

# Большие акушерские синдромы: «гордиев узел» генных сетей

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург

Kovalev V.V., Kudryavtseva E.V., Milyaeva N.M., Belomestnov S.R.

## Great obstetric syndromes: “gordian knot” of genetic networks

### Резюме

В статье рассматриваются современные взгляды на возможную роль различных генетических сетей в патогенезе больших акушерских синдромов. Рассмотрены гены тромбофилии, фолатного цикла, системы детоксикации, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, иммунологического ответа, энергетического обмена и «дисфункции» эндотелия. Обсуждаются дискуссионные вопросы фенотипической реализации генетических полиморфизмов.

**Ключевые слова:** большие акушерские синдромы, генетический полиморфизм, тромбофилия, гены детоксикации, эндотелиальная дисфункция, преэклампсия

### Summary

The article discusses modern views on the possible role of various genetic networks in the pathogenesis of “Great obstetric syndromes”. The genes of thrombophilia, folate cycle, detoxification system, renin-angiotensin-aldosterone system, immunological response, energy metabolism and endothelial dysfunction are considered. The phenotypic implementation of genetic polymorphisms is discussed.

**Keywords:** great obstetric syndromes, genetic polymorphism, thrombophilia, detoxification genes, endothelial dysfunction, preeclampsia

### Введение

Снижение материнской и младенческой заболеваемости и смертности объявлено одним из приоритетных направлений деятельности Всемирной Организации Здравоохранения и национальных систем охраны материнства и детства. Профилактика и ранняя диагностика гестационных осложнений имеют определяющее значение для достижения этой цели.

В настоящее время в научной литературе широко используется термин «большие акушерские синдромы», хотя более правильный перевод – «Великие акушерские синдромы» (“Great obstetric syndromes”), что лучше отражает их значение. Эти синдромы объединяют как раз те осложнения беременности, которые являются частой причиной материнской, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. К большим акушерским синдромам относят преэклампсию, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, внутриутробную задержку роста плода, внутриутробную гибель плода и привычное невынашивание беременности [1, 2]. Объединить их в одну группу позволяет общие патогенетические механизмы. При этом клиническая реализация может зависеть от взаимодействия генов и факторов окружающей среды, а также от взаимодействия материн-

ского и фетального генотипов. Анализ популяционных данных, на основе близнецового метода, свидетельствует о существующей генетической предрасположенности к гестационным осложнениям. Например, наследуемость преждевременных родов составляет 36–40% [3, 4].

Раскрытие генетических механизмов формирования перинатальной патологии теоретически может позволить разработать специфическую профилактику осложнений беременности еще на этапе прекоцепционной подготовки, что, конечно, должно способствовать снижению перинатальной заболеваемости и смертности [5]. Подобная профилактика может быть применима к преэклампсии, которая традиционно входит в тройку основных причин материнской смертности и в России, и в мире. При этом недоношенность и малый вес при рождении в результате необходимости досрочного родоразрешения обуславливают более половины всех неонатальных смертей и являются причинами снижения качества постнатальной жизни за счет детского церебрального паралича, аутизма, когнитивных расстройств, поражения органов зрения и слуха [3, 6, 7].

Родоначальниками концепции больших акушерских синдромов стали в 2009 году G. C. Di Renzo и R. Romero. В заметке редактора в журнале «The Journal of Maternal and Fetal Medicine» Di Renzo заявил, что следует

пересмотреть взгляд на основные акушерские состояния, обуславливающие материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность, и относиться к ним не как к самостоятельным заболеваниям, а как к синдромам. Здесь же он привел основные характеристики больших акушерских синдромов, которые были многократно процитированы в различных статьях: 1) полиэтиологичность; 2) длительный бессимптомный период; 3) адаптивность по природе; 4) вовлечение плода; 5) данные синдромы являются результатом сложных взаимодействий между материнским и фетальным геномом и окружающей средой. Идея заключается в том, что патогенез у этих синдромов общий, при этом причины, запускающие его, могут быть совершенно различны [1].

R. Romero в своей статье «Perinatal medicine: The child is a father of a man» («Перинатальная медицина: Ребенок рождает человека») подчеркивал, что перинатальный период определяет состояние здоровья человека в течение всей его дальнейшей жизни и играет ключевую роль в формировании его будущего. При этом он отметил, что на сегодняшний день ситуация в перинатальной медицине такова, что мы диагностируем клинические синдромы, но не определяем заболевания и патогенетические механизмы, лежащие в их основе. Например, мы диагностируем преждевременные роды, но не всегда можем дифференцировать вызваны ли они инфекцией, сосудистой патологией, избыточной активностью миометрия либо чем-либо еще. Поэтому не стоит рассчитывать, что существует какой-либо универсальный маркер, который имеет прогностическое значение во всех случаях [2].

