

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

На правах рукописи

БОРИС

Даяна Амоновна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ
С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ УРОВНЯ
МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА И
МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА**

14.01.01 - акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

ТЮТЮННИК Виктор Леонидович

кандидат биологических наук

КРАСНЫЙ Алексей Михайлович

Москва – 2020

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Основные аспекты патогенеза преэклампсии, современные тенденции диагностики и прогнозирования (обзор литературы)	12
1.1. Определение, классификация, факторы риска, клинические особенности преэклампсии	12
1.2. Этиопатогенетические аспекты преэклампсии	18
1.3. Прогнозирование и диагностика преэклампсии	33
Глава 2. Материалы и методы исследования	40
2.1. Материалы исследования	40
2.2. Методы исследования	45
2.2.1. Общеклинические методы исследования	45
2.2.2. Клинико-лабораторные методы исследования	47
2.2.3. Функциональные методы исследования	48
2.2.4. Специальные методы исследования	49
2.2.5. Изучение здоровья новорожденных	53
2.2.6. Статистические методы	53
Результаты собственных исследований	
Глава 3. Исходная клиническая характеристика	56
3.1. Особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза беременных	56
3.2. Прогностическая модель развития преэклампсии	67
Глава 4. Течение гестационного периода и его исходы, клинико-патогенетические аспекты преэклампсии на основании изучения моноцитарно-макрофагального компонента и метилирования генов	70
4.1. Течения беременности, родов, послеродового периода	70
4.2. Течение раннего неонатального периода и его исходы	78
4.3. Фенотипические особенности моноцитов в крови при преэклампсии различной степени тяжести	83

4.4. Особенности моноцитарно-макрофагального состава плаценты при преэклампсии	90
4.5. Профиль метилирования генов врожденного иммунитета в плазме крови и плаценте при преэклампсии	94
Глава 5. Обсуждение полученных результатов	100
Выводы	126
Практические рекомендации	127
Список сокращений	129
Список литературы	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) относится к числу наиболее важных и нерешенных проблем современного акушерства, являясь ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. По данным ряда авторов ПЭ осложняет от 3 до 8% беременностей во всем мире [8, 36, 37, 41, 233]. Несмотря на значительное количество проведенных исследований, посвященных изучению этиопатогенеза, разработке и внедрению в клиническую практику различных методов прогнозирования, диагностики и профилактики ПЭ, ее частота не имеет тенденции к снижению [1, 37, 207].

Согласно классическому определению ПЭ – многофакторное осложнение беременности, клинически проявляющееся, как правило после 20-й недели гестации, для которого характерно наличие триады симптомов: артериальная гипертензия (АГ) ($>140/90$ мм рт.ст), протеинурия ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче) и отеки [68, 185, 220]. Однако, некоторые авторы отмечают, что такое определение носит весьма условный характер ввиду многогранности клинической симптоматики и нередко атипичного течения данного осложнения [18, 27, 34, 50]. При тяжелой ПЭ в 15-25% случаев характерные симптомы отсутствуют, а судорожный синдром на фоне умеренной ПЭ может развиваться у каждой пятой пациентки [57, 99, 159, 175]. В исследовании Г.М. Савельевой и соавт. [57] было показано, что почти у половины женщин с тяжелой ПЭ заболевание протекало атипично. АГ и выраженность протеинурии не соответствовали тяжести состояния в 30% случаев, АГ без протеинурии была отмечена в 22%, а протеинурия без АГ в – 14%. При этом у наиболее сложных пациенток частота тяжелой АГ и выраженной протеинурии не превышала 30%. Таким образом, постановка точного диагноза была затруднена, несмотря на целый ряд дополнительных показателей клинико-лабораторного обследования [57]. Исходя из вышеизложенного, наряду с ранней предикцией ПЭ актуальной задачей является поиск точных методов диагностики и верификация степени ее тяжести [8, 36, 68, 185, 207].

На сегодняшний день вопросы этиологии и патогенеза ПЭ изучены недостаточно [22, 25, 26, 29, 103, 159]. Известно, что ПЭ ассоциируется с патологической инвазией трофобласта, эндотелиальной дисфункцией, дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов, нарушением работы про- и антиоксидантных систем. В последние годы пристальное внимание ученых обращено к изучению роли иммунной дезадаптации и генетически обусловленным нарушениям в генезе данного осложнения [43, 65, 111, 129, 159, 160, 229, 261, 270, 273].

Предполагается, что иммунологические изменения связаны с гиперактивацией моноцитарно-макрофагального звена, которое может играть ключевую роль в реализации системного воспалительного ответа (СВО) и влиять на тяжесть ПЭ [11, 117, 204, 228]. Также согласно некоторым публикациям [65, 261, 307, 308] в патогенезе ПЭ могут быть задействованы эпигенетические нарушения, оказывающие влияние на уровень экспрессии различных генов, которые входят в сигнальные пути, регулирующие инвазию трофобласта, ангиогенез, клеточную адгезию, систему ренин-ангиотензин-альдостерон, а также иммунный ответ [172]. Эпигенетические изменения могут лежать в основе понимания реализации и регуляции силы СВО, что в свою очередь отражается на времени манифестации и тяжести течения ПЭ [65, 95, 100, 314].

С этих позиций изучение моноцитарно-макрофагального компонента и метилирования генов врожденного иммунитета представляет научный и практический интерес, что явилось предпосылкой для проведения данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы значительное внимание отводится изучению гиперактивации иммунной системы и ее роли в процессах патологической плацентации, реализации эндотелиальной дисфункции, а также СВО при ПЭ [228]. Исследование субпопуляций моноцитов в периферической крови при ПЭ представляет особый интерес. Известно, что моноциты являются ведущими клетками иммунного ответа, обеспечивая переработку антигенов,

презентацию антигенов Т-лимфоцитам, а также активацию синтеза цитокинов. Повышение количества провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии в материнском кровотоке обуславливает развитие чрезмерной системной воспалительной реакции [248]. В работе C.W. Redman et al. [238] было показано, что активированные моноциты во время беременности могут играть ключевую роль в реализации СВО при ПЭ. В исследовании M.X. Tang et al. [279] было продемонстрировано, что относительный уровень моноцитов в периферической крови может коррелировать с тяжестью ПЭ. M.T. Gervasi et al. [204] обнаружили взаимосвязь развития ПЭ с фенотипическими и метаболическими изменениями в моноцитах. Ранее M.И. Грачева и соавт. [11] показали, что активность моноцитов имеет прямую корреляцию с уровнем фетальной ДНК при ПЭ, в результате чего был сделан вывод о роли активированных моноцитов в развитии плацентарной недостаточности, развивающейся при ПЭ [117, 180, 204, 278].

Также имеются данные о том, что в патогенезе ПЭ могут быть задействованы эпигенетические нарушения, которые оказывают влияние на уровень экспрессии генов врожденного иммунитета, ассоциированных с СВО [71, 143, 249]. Наиболее хорошо изученным к настоящему времени эпигенетическим механизмом является метилирование цитозиновых оснований ДНК [101, 102]. Y.H. Yan et al. [255] обнаружили, что возникновение ПЭ тесно коррелирует с различиями в экспрессии специфических генов, которые могут регулироваться путем метилирования [255]. Функция метилирования заключается в активации/инактивации гена. В большинстве случаев, метилирование промоторных областей гена приводит к подавлению его активности. Показано, что даже незначительные изменения в степени метилирования ДНК могут существенно изменять уровень экспрессии генов [101]. Известно, что СВО регулируется различными генами, которые находятся в состоянии экспрессии или могут быть гиперметилированы – выключены. Данные механизмы могут лежать в основе понимания регуляции силы СВО [101, 102, 120, 126, 254].

Вышеизложенное послужило основой углубленного изучения роли моноцитарно-макрофагального компонента и метилирования генов при ПЭ. Возможно, в дальнейшем это поможет создать новые методы прогнозирования и диагностики ПЭ, что, несомненно, определяет необходимость стимулировать научный поиск в данном направлении.

Цель исследования

Оптимизация прогнозирования и диагностики преэклампсии на основании изучения особенностей моноцитарно-макрофагального компонента и метилирования генов врожденного иммунитета.

Задачи исследования

1. Выявить клинико-anamнестические факторы риска развития преэклампсии и разработать модель ее прогноза.
2. Провести анализ особенностей течения беременности, родов, послеродового периода, состояние плода и новорожденного при преэклампсии.
3. Определить фенотипические изменения в моноцитарно-макрофагальной системе в крови и плаценте при преэклампсии.
4. Изучить профиль метилирования генов врожденного иммунитета в плазме крови и плаценте при преэклампсии.
5. Разработать алгоритм прогнозирования и диагностики преэклампсии на основании выделенных предикторов для снижения акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов.

Научная новизна

Проведен анализ клинико-anamнестических данных, который позволил определить факторы риска и разработать прогностическую модель развития преэклампсии.

Изучены фенотипические особенности моноцитарно-макрофагального компонента в крови и доказана связь между изменением фенотипа моноцитов и тяжестью преэклампсии.

Создана модель оценки степени тяжести преэклампсии включающая определение содержания классических CD16-негативных моноцитов в крови.

Выявлена корреляционная зависимость между увеличением содержания CD68⁺ клеток в ворсинах плаценты и тяжестью преэклампсии, что указывает на потенциальную роль плаценты в активации моноцитарно-макрофагального компонента крови и способствует уточнению новых звеньев патогенеза данного осложнения.

Установлено, что ген *TLR2* и импринтинг контролирующая область ICR *IGF2/H19* имеют aberrантное метилирование в плаценте и плазме крови при преэклампсии. Показана корреляционная связь между уровнем метилирования гена *TLR2* и импринтинг контролирующей области ICR *IGF2/H19* в плаценте и плазме крови, что определяет целесообразность их использования в качестве прогностических предикторов.

Теоретическая и практическая значимость

Уточнены клиничко-анамнестические предикторы преэклампсии. На их основании разработана модель прогноза, которая позволит сформировать группу риска развития данной патологии.

Обосновано изучение содержания CD16-негативных моноцитов в крови беременных для верификации степени тяжести преэклампсии.

Перспективно определение уровня метилирования гена *TLR2* и импринтинг контролирующей области ICR *IGF2/H19* в крови беременных для прогнозирования преэклампсии.

Внедрение в клиническую практику алгоритма прогнозирования и диагностики преэклампсии, позволит снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы.

Методология и методы исследования

Работа была выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Клиническая часть работы выполнялась в 1 акушерском отделении (заведующий – д.м.н., профессор В.Л. Тютюнник). Специальные методы исследования осуществлялись в лаборатории цитологии (изучение моноцитарно-макрофагального компонента и метилирования генов врожденного иммунитета) (заведующий – к.б.н. А.М. Красный) и в патологоанатомическом отделении (иммуногистохимия плаценты)

(заведующий – д.м.н., профессор А.И. Щеголев).

В исследование было включено 222 беременные женщины, которые обратились в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Было получено разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России на проведение данного исследования. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие.

На первом этапе было проведено ретроспективное когортное исследование, в которое вошли беременные женщины с ПЭ и физиологически протекающей беременностью. Пациентки с диагнозом ПЭ были разделены на две подгруппы согласно тяжести преэклампсии. Стандартные методы исследования проводились в соответствии с приказом Минздрава России № 572н от 01 ноября 2012 г. На втором этапе было проведено исследование «случай-контроль». Специальные методы включали: проточную цитофлуориметрию, иммуногистохимию, вестерн-блот и MS-NRM.

Положения, выносимые на защиту

1. Прогностическая модель, включающая такие факторы риска как: возраст старше 36 лет, отягощенный анамнез по преэклампсии и сердечно-сосудистым заболеваниям, нарушение жирового обмена, эктопия шейки матки, носительство стрептококка группы В, наследственные тромбофилии позволяет определить вероятность развития преэклампсии с чувствительностью 70,3% и специфичностью 95,6%.

2. Преэклампсия ассоциирована с изменением фенотипа субпопуляций моноцитов. Умеренная преэклампсия сопровождается снижением относительного содержания CD16-негативных моноцитов в периферической крови ниже пороговой отметки 49,8, а тяжелая – ниже 19,8, что может быть использовано для верификации степени ее тяжести. Повышение содержания CD68+ клеток в плаценте при преэклампсии может указывать на потенциальную роль плаценты в активации моноцитарно-макрофагального компонента крови в патогенезе данного осложнения.

3. Преэклампсия сопряжена с aberrантным метилированием гена *TLR2* и импринтинг контролирующей области ICR *IGF2/H19* в плаценте и плазме крови. Установленная корреляция между уровнем метилирования гена *TLR2* и импринтинг контролирующей области ICR *IGF2/H19* в плаценте и плазме крови обосновывает целесообразность их использования в качестве предикторов развития преэклампсии.

Личный вклад автора

Автор участвовал в выборе темы научной работы, постановке и разработке цели и задач исследования, дизайне исследования. Автором производился забор биологического материала, а также частичная интерпретация лабораторных результатов, обобщение и статистическая обработка полученных данных. Автором лично осуществлялось обследование и ведение женщин с преэклампсией на всех этапах беременности, родов и в послеродовом периоде.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3 и 4 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация результатов

Основные положения работы представлены на: XXI^{ом} Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы» (Москва, 2015); XII^{ом} Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018); XIX^{ом} Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2018); III^{ей} Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2019); XII^{ом} региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Сочи, 2019).

Работа обсуждена на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (22 июня 2020 года, протокол № 22).

Внедрение результатов исследования в практику

Практические рекомендации, разработанные в результате проведенного научного исследования, используются в практической деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Материалы и результаты исследования включены в лекции и практические занятия для клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК: журнал «Акушерство и гинекология» (импакт-фактор 0,828), «Русский медицинский журнал» (импакт-фактор 0,580).

Получен патент на изобретение № 2712228 от 27 января 2020 года. «Способ определения степени тяжести преэклампсии по относительному содержанию CD16+ моноцитов в периферической крови беременных».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 165 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 41 рисунком и 18 таблицами. Библиографический указатель включает 317 работ цитируемых авторов, из них 63 – на русском и 254 – на иностранных языках.

Глава 1. ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЭКЛАМПСИИ, СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ (обзор литературы)

1.1. Определение, классификация, факторы риска, клинические особенности преэклампсии

ПЭ остается одной из самых актуальных и нерешенных задач современного акушерства ввиду широкой распространенности, сложности этиопатогенеза, отсутствия точных и высокоинформативных методов прогнозирования и диагностики, а также недостаточной эффективности лечебно-профилактических мероприятий [196].

Известно, что ПЭ является важной медико-социальной проблемой во всем мире, в связи с ее воздействием на здоровье матерей и новорожденных. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в структуре материнской смертности ПЭ продолжает занимать устойчивое 3 место [41, 42]. Частота ПЭ практически не снижается на протяжении последних десяти лет и составляет по данным разных авторов от 3 до 8% [312]. Ежегодно в мире от ПЭ и эклампсии, а также связанных с ними осложнений погибают около 50000 женщин [27]. В развивающихся странах ПЭ является причиной 40-80% материнской смертности. Материнская смертность в 12 раз выше при развитии ПЭ до 28 недель беременности [37]. В развитых странах в 12-18% ПЭ является второй причиной антенатальных и постнатальных потерь, влияя тем самым на перинатальную смертность в 20-25% случаях. У каждого ребенка, родившегося от матери с ПЭ, имеются нарушения физического и психоэмоционального развития, значительно возрастает заболеваемость в младенческом и раннем детском возрасте [3, 16, 146, 225, 310].

Согласно определению ACOG (Американский колледж акушерства и гинекологии) и RCOG (Королевский колледж акушерства и гинекологии)

ПЭ является тяжелым осложнением второй половины беременности и характеризуется наличием артериальной гипертензии в сочетании с протеинурией ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче), нередко, отеками, и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности [64, 67, 72]. По мнению Г.М. Савельевой и соавт. [18], развитие ПЭ связано с глубоким расстройством функций жизненно важных органов, клинические проявления которых можно наблюдать, как правило после 20 недель беременности. По определению В.Н. Серова [50], преэклампсия – мультисистемное патологическое состояние, обусловленное несоответствием возможностей адаптационных систем организма матери, приводящее к полиорганной недостаточности.

В классическом понимании ПЭ относится к гипертензивным расстройствам во время беременности и характеризуется наличием триады симптомов: повышение артериального давления, протеинурия, отеки [8]. Несмотря на существующие критерии диагностики ПЭ, в последние время все чаще встречается атипичное течение данной патологии [6, 236, 262, 280, 288]. Нередко ПЭ может протекать в скрытой форме, а изменения лабораторных показателей не всегда отражают истинное состояние, что затрудняет тактику ведения женщин с данной патологией [5, 92, 118, 135, 191].

В соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10) ПЭ классифицируется в следующих рубриках: Класс XV: Беременность, роды и послеродовой период Блок 010-016: отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде [42]. Данные представлены в таблице 1.

Кроме того, согласно рекомендациям, предложенными RCOG, существует клиническая классификация гипертензивных расстройств во время беременности, представленная следующим образом:

- хроническая артериальная гипертензия (не связанная с беременностью, существовавшая ранее);
- гестационная (вызванная беременностью) артериальная гипертензия;
- преэклампсия и эклампсия;
- преэклампсия и эклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии;
- гипертоническая болезнь; вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия.

Таблица 1 - Классификация преэклампсии и эклампсии по МКБ-10

Хроническая АГ	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период	О 10
Хроническая АГ (гипертоническая болезнь)	Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период	О 10.0
Хроническая АГ (вторичная гипертония)	Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период	О 10.4
ПЭ на фоне хронической АГ	Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией	О 11
Гестационная АГ	Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии	О 13
Преэклампсия	Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией	О 14
ПЭ умеренно выраженная	Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести	О 14.0
ПЭ тяжелая	Тяжелая преэклампсия	О 14.1
Эклампсия	Эклампсия	О 15
Эклампсия во время беременности	Эклампсия во время беременности	О 15.0
Эклампсия в родах	Эклампсия в родах	О 15.1
Эклампсия в послеродовом периоде	Эклампсия в послеродовом периоде	О 15.2

Также учитывая различное течение ПЭ, ее классифицируют по тяжести состояния на умеренную и тяжелую [64, 72, 93, 277].

На сегодняшний день не существует ни одного теста, с достаточными чувствительностью и специфичностью, обеспечивающего раннюю предикцию ПЭ. В связи с этим, всем женщинам при планировании и в течение беременности рекомендуется проводить оценку факторов риска развития данного осложнения [8]. В то же время существуют публикации, в которых авторы указывают на отсутствие развития ПЭ у пациенток с предрасполагающими сопутствующими заболеваниями. В некоторых случаях ПЭ может возникать у здоровых женщин без отягощающих факторов, что существенно затрудняет выявление истинной группы риска и прогноз развития данной патологии [6, 8, 17, 19].

Согласно рекомендациям ВОЗ [312], высокий риск развития ПЭ связан с наличием следующих патологий: аутоиммунные заболевания (например, системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС)), хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), сахарный диабет (СД) 1-го или 2-го типа, преэклампсия в анамнезе и у родственников первой линии родства, многоплодная беременность, почечная недостаточность, возраст 35 лет и старше, низкий социально-экономический статус, преждевременные роды в анамнезе, неблагоприятный исход беременности или перерыв между беременностями/родами более 10 лет, ожирение (индекс массы тела (ИМТ) >30) [99, 175, 227, 247].

В исследовании И.О. Буштыревой и соавт. [5] было установлено, что наиболее значимыми факторами риска являются перенесенный острый метроэндометрит перед наступлением беременности; ХАГ у родственников первой линии родства по материнской линии; СД у родственников по материнской линии; заболевания почек, исходная АГ у беременной; наличие СД, ХАГ у ближайших родственников по отцовской линии; заболевания сосудов у беременной [5]. В работе Е.С. Рябовой и соавт. [49], наоборот не удалось выявить связь развития ПЭ с общепринятыми

факторами риска данной патологии. В проведенном анализе клинико-анамнