asn291Ser) genotypes and the interaction with maternal genotypes influence the risk for different types of preeclampsia: modulating effect on lipid profile and pregnancy outcome. *Gynecol. Endocrinol.* 2014; 30(3): 221–225. DOI: 10.3109/09513590.2013.871512
 24. Sari İ., Ökten H., Aktan Ç., Cihan E. Association of the sEH gene promoter polymorphisms and haplotypes with preeclampsia. *J. Med. Biochem.* 2020; 39(4): 428–435. DOI: 10.5937/jomb0-27745
 25. Nevalainen J., Ignatius J., Savolainen E.R., Ryyanen M., Jarvenpää J. Placenta-mediated pregnancy complications are not associated with fetal or paternal factor V Leiden mutation. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 230: 32–35. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.09.016
 26. Fong F.M., Sahemey M.K., Hamedy G., Eytayo R., Yates D., Kuan V., Thangaratnam S., Walton R.T. Maternal genotype and severe preeclampsia: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2014; 180(4): 335–345. DOI: 10.1093/aje/kwu151
 27. Tavakkol Afshari Z., Rahimi H.R., Ehteshamfar S.M., Ganjali R., Tara F., Shapouri Moghadam A. Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1- β Polymorphisms in Pre-Eclampsia. *Iran J. Immunol.* 2016; 13(4): 309–316.
 28. Радьков О.В., Кориичкина 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: 78.
 29. Chen P., Gong Y., Pu Y., Wang Y., Zhou B., Song Y., Wang T., Zhang L. Association between polymorphisms in IL-27 gene and pre-eclampsia. *Placenta.* 2016; 37: 61–4. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.11.003
 30. Farladansky-Gershnel S., Gal H., Kidron D., Krizhanovsky V., Amiel A., Sukenik-Halevy R., Biron-Shental T. Telomere Homeostasis and Senescence Markers Are Differently Expressed in Placentas From Pregnancies With Early- Versus Late-Onset Preeclampsia. *Reprod. Sci.* 2019; 26(9): 1203–1209. DOI: 10.1177/1933719118811644
 31. Durmanova V., Drobny J., Shawkatova I., Dlhopolcek J., Bucova M. Analysis of HLA-G gene polymorphisms in Slovak women with pre-eclampsia. *Bratisl. Lek. Listy.* 2017; 118(9): 517–522. DOI: 10.4149/BLL_2017_100
 32. van Dijk M., Mulders J., Poutsma A., Könst A.A., Lachmeijer A.M., Dekker G.A., Blankenstein M.A., Oudejans C.B. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat. Genet.* 2005; 37(5): 514–519. DOI: 10.1038/ng1541
 33. Johnson M.P., Roten L.T., Dyer T.D., East C.E., Forsmo S., Blangero J., Brennecke S.P., Austgulen R., Moses E.K. The ERAP2 gene is associated with preeclampsia in Australian and Norwegian populations. *Hum. Genet.* 2009; 126(5): 655–666. DOI: 10.1007/s00439-009-0714-x
 34. Moses E.K., Fitzpatrick E., Freed K.A., Dyer T.D., Forrest S., Elliott K., Johnson M.P., Blangero J., Brennecke S.P. Objective prioritization of positional candidate genes at a quantitative trait locus for pre-eclampsia on 2q22. *Mol. Hum. Reprod.* 2006; 12(8): 505–512. DOI: 10.1093/molehr/gal056
 35. Johnson M.P., Brennecke S.P., East C.E., Göring H.H., Kent J.W. Jr., Dyer T.D., Said J.M., Roten L.T., Iversen A.C., Abraham L.J., Heinonen S., Kajantie E., Kere J., Kivinen K., Pouta A., Laivuori H.; FINNPEC Study Group, Austgulen R., Blangero J., Moses E.K. Genome-wide association scan identifies a risk locus for preeclampsia on 2q14, near the inhibin, beta B gene. *PLoS One.* 2012; 7(3): e33666. DOI: 10.1371/journal.pone.0033666
 36. Zhao L., Bracken M.B., DeWan A.T. Genome-wide association study of pre-eclampsia detects novel maternal single nucleotide polymorphisms and copy-number variants in subsets of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study cohort. *Ann. Hum. Genet.* 2013; 77(4): 277–287. DOI: 10.1111/ahg.12021
 37. McGinnis R., Steinhorsdottir V., Williams N.O., Thorleifsson G., Shooter S., Hjartardottir S., Bumpstead S., Stefansdottir L., Hildyard L., Sigurdsson J.K., Kemp J.P., Silva G.B., Thomsen L.C.V., Jääskeläinen T., Kajantie E., Chappell S., Kalsheker N., Moffett A., Hiby S., Lee W.K., Padmanabhan S., Simpson N.A.B., Dolby V.A., Staines-Urias E., Engel S.M., Haugan A., Trogstad L., Svyatova G., Zakhidova N., Najmutdinova D.; FINNPEC Consortium; GOPEC Consortium, Dominiczak A.F., Gjessing H.K., Casas J.P., Dudbridge F., Walker J.J., Pipkin F.B., Thorsteinsdottir U., Geirsson R.T., Lawlor D.A., Iversen A.C., Magnus P., Laivuori H., Stefansson K., Morgan L. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat. Genet.* 2017; 49(8): 1255–1260. DOI: 10.1038/ng.3895
 38. Gray K.J., Kovacheva V.P., Mirzakhani H., Bjornes A.C., Almoguera B., DeWan A.T., Triche E.W., Saftlas A.F., Hoh J., Bodian D.L., Klein E., Huddleston K.C., Ingles S.A., Lockwood C.J., Hakonarson H., McElrath T.F., Murray J.C., Wilson M.L., Norwitz E.R., Karumanchi S.A., Bateman B.T., Keating B.J., Saxena R. Gene-Centric Analysis of Preeclampsia Identifies Maternal Association at PLEKHG1. *Hypertension.* 2018; 72(2): 408–416. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10688
 39. Sarzynska-Nowacka U., Kosinski P., Wielgos M. Is there a future for cell-free fetal dna tests in screening for preeclampsia? *Ginek. Pol.* 2019; 90(1): 55–60. DOI: 10.5603/GP.2019.0009
 40. Hahn S., Rusterholz C., Hösl I., Lapaire O. Cell-free nucleic acids as potential markers for preeclampsia. *Placenta.* 2011; 32 Suppl: S17–S20. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.06.018
 41. Karapetian A.O., Baev O.R., Sadekova A.A., Krasnyi A.M., Sukhikh G.T. Cell-Free Foetal DNA as a Useful Marker for Preeclampsia Prediction. *Reprod. Sci.* 2021; 28(5): 1563–1569. DOI: 10.1007/s40302-021-00466-w
 42. Wu Y., Werlang A., Cheng W., Lanes A., Wen S.W., Walker M. Association between Levels of Total Cell-Free DNA and Development of Preeclampsia-A Literature Review. *AJP Rep.* 2021; 11(1): e38–e48. DOI: 10.1055/s-0040-1721674
 43. Contro E., Bernabini D., Farina A. Cell-Free Fetal DNA for the Prediction of Pre-Eclampsia at the First and Second Trimesters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol. Diagn. Ther.* 2017; 21(2): 125–135. DOI: 10.1007/s40291-016-0245-9
 44. Kohlrausch F.B., Keefe D.L. Telomere erosion as a placental clock: From placental pathologies to adverse pregnancy outcomes. *Placenta.* 2020; 97: 101–107. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.06.022
 45. Armanios M., Blackburn E.H. The telomere syndromes. *Nat. Rev. Genet.* 2012; 13(10): 693–704. DOI: 10.1038/nrg3246. Erratum in: *Nat. Rev. Genet.* 2013; 14(3): 235.
 46. Victorelli S., Passos J.F. Telomeres and Cell Senescence – Size Matters Not. *EBioMedicine.* 2017; 21: 14–20. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.027
 47. Biron-Shental T., Sukenik-Halevy R., Sharon Y., Goldberg-Bittman L., Kidron D., Fejgin M.D., Amiel A. Short telomeres may play a role in placental dysfunction in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202(4): 381.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.036
 48. Lekva T., Roland M.C.P., Estensen M.E., Norwitz E.R., Tilburgs T., Henriksen T., Bollerslev J., Normann K.R., Magnus P., Olstad O.K., Aukrust P., Ueland T. Dysregulated non-coding telomerase RNA component and associated exonuclease XRN1 in leucocytes from women developing preeclampsia-possible link to enhanced senescence. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 19735. DOI: 10.1038/s41598-021-99140-z. Erratum in: *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 22572.
 49. Sukenik-Halevy R., Amiel A., Kidron D., Liberman M., Ganor-Paz Y., Biron-Shental T. Telomere homeostasis in trophoblasts and in cord blood cells from pregnancies complicated with preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214(2): 283.e1–83.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.050
 50. Zhang R., Du J., Xiao Z., Jiang Y., Jin L., Weng Q. Association between the peripartum maternal and fetal telomere lengths and mitochondrial DNA copy numbers and preeclampsia: a prospective case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022; 22(1): 483. DOI: 10.1186/s12884-022-04801-0
 51. He A., Zhou Y., Wei Y., Li R. Potential protein biomarkers for preeclampsia. *Cureus.* 2020; 12(6): e8925. DOI: 10.7759/cureus.8925
 52. Paiva P., Whitehead C., Saglam B., Palmer K., Tong, S. Measurement of mRNA transcripts of very high placental expression in maternal blood as biomarkers of preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(11): E1807–E1815. DOI: 10.1210/jc.2011-1233
 53. Purwosunu Y., Sekizawa A., Okazaki S., Farina A., Wibowo N., Nakamura M., Rizzo N., Saito H., Okai T. Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free messenger RNA in maternal plasma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 200(4): 386.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.11.035
 54. Sekizawa A., Purwosunu Y., Farina A., Shimizu H., Nakamura M., Wibowo N., Rizzo N., Okai T. Prediction of pre-eclampsia by an

- analysis of placenta-derived cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15–20 weeks of gestation. *BJOG*. 2010; 117(5): 557–564. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02491.x
55. Galaziou A., Filidou E., Spathakis M., Arvanitidis K., Arzou B.C., Galazios G., Kolios G. Imbalance of growth factors mRNA expression associated with oxidative stress in the early pregnancy loss. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2021; 1–7. DOI: 10.1080/14767058.2021.1907337
 56. Lim S., Li W., Kemper J., Nguyen A., Mol B.W., Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2021; 137(1): 72–81. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000419
 57. Whitehead C.L., Walker S.P., Lappas M., Tong S. Circulating RNA coding genes regulating apoptosis in maternal blood in severe early onset fetal growth restriction and pre-eclampsia. *J. Perinatol.* 2013; 33(8): 600–604. DOI: 10.1038/jp.2013.16
- ## References
1. *Clinical guidelines “Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period.”* 2021. Available at: <https://mz.mosreg.ru/download/document/10106579> Retrieved: 07.07.2022 (in Russian)
 2. Townsend R., O’Brien P., Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr. Blood Press. Control.* 2016; 9: 79–94. DOI: 10.2147/IBPC.S77344
 3. *WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia.* Geneva, Switzerland: The World Health Organization; 2011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/> Retrieved: 07.07.2022
 4. Zhang N., Tan J., Yang H., Khalil R.A. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western and developing world. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 182: 114247. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114247
 5. *The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation.* Moscow: Russian Research Institute of Health, 2017. 171 p. (in Russian)
 6. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122(5): 1122–1131. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
 7. ACOG Practice Bulletin No. 202 Summary: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133(1): 1. DOI: 10.1097/AOG.00000000000003019
 8. Jim B., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin. Nephrol.* 2017; 37(4): 386–397. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.011
 9. Thilaganathan B. Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51(6): 714–717. DOI: 10.1002/uog.19081
 10. Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2009; 22(8): 633–635. DOI: 10.1080/14767050902866804
 11. Chesley L.C., Cosgrove R.A., Annitto J.E. Pregnancies in the sisters and daughters of eclamptic women. *Obstet. Gynecol.* 1962; 20: 39–46. DOI: 10.1097/00006250-196207000-00004
 12. Lie R.T., Rasmussen S., Brunborg H., Gjessing H.K., Lie-Nielsen E., Irgens L.M. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population-based study. *BMJ.* 1998; 316(7141): 1343–1347. DOI: 10.1136/bmj.316.7141.1343
 13. Guo R., Teng Z., Wang Y., Zhou X., Xu H., Liu D. Integrated Learning: Screening Optimal Biomarkers for Identifying Preeclampsia in Placental mRNA Samples. *Comput. Math. Methods Med.* 2021; 2021: 6691096. DOI: 10.1155/2021/6691096
 14. Ferreira L.C., Gomes C.E., Araújo A.C., Bezerra P.F., Duggal P., Jeronimo S.M. Association between ACVR2A and early-onset pre-eclampsia: replication study in a Northeastern Brazilian population. *Placenta.* 2015; 36(2): 186–190. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.11.007
 15. Buurma A.J., Turner R.J., Driessen J.H., Mooyaart A.L., Schoones J.W., Bruijn J.A., Bloemenkamp K.W., Dekkers O.M., Baelde H.J. Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Hum. Reprod Update.* 2013; 19(3): 289–303. DOI: 10.1093/humupd/dms060
 16. Dmitrenko O.P., Karpova N.S., Nurbekov M.K., Papysheva O.V. I/D Polymorphism Gene ACE and Risk of Preeclampsia in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Dis Markers.* 2020; 2020: 8875230. DOI: 10.1155/2020/8875230
 17. Slijvancanin Jakovljevic T., Kontic-Vucinic O., Nikolic N., Carkic J., Stamenkovic J., Soldatovic I., Milasin J. Association Between Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) -786 T/C and 27-bp VNTR 4b/a Polymorphisms and Preeclampsia Development. *Reprod. Sci.* 2021; 28(12): 3529–3539. DOI: 10.1007/s43032-021-00632-0
 18. Galaviz-Hernandez C., Arámbula-Meraz E., Medina-Bastidas D., Sosa-Macías M., Lazalde-Ramos B.P., Ortega-Chávez M., Hernandez-García L. The paternal polymorphism rs5370 in the EDN1 gene decreases the risk of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016; 6(4): 327–332. DOI: 10.1016/j.preghy.2016.07.002
 19. Perez N., Ostojic S., Smirčić A., Hodžić A., Kapović M., Peterlin B. The -2549 insertion/deletion polymorphism in the promoter region of the VEGFA gene in couples with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015; 32(12): 1789–1794. DOI: 10.1007/s10815-015-0593-0
 20. Zusterzeel P.L., te Morsche R., Rajmakers M.T., Roes E.M., Peters W.H., Steegers E.A. Paternal contribution to the risk for pre-eclampsia. *J. Med. Genet.* 2002; 39(1): 44–45. DOI: 10.1136/jmg.39.1.44
 21. Procopciuc L.M., Caracostea G., Zaharie G., Stamatian F. Maternal/newborn VEGF-C936T interaction and its influence on the risk, severity and prognosis of preeclampsia, as well as on the maternal angiogenic profile. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2014; 27(17): 1754–1760. DOI: 10.3109/14767058.2014.942625
 22. Luo Z.C., Julien P., Wei S.Q., Audibert F., Fraser W.D.; Maternal and Infant Research on Oxidative Stress (MIROS) study group. Association of pre-eclampsia with SOD2 Ala16Val polymorphism among mother-father-infant triads. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018; 142(2): 221–227. DOI: 10.1002/ijgo.12528
 23. Procopciuc L.M., Zaharie G., Caracostea G., Stamatian F. Newborn LpL (Ser447Stop, Asn291Ser) genotypes and the interaction with maternal genotypes influence the risk for different types of preeclampsia: modulating effect on lipid profile and pregnancy outcome. *Gynecol. Endocrinol.* 2014; 30(3): 221–225. DOI: 10.3109/09513590.2013.871512
 24. Sari İ., Ökten H., Aktan Ç., Cihan E. Association of the sEH gene promoter polymorphisms and haplotypes with preeclampsia. *J. Med. Biochem.* 2020; 39(4): 428–435. DOI: 10.5937/jomb0-27745
 25. Nevalainen J., Ignatius J., Savolainen E.R., Ryyanen M., Jarvenpää J. Placenta-mediated pregnancy complications are not associated with fetal or paternal factor V Leiden mutation. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 230: 32–35. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.09.016
 26. Fong F.M., Sahemey M.K., Hamedy G., Eytayo R., Yates D., Kuan V., Thangaratnam S., Walton R.T. Maternal genotype and severe preeclampsia: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2014; 180(4): 335–345. DOI: 10.1093/aje/kwu151
 27. Tavakkol Afshari Z., Rahimi H.R., Ehteshamfar S.M., Ganjali R., Tara F., Shapouri Moghadam A. Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1- β Polymorphisms in Pre-Eclampsia. *Iran J. Immunol.* 2016; 13(4): 309–316.
 28. Rad’kov O.V., Korichkina L.N., Sizova O.V., Vol’f Yu.V., Paramonova E.K. [Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to early and late preeclampsia]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]*. 2017; 6: 78. (in Russian)
 29. Chen P., Gong Y., Pu Y., Wang Y., Zhou B., Song Y., Wang T., Zhang L. Association between polymorphisms in IL-27 gene and pre-eclampsia. *Placenta.* 2016; 37: 61–4. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.11.003
 30. Farladansky-Gershnel S., Gal H., Kidron D., Krizhanovsky V., Amiel A., Sukenik-Halevy R., Biron-Shental T. Telomere Homeostasis and Senescence Markers Are Differently Expressed in Placentas From Pregnancies With Early- Versus Late-Onset Preeclampsia. *Reprod. Sci.* 2019; 26(9): 1203–1209. DOI: 10.1177/1933719118811644
 31. Durmanova V., Drobny J., Shawkatova I., Dlhopolcek J., Bucova M. Analysis of HLA-G gene polymorphisms in Slovak women with pre-eclampsia. *Bratisl. Lek. Listy.* 2017; 118(9): 517–522. DOI: 10.4149/BLL_2017_100
 32. van Dijk M., Mulders J., Poutsma A., Könt A.A., Lachmeijer A.M., Dekker G.A., Blankenstein M.A., Oudejans C.B. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat. Genet.* 2005; 37(5): 514–519. DOI: 10.1038/ng1541
 33. Johnson M.P., Roten L.T., Dyer T.D., East C.E., Forsmo S., Blangero J., Brennecke S.P., Austgulen R., Moses E.K. The ERAP2 gene is associated with preeclampsia in Australian and Norwegian populations. *Hum. Genet.* 2009; 126(5): 655–666. DOI: 10.1007/s00439-009-0714-x

34. Moses E.K., Fitzpatrick E., Freed K.A., Dyer T.D., Forrest S., Elliott K., Johnson M.P., Blangero J., Brennecke S.P. Objective prioritization of positional candidate genes at a quantitative trait locus for pre-eclampsia on 2q22. *Mol. Hum. Reprod.* 2006; 12(8): 505–512. DOI: 10.1093/molehr/gal056
35. Johnson M.P., Brennecke S.P., East C.E., Göring H.H., Kent J.W. Jr., Dyer T.D., Said J.M., Roten L.T., Iversen A.C., Abraham L.J., Heinonen S., Kajantie E., Kere J., Kivinen K., Pouta A., Laivuori H.; FINNPEC Study Group, Austgulen R., Blangero J., Moses E.K. Genome-wide association scan identifies a risk locus for preeclampsia on 2q14, near the inhibin, beta B gene. *PLoS One.* 2012; 7(3): e33666. DOI: 10.1371/journal.pone.0033666
36. Zhao L., Bracken M.B., DeWan A.T. Genome-wide association study of pre-eclampsia detects novel maternal single nucleotide polymorphisms and copy-number variants in subsets of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study cohort. *Ann. Hum. Genet.* 2013; 77(4): 277–287. DOI: 10.1111/ahg.12021
37. McGinnis R., Steinhorsdottir V., Williams N.O., Thorleifsson G., Shooter S., Hjartardottir S., Bumpstead S., Stefánsdóttir L., Hilyard L., Sigurdsson J.K., Kemp J.P., Silva G.B., Thomsen L.C.V., Jääskeläinen T., Kajantie E., Chappell S., Kalsheker N., Moffett A., Hiby S., Lee W.K., Padmanabhan S., Simpson N.A.B., Dolby V.A., Staines-Urías E., Engel S.M., Haugan A., Trogstad L., Svyatova G., Zakhidova N., Najmutdinova D.; FINNPEC Consortium; GOPEC Consortium, Dominiczak A.F., Gjessing H.K., Casas J.P., Dudbridge F., Walker J.J., Pipkin F.B., Thorsteinsdóttir U., Geirsson R.T., Lawlor D.A., Iversen A.C., Magnus P., Laivuori H., Stefansson K., Morgan L. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat. Genet.* 2017; 49(8): 1255–1260. DOI: 10.1038/ng.3895
38. Gray K.J., Kovacheva V.P., Mirzakhani H., Bjonnes A.C., Almoguera B., DeWan A.T., Triche E.W., Saftlas A.F., Hoh J., Bodian D.L., Klein E., Huddleston K.C., Ingles S.A., Lockwood C.J., Hakonarson H., McElrath T.F., Murray J.C., Wilson M.L., Norwitz E.R., Karumanchi S.A., Bateman B.T., Keating B.J., Saxena R. Gene-Centric Analysis of Preeclampsia Identifies Maternal Association at PLEKHG1. *Hypertension.* 2018; 72(2): 408–416. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10688
39. Sarzynska-Nowacka U., Kosinski P., Wielgos M. Is there a future for cell-free fetal dna tests in screening for preeclampsia? *Ginek. Pol.* 2019; 90(1): 55–60. DOI: 10.5603/GP.2019.0009
40. Hahn S., Rusterholz C., Hösl I., Lapaire O. Cell-free nucleic acids as potential markers for preeclampsia. *Placenta.* 2011; 32 Suppl: S17–S20. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.06.018
41. Karapetian A.O., Baev O.R., Sadekova A.A., Krasnyi A.M., Sukhikh G.T. Cell-Free Foetal DNA as a Useful Marker for Preeclampsia Prediction. *Reprod. Sci.* 2021; 28(5): 1563–1569. DOI: 10.1007/s43032-021-00466-w
42. Wu Y., Werlang A., Cheng W., Lanes A., Wen S.W., Walker M. Association between Levels of Total Cell-Free DNA and Development of Preeclampsia—A Literature Review. *AJP Rep.* 2021; 11(1): e38–e48. DOI: 10.1055/s-0040-1721674
43. Contro E., Bernabini D., Farina A. Cell-Free Fetal DNA for the Prediction of Pre-Eclampsia at the First and Second Trimesters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol. Diagn. Ther.* 2017; 21(2): 125–135. DOI: 10.1007/s40291-016-0245-9
44. Kohlrausch F.B., Keefe D.L. Telomere erosion as a placental clock: From placental pathologies to adverse pregnancy outcomes. *Placenta.* 2020; 97: 101–107. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.06.022
45. Armanios M., Blackburn E.H. The telomere syndromes. *Nat. Rev. Genet.* 2012; 13(10): 693–704. DOI: 10.1038/nrg3246. Erratum in: *Nat. Rev. Genet.* 2013; 14(3): 235.
46. Victorelli S., Passos J.F. Telomeres and Cell Senescence – Size Matters Not. *EBioMedicine.* 2017; 21: 14–20. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.027
47. Biron-Shental T., Sukenik-Halevy R., Sharon Y., Goldberg-Bittman L., Kidron D., Fejgin M.D., Amiel A. Short telomeres may play a role in placental dysfunction in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202(4): 381.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.036
48. Lekva T., Roland M.C.P., Estensen M.E., Norwitz E.R., Tilburgs T., Henriksen T., Bollerslev J., Normann K.R., Magnus P., Olstad O.K., Aukrust P., Ueland T. Dysregulated non-coding telomerase RNA component and associated exonuclease XRN1 in leucocytes from women developing preeclampsia—possible link to enhanced senescence. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 19735. DOI: 10.1038/s41598-021-99140-z. Erratum in: *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 22572.
49. Sukenik-Halevy R., Amiel A., Kidron D., Liberman M., Ganor-Paz Y., Biron-Shental T. Telomere homeostasis in trophoblasts and in cord blood cells from pregnancies complicated with preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214(2): 283.e1–83.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.050
50. Zhang R., Du J., Xiao Z., Jiang Y., Jin L., Weng Q. Association between the peripartum maternal and fetal telomere lengths and mitochondrial DNA copy numbers and preeclampsia: a prospective case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022; 22(1): 483. DOI: 10.1186/s12884-022-04801-0
51. He A., Zhou Y., Wei Y., Li R. Potential protein biomarkers for preeclampsia. *Cureus.* 2020; 12(6): e8925. DOI: 10.7759/cureus.8925
52. Paiva P., Whitehead C., Saglam B., Palmer K., Tong S. Measurement of mRNA transcripts of very high placental expression in maternal blood as biomarkers of preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(11): E1807–E1815. DOI: 10.1210/jc.2011-1233
53. Purwosunu Y., Sekizawa A., Okazaki S., Farina A., Wibowo N., Nakamura M., Rizzo N., Saito H., Okai T. Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free messenger RNA in maternal plasma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 200(4): 386.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.11.035
54. Sekizawa A., Purwosunu Y., Farina A., Shimizu H., Nakamura M., Wibowo N., Rizzo N., Okai T. Prediction of pre-eclampsia by an analysis of placenta-derived cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15–20 weeks of gestation. *BJOG.* 2010; 117(5): 557–564. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02491.x
55. Galaziou A., Filidou E., Spathakis M., Arvanitidis K., Arzou B.C., Galazios G., Kolios G. Imbalance of growth factors mRNA expression associated with oxidative stress in the early pregnancy loss. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2021; 1–7. DOI: 10.1080/14767058.2021.1907337
56. Lim S., Li W., Kemper J., Nguyen A., Mol B.W., Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2021; 137(1): 72–81. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004149
57. Whitehead C.L., Walker S.P., Lappas M., Tong S. Circulating RNA coding genes regulating apoptosis in maternal blood in severe early onset fetal growth restriction and pre-eclampsia. *J. Perinatol.* 2013; 33(8): 600–604. DOI: 10.1038/jp.2013.16

Сведения об авторах:

Карпова Наталья Сергеевна — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-6391-4908>

Дмитренко Ольга Павловна — младший научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-2067-0971>

Аршинова Екатерина Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-2138-3368>