Многими авторами подчеркивается, что большие акушерские синдромы, являются результатом адаптивного ответа материнско-плодового комплекса на патологические импульсы. С помощью определенных механизмов организм матери пытается защитить плод от неблагоприятных воздействий (например, с помощью преждевременных родов вытесняя его из неблагоприятной среды, или с помощью повышения артериального давления компенсируя нарушенный кровоток в сосудах). Мы видим лишь конечную точку, клинический итог, результат патологического механизма. Поэтому если мы будем пытаться воздействовать на симптом, а не на изначальную причину патологии, мы можем не только не добиться эффекта, но и нанести вред внутриутробному плоду. Однако длительная доклиническая фаза дает надежду, что удастся все-таки найти способ предотвратить развитие больших акушерских синдромов [1, 2, 8, 9].

Задача заключается в том, чтобы идентифицировать патофизиологические механизмы, лежащие в основе больших акушерских синдромов, на молекулярном и клеточном уровне. Только это даст возможность разработать эффективных скрининговых программ для раннего выявления акушерских проблем, которые клинически проявляются, как правило, только в III триместре, когда существенно повлиять на перинатальные исходы уже не удастся [2].

Из-за полиэтиологичности основных гестационных осложнений крайне сложно определить исключительную роль отдельных генов. Например, лишь генами-кандида-

тами преэклампсии на сегодняшний день могут считаться более 100 генов, при этом генетическая предрасположенность не полностью ответственна за развитие патологии – не меньшее значение имеют и факторы окружающей среды [10]. Следует помнить об этом, понимая, что если какой-то полиморфизм, например, «повышает риск преэклампсии» - совершенно не обязательно, что он приведет к ее развитию (также как и отсутствие данного полиморфизма не гарантирует отсутствия гипертензивных расстройств при беременности).

Все больше исследований посвящается изучению не только генотипа матери, но и генотипа плода [11]. Многие исследователи сомневаются в практической значимости данного подхода, поскольку вряд ли кому-то придет в голову делать при беременности инвазивную диагностику с целью анализа полиморфизмов генов плода для определения риска осложнений беременности (за исключением тех случаев, когда имеются другие показания для проведения инвазивного вмешательства). Тем не менее, изучение генотипа плода (в научных исследованиях обычно уже ретроспективно анализируется генотип новорожденного) помогает лучше понять причину гестационных осложнений.

В норме при нормальной беременности цитотрофобласт мигрирует от ворсин хориона и внедряется в матку, достигая внутреннего слоя миометрия. Клетки плаценты при этом наполовину содержат материнские гены, а наполовину – отцовские, то есть для материнского организма они полуаллогенны. В стенке матки цитотрофобласт внедряется в спиральные артерии и достигает их эндотелиальной выстилки, при этом происходит лизис гладкомышечной стенки, за счет чего спиральные артерии приобретают свойства, необходимые для адекватной перфузии плаценты. При больших акушерских синдромах происходит нарушение глубины плацентации, трансформация спиральных артерий не полная, что связано с нарушением их ремоделирования и obstructивными поражениями [12, 13].

К неполной трансформации спиральных артерий и развитию больших акушерских синдромов может привести множество причин, включающих как генетические, так и средовые факторы.

Уже неоднократно подчеркивалось, что большие акушерские синдромы имеют общие механизмы. Основные из них это патология сосудов, нарушение гемостаза, извращение иммунного ответа (воспаление), эндокринные нарушения и неустойчивость к воздействию неблагоприятных токсических факторов окружающей среды [8]. Все эти процессы генетически детерминированы, и это имеется ввиду при изучении генетической предрасположенности к большим акушерским синдромам. На рисунке 1 схематически перечислены гены участвующие в развитии беременности.

## Гены тромбофилии

Тромботические изменения в сосудах плаценты ведут к нарушению плацентарной перфузии, что в дальнейшем клинически определяет ишемию плаценты с исходом в синдром задержки роста плода, преэклампсию, антенатальную гибель плода [8].

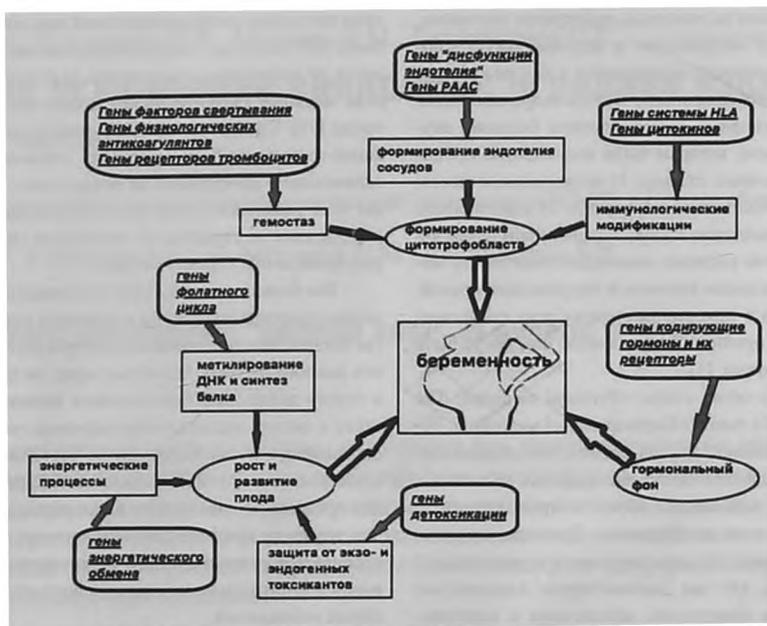


Рис. 1. Генные сети, задействованные в развитии беременности.

Есть данные, что при наличии генов, ассоциированных с повышенной склонностью к тромбофилии, в плаценте чаще определяются специфические морфологические признаки, характерные для плацентарной недостаточности: диссоциированное формирование котиледонов, редукция терминальных ворсин, псевдоинфаркты, обеднение капиллярами терминальных ворсин. В последние 30 лет проведено огромное количество исследований, при этом некоторые исследователи утверждают, что дефекты гемостаза ответственны за 75-80% акушерских осложнений [14].

Результаты ряда исследований показали, что мутация Лейден повышает предрасположенность к привычной потере беременности [15, 16, 17]. Неблагоприятно также сочетание мутаций Лейден и полиморфизма генов MTHFR. Такая комбинация повышает риск привычного невынашивания беременности и внезапной смерти плода [17].

В нескольких мета-анализах показана роль мутаций гена FII при невынашивании беременности [16, 17].

В одном из отечественных исследований было установлено, что у женщин с привычным невынашиванием достоверно чаще встречается гомозиготный полиморфизм гена FGB [18].

В ряде исследований показано, что несмотря на широкую распространенность аллеля 4G в гене PAI1 (60-80% населения), гомозиготный генотип PAI1 4G4G повышает риск ЗВУР и привычного невынашивания беременности у европеоидов [15, 16, 19]. В мета-анализе, проведенном Giannakou K. в 2018 году, включающем 1466 первичных исследований, оценивающих генетические и не генетические факторы преэклампсии, гомозиготный

полиморфизм PAI1 оказался единственным генетическим полиморфизмом, имеющим достоверные доказательства вклада в развитие преэклампсии [20].

На сегодняшний день эксперты сошлись во мнении, что значимыми факторами тромбофилии являются лишь мутации в генах FII и FV, остальные полиморфизмы в этой системе существенного самостоятельного значения не имеют. Тем не менее, это не означает, что они не играют вообще никакой роли.

Существует гипотеза что нарушение маточно-плацентарного кровотока может быть обусловлено не только материнской, но и фетальной тромбофилией. Была показана ассоциация между задержкой внутриутробного развития плода и наличием у него мутаций в генах FII и FV, причем эта связь была сильнее у пациенток без преэклампсии или гестационной артериальной гипертензии [21].

Некоторые полиморфные аллели в генах системы гемостаза на сегодняшний день считаются протективными в отношении тромбофилии, например полиморфизмы в генах FVII и XIII, поэтому предполагается также снижение риска осложнений беременности. В ряде работ показано, что при привычном невынашивании беременности полиморфизм G10976A встречается реже, чем дикий генотип, что говорит о возможном протективном эффекте в отношении невынашивания [22]. При этом мнение о влиянии полиморфизма FXIII на риск привычного невынашивания не однозначно. Уровень фибриногена при наличии гомозиготного полиморфизма гена FXIII находится в низко-нормальном диапазоне, однако при этом структура фибрина может быть модифицирована в сторону повышения устойчивости к фибринолизу, вероятно поэтому

в научных работ, в которых показано что полиморфизм FXIII Val34Leu повышает риск невынашивания беременности больше, чем публикаций о том, что он обладает протективным эффектом в отношении данной патологии [14, 16, 23].

#### Гены фолатного цикла

Гены фолатного цикла часто анализируются вместе с генами тромбофилии, так как полиморфизмы в этой системе могут приводить к повышению уровня гомоцистеина крови, что является фактором риска повреждения эндотелия. Однако, вероятно, имеются и другие механизмы, за счет которых дефекты фолатного метаболизма повышают риск осложнений беременности. Например, нарушение метилирования ДНК плода и повышения риска нерасхождения хромосом в мейозе [24].

Наиболее значимым геном в этой системе является ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). По данным ряда авторов полиморфизмы в гене MTHFR повышают риск невынашивания беременности [15, 16]. Некоторые исследования и даже систематические обзоры показали, полиморфизм MTHFR C677T ассоциирован с преждевременными родами и низким весом плода [25-28]. Хотя в других систематических обзорах и мета-анализах утверждается, что нет статистически достоверных различий по частоте полиморфизмов в гене MTHFR при нормальной гестации или при беременности, осложненной плацентарной недостаточностью и преждевременными родами [29-31]. Вероятно, определенная связь полиморфизмов в гене MTHFR с акушерской патологией существует, но его пенетрантность в этом аспекте достаточно низкая, и патологическое действие будет реализована только в сочетании с другими факторами риска

#### Гены детоксикации.

Система детоксикации включает в себя ряд ферментов, кодируемых сетью генов, которые называются «гены метаболизма» или «гены детоксикации». При нарушении работы этой системы увеличивается степень интоксикации организма [32].

Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, не оказывают непосредственного эффекта, но, подвергаясь различным превращениям – биотрансформации, приобретают токсические свойства [32]. Генетические полиморфизмы в («генах метаболизма») приводят к полному отсутствию соответствующего белка или к появлению фермента с измененной активностью. В зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут сохранять устойчивость или обнаруживать повышенную чувствительность к повреждающим агентам внешней среды [33].

Наличие в организме функционально неполноценных аллелей генов детоксикации определяют развитие многих заболеваний. Роль генов детоксикации в провокации некоторых распространенных болезней, в том числе и больших акушерских синдромов, подробно изучается уже в течение многих лет [34].

Много исследований посвящено связи генов детоксикации и невынашивания беременности. Получены данные, свидетельствующие, что полиморфный вариант

313G гена GSTP1 (плацентарной глутатион-трансферазы P1) может быть фактором наследственной предрасположенности к потере беременности [35].

Была показана ассоциация функционально ослабленных аллелей генов GSTM1 и NAT2 с привычной потерей плода на ранних сроках. Было установлено, что гомозиготы по нулевому аллелю двух генов GSTM1 и GSTT1 у женщин, имеющих выкидыши в анамнезе встречаются в 3 раза чаще. Кроме того, среди пациентов с потерей беременности чаще наблюдались «неблагоприятные» полиморфные варианты генов GSTP1 (313G) и Cyp1A1 (625C) [32, 35].

Определенную роль гены метаболизма играют при развитии преэклампсии. Одним из патогенетических факторов преэклампсии считается оксидативный стресс, развитие которого в значительной мере определяется функциональной активностью генов метаболизма. Например, отмечено достоверное увеличение частоты «быстрого» генотипа по гену EPHX (микросомальной эпоксидгидролазы) у больных с преэклампсией [36]. При этом «медленный» аллель повышает риск тяжелых форм преэклампсии, таких как HELLP-синдром и эклампсия [37].

Важная роль при преэклампсии принадлежит плацентарной глутатион-S-трансферазе, которая кодируется геном GSTP1. Установлено, что при преэклампсии содержание этого фермента в плаценте и децидуальной ткани снижено. Обнаружено, что частота мутантного генотипа гена GSTP1 ассоциирована с некоторыми показателями тяжести заболевания, в частности с повышенной агрегацией тромбоцитов. Исследовались также ассоциации преэклампсии с мутациями в генах GSTT1 и GSTM1, однако достоверных различий выявлено не было [38, 39].

В последние годы большое количество исследований посвящено роли генов детоксикации ксенобиотиков в этиологии плацентарной недостаточности и задержки роста плода. Выявлено повышение частоты генотипов с делециями GSTM1 и GSTP1 при плацентарной недостаточности и при задержке роста плода. Установлено, что риск развития плацентарной недостаточности у пациентов, имеющих генотип A/C GSTP1, повышен в 4 раза, а у пациентов, имеющих «нулевой» генотип GSTM1 гена, в 3 раза. Предполагается, что наличие функционально ослабленных аллелей генов GST приводит к накоплению вредных метаболитов в плаценте, что и приводит к развитию плацентарной недостаточности [40].

Выявление полиморфизмов генов данной группы становится все более актуальным в условиях ухудшающейся экологической обстановки, появления новых неизвестных ранее токсикантов и роста хронической патологии репродуктивной системы [41].

#### Гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, компоненты которой находятся под генным контролем, играет существенную роль в развитии артериальной гипертензии, поэтому логично предположить, что полиморфизмы в генах РААС могут повышать риск гипертензивных осложнений беременности [42].

В мета-анализе, проведенном в 2015 г. Y.Li et

al. была выявлена ассоциация между наличием полиморфизма A1675G в гене рецептора ангиотензиногена 2 типа AT2R и преэклампсией, при этом другой полиморфизм в этом же гене - C3123A на риск преэклампсии не влиял, также как и полиморфизм A1166C в гене рецептора ангиотензиногена 1 типа AT1R [43].

Однако гены РААС ассоциированы не только с гипертензивными расстройствами при беременности. Некоторые полиморфизмы этой геномной сети повышают риск преждевременных родов [44]. Хотя не исключено, что это опосредованная связь – полиморфизмы в генах РААС повышают риск гипертензивных расстройств беременных, которые в свою очередь являются фактором риска преждевременных родов.

### Гены иммунного ответа

Одной из причин аномальной плацентации являются иммунные нарушения, изменяющие материнский воспалительный ответ [12]. Воспалительный ответ также играет огромную роль в патогенезе преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) [4, 24]. Кроме того, натуральные киллеры и макрофаги, которые активируются интерлейкинами и другими медиаторами участвуют в ремоделировании спиральных артерий посредством индукции апоптоза и деградации внеклеточного матрикса [13]. Поэтому эта система не могла остаться без внимания исследователей, интересующихся глубинными патогенетическими механизмами больших акушерских синдромов.

К повышенному риску преждевременных родов приводят полиморфизмы в гене интерферонов, например INF- $\gamma$  A874T [45].

В исследовании, проведенном в Китае, было показано, что полиморфизмы в генах TNF- $\alpha$  и IL10 могут быть ассоциированы с преэклампсией, однако авторы осторожны в своих выводах, и отмечают, что требуются дальнейшие исследования для раскрытия патогенетических механизмов данной связи, а также для изучения межгенных взаимодействий [46].

В нескольких исследованиях показана взаимосвязь между полиморфизмами в генах иммунного ответа, в том числе TNF- $\alpha$  и IL10, с привычным невынашиванием беременности, однако авторы систематического обзора, проанализировавшие 428 исследований, посвященных генетическим полиморфизмам, которые могут иметь отношение к потере беременности, отмечают, что эта ассоциация достаточно слабая [47].

### Гены дисфункции эндотелия

Изначально, дисфункцию эндотелия связывали только с преэклампсией, но в дальнейшем было показано, что она имеет место при всех больших акушерских синдромах. Следовательно, гены, регулирующие функцию эндотелия, также могут повлиять на риск осложнений беременности [48].

Главную роль в плодном и плацентарном ангиогенезе играет сосудисто-эндотелиальный фактор роста

(VEGF), соответственно изучаются полиморфизмы гена VEGF.

Гомозиготный полиморфизм 936 C/T VEGF по некоторым данным в 6 раз увеличивается риск преэклампсии. Носительство полиморфного аллеля одновременно у матери у плода увеличивает риск всех гипертензивных осложнений беременности – гестационной артериальной гипертензии, умеренной и тяжелой преэклампсии [49]. Хотя эти результаты подтверждаются не во всех исследованиях, например, у мексиканских женщин такой ассоциации не выявлено [50]. Как и в других случаях, противоречивые результаты могут быть объяснены во-первых разными популяциями исследуемых женщин, а во-вторых относительно небольшим объемом выборки.

Даже гетерозиготный полиморфизм -154G/A в интроне гена VEGF повышает риск привычного невынашивания беременности [51].

В регуляции эндотелия важную роль играет оксид азота (NO), поэтому гены синтазы азота (NOS) представляют большой интерес. Оксид азота по современным представлениям играет роль универсального регулятора множества физиологических процессов, включающих в себя поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза, иммунного статуса, цитотоксической активности макрофагов и т.д. Синтезировать NO способны многие клетки организма. Известно, что NO синтезируется в трофобласте, плаценте и миометрии [52].

Существуют данные, что полиморфизмы этого гена играют роль при невынашивании беременности, особенно, в сочетании с другими неблагоприятными полиморфизмами (в генах тромбофилии и генах артериальной гипертензии) [62, 63]. Также существует ассоциация между полиморфизмами в гене NOS3 и акушерскими осложнениями, например преэклампсией, причем некоторые авторы утверждают, что аналогичные данные получены на разных популяциях и риск не зависит от расовой принадлежности [53].

### Гены энергетического обмена

В литературе представлены обширные сведения по исследованию полиморфизма генов энергетического обмена, например PPARA, PPARB, PPARG и др. [54, 55]. Например, существуют исследования, показывающие принципиально важную роль PPAR- $\gamma$ , который кодируется геном PPARG, в созревании, дифференцировке, имплантации трофобласта, организации микроваккуляризации различных слоев плаценты [32]. Кроме того показано, что полиморфизмы в генах энергетического обмена могут быть ассоциированы со слабостью родовой деятельности [56].

### Заключение

Генетические предрасполагающие факторы являются причиной развития гестационных осложнений, о чем свидетельствует большое число крупных исследований. Однако существующие в настоящее время технологические подходы не совершенны и комплексная оценка

полученных данных сложна. Поскольку предиктивная медицина является перспективной отраслью, необходимо продолжать исследования в этом направлении. Одной из приоритетных задач должна стать разработка приемлемого в повседневной клинической практике алгоритма оценки риска развития гестационных осложнений, учитывающего совокупность генетических и средовых факторов.■

Проф., д.м.н. Ковалев В.В., к.м.н. Кудрявцева Е.В., к.м.н. Миляева Н.М., к.м.н. Беломестнов С.Р. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПП и ПФ Россия, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку — Кудрявцева Елена Владимировна, 620109, Екатеринбург, ул. Репина, 3. elenavladorpova@yandex.ru

## Литература:

1. Di Renzo G. C. *The great obstetrical syndromes*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22: 633-635.
2. Romero R. *Prenatal medicine: The child is the father of the man*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22 (8): 636-639.
3. Uzun A., Schuster J., McGonnigal B., Schori C., Dewan A., Padbury J. *Targeted sequencing and meta-analysis of preterm birth*. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0155021.
4. Strauss J.F., Romero R., Gomez-Lopez N., Haymond-Thornburg H., Modi B. P., Teves M. E. et al. *Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition*. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218(3): 294-314.
5. Чурносов М.И., Кокорина О.С. *Генетические исследования хронической плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода. Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014; 1: 27-32.
6. Al-Saleh E., Di Renzo G.C. *Actions needed to improve maternal health*. *Int J of Gynecology and Obstetrics*. 2009; 106: 115-119.
7. Sheikh I.A., Ahmad E., Jamal M.S., Rehan M., Assidi M., Tayubi I.A. et al. *Spontaneous preterm birth and single nucleotide gene polymorphisms: a recent update*. *BMC Genomics*. 2016; 17(9): 759.
8. Mastroia S.A., Mazor M., Loverro G., Klaitman V., Erez O. *Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes*. *PerrJ*. 2014; 18 (2): e653.
9. Mastroia S.A., Mazor M., Holcberg G., Leron E., Beharier O., Loverro G. et al. *The physiologic anticoagulant and anti-inflammatory role of heparins and their utility in the prevention of pregnancy complications*. *Thromb Haemost*. 2015; 113(6): 1236-46.
10. Цахилова С.Г., Акуленко Л.В., Кузнецов В.М., Балиос Л.В., Скобенников А.Ю., Созаева Л.Г. и др. *Генетические предикторы преэклампсии (обзор литературы). Проблемы репродукции*. 2017; 1: 110-114.
11. McPherson J.A., Manuck T.A. *Genomics of preterm birth-evidence of association and evolving investigations*. *Am J Perinatol*. 2016; 33(3): 222-8.
12. Fisher S.J. *Why is placenta abnormal in preeclampsia?* *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213 (40): 115-122.
13. Brosens I., Pijnenborg R., Vervruysse L., Romero R. *The "Great obstetrical syndromes" are associated with disorders of deep placentation*. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204(3): 193-201.
14. Dossenbach-Glaninger A., van Trotsenburg M., Oberkanins C., Atamaniuk J. *Risk for early pregnancy loss by factor XIII Val34Leu: the impact of fibrinogen concentration*. *J Clin Lab Anal*. 2013; 27(6): 444-9.
15. Kamali M., Hantoushzadeh S., Borna S., Neamatzadeh Y., Mazaheri M., Noori-Shadkam M. et al. *Association between thrombophilic genes polymorphisms and recurrent pregnancy loss susceptibility in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis*. *Iran Biomed J*. 2017; 22(222): 78-89.
16. Shi X., Xie X., Jia Y., Li S. *Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis*. *Clin Genet*. 2017; 91(2): 265-284.
17. Lenz B., Samardzija M., Drenjacevic D., Zibar D., Samardzija M., Milostic-Srb A. *The investigation of hereditary and acquired thrombophilia risk factors in the development of complications in pregnancy in Croatian women*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(2): 264-9.
18. Ковалев В.В., Третьякова Т.Б., Сударикова Е.Г., Кудрявцева Е.В. *Частота мутаций генов плазменного звена гемостаза у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе*. *Уральский медицинский журнал*. 2010; 5: 5-7.
19. Li X., Liu Y., Zhang R., Tan J., Chen L., Liu Y. *Meta-analysis of the association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss*. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 1051-6.
20. Giannkou K., Evangelou E., Papatheodorou S.I. *Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51(6): 720-730.
21. Pileri P., Franchi F., Cetin I., Mando C., Antonazzo P., Ibrahim B. et al. *Maternal and fetal thrombophilia in intrauterine growth restriction in the presence or absence of maternal hypertensive disease*. *Reprod Sci*. 2010; 17(9): 844-8.
22. Barlic M., Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K., Klejewski A., Kurzawinska G., Lowicki Z. et al. *Correlation between factor VII and PAI-1 genetic variants and recurrent miscarriage*. *Ginekol Pol*. 2016; 87(7): 504-9.

23. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилия и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: «Триада-Х», 2003.
24. Jackson R.A., Nguyen M.L., Barrett A.N., Tan Y.Y., Choolani M.A., Chen E.S. Synthetic combinations of missense polymorphic genetic changes underlying Down Syndrome susceptibility. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(21): 4001-17.
25. Wu H., Zhu P., Geng X., Liu Z., Cui L., Gao Z. et al. Genetic polymorphism of MTHFR C677T with preterm birth and low birth weight susceptibility: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295(5): 1105-11.
26. Fang Q., Jiang Y., Liu Z., Zhang Z., Zgarg T. Systematic review and meta-analysis of the associations between maternal methyltetrahydrofolate reductase polymorphisms and preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018; 44(4): 663-672.
27. Chedraui P., Andrade M.E., Salazar-Pousada D., Escobar G.S., Hidalgo L., Ramirez C. et al. Polymorphisms of the methyltetrahydrofolate reductase gene (C677T and A1298C) in the placenta of pregnancies complicated with preeclampsia. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(7): 569-72.
28. Nan Y., Li H. MTHFR genetic polymorphism increases the risk of preterm delivery. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(6): 7397-402.
29. Chen J., Chen L., Zhu L.H., Zhang S.T., Wu Y.L. Association of methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism with preterm delivery and placental abruption: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016; 95(2): 157-65.
30. Hwang K.R., Choi Y.M., Kim J.J., Lee S.K., Yang K.M., Palk E.S. et al. Methyltetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a case control study. *J Korean Med Sci.* 2017; 32(12): 2029-2034.
31. Nowak I., Bylinska A., Wilcznska A. The methyltetrahydrofolate reductase c.c. 677 C>T and c.c. 1298 A>C polymorphisms in reproductive failures: experience from RSA and RIF study on a polish population. *PLoS One.* 2017; 12(10): e0186022.
32. Баранов В. С., ред. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2009.
33. Nebert D.W., Dalton T.P. The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6: 947-960.
34. Иващенко Т.Э., Швед Н.Ю., Беспалова О.Н., Тарасенко О.А., Малышева О.В., Демин Г.С. и др. Генетические основы предрасположенности к акушерской и гинекологической патологии. *Молекулярная медицина.* 2007; 4: 19-26.
35. Татарский П.Ф., Кучеренко А.М., Хажиленко К.Г., Зинченко В.М., Ильин И.Е., Лившиц Л. А. Исследования возможной роли полиморфизма генов системы детоксикации и коагуляции крови в патогенезе потери беременности. *Biopolymers and cell.* 2011; 27(3): 214-220.
36. Zusterzeel P.L., Peters W.H., Burton G.J., Visser W., Roelofs H.M., Steegers E.A. Susceptibility to pre-eclampsia is associated with multiple genetic polymorphisms in maternal biotransformation enzymes. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2007; 63(4): 209-213.
37. Groten T., Schleussner E., Lehmann T et al. eNOS14 and EPHX1 polymorphisms affect maternal susceptibility to preeclampsia: analysis of five polymorphisms predisposing to cardiovascular disease in 279 Caucasian and 241 African women. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289(3): 581-93.
38. Kim Y.J., Park H.S., Park M.H. Oxidative stress-related gene polymorphism and the risk of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 119(1): 42-46.
39. Roes E.M., Rajmakers MT, Roelofs HM. Urinary GSTP1-1 excretion is markedly increased in normotensive pregnancy as well as in preeclampsia. *J Nephrol.* 2005; 18(4): 405-408.
40. Будюхина О.А., Барановская Е.И., Даниленко Н.Г. О.Д., Левданский, Е.В. Воронаев, О.В. Осипкина и др. Перинатальные исходы плацентарной недостаточности в зависимости от генотипов глутатион-S-трансфераз. *Репродуктивное здоровье в Беларуси.* 2010; 2: 59-68.
41. Гра О.А., Козжекбаева Ж.М., Гра Д.В., Федорова Ю.Ю., Скотникова О.И., Киселева Н.П. и др. Биочиповые технологии в диагностике социально значимых многофакторных заболеваний. *Вестн. биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова.* 2009; 5(1): 5-15.
42. Фетисова И. Н., Панова И. А., Малышкина А. И. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности. *Таврический микро-биологический вестник.* 2017; 20(2): 160-165.
43. Li Y., Zhu M., Hu R., Yan W. The effects of gene polymorphisms in angiotensin II receptors on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy.* 2015, 34(2): 241-60.
44. Capece A., Vasiava O., Meher S., Alfirevic Z., Alfirevic A. Pathway analysis of genetic factors associated with spontaneous preterm birth and pre-labor preterm rupture of membranes. *PLoS One.* 2014. 9(9): e108578.
45. Li Y., Yao C.J., Tao F.B., Luo C.M., Cao Y., Su-Juan Z. Association between maternal tumor necrosis factor- $\alpha$  G308A polymorphism and interferon- $\gamma$  A874T polymorphism and risk of preterm birth: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Jul; 190: 11-9.
46. Zhou L., Cheng L., He Y., Gu Y., Wang Y., Wang C. Association of gene polymorphisms of FV, FII, MTHFR, Serpin1, CTL4A, IL10, and TNF alpha with preeclampsia in Chinese women. *Inflamm Res.* 2016 Sep; 65(9): 717-24.

47. Docheva N., Romero R., Chaemsaihong P. Tarca A.L., Bhatti G., Pacoraet P. al. The profiles of soluble adhesion molecules in the "great obstetrical syndromes". *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 1: 1-24.
48. 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): 1754-60.
49. Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Cortes-Flores R., Martinez-Gaytan V., Rivera-Munoz J.E., Garcia-Mayorga E.A. et al. No association between polymorphisms/haplotypes of the vascular endothelial growth factor gene and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011; 16(11): 35.
50. Perez N., Ostojic S., Kapovic M., Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril.* 2017; 107(1): 150-159.
51. Saboori S., Noormohammadi Z., Zare-Karizi S. Genetic variation in vascular endothelial growth factor gene and its association with recurrent spontaneous abortion. *Bratisl Lek Listy.* 2016; 117(2): 80-6.
52. Krause B.J., Hanson M., Casanello P. Role of nitric oxide in placental vascular development and function. *Placenta.* 2011; 32(11): 797-805.
53. Третьякова, Т.Б., Башмакова Н.В., Демченко Н.С. Генетические предикторы акушерских осложнений: межгенные ассоциации. *Рос. вестн. акушер-гинеколога.* 2012; 6 (5): 23-28.
54. Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J. C., Staels B. Sorting out the roles of PPAR in energy metabolism and vascular homeostasis. *Journal of Clinical Investigation.* 2006; 116: 571-580.
55. Zhang M. A., Ahn J. J., Zhao F. L., Selvanantham T., Mallewaey T., Stock N. et al., Antagonizing Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha$  Activity Selectively Enhances Th1 Immunity in Male Mice. *J Immunol.* 2015; 195 (11): 5189-5202.
56. Ковалев В.В., Миляева Н.М., Кудрявцева Е.В., Третьякова Т.Б., Рукоусев Н.Е. Роль молекулярно-генетических факторов в развитии слабости родовой деятельности у первородящих женщин. *Уральский медицинский журнал.* 2017; 11: 5-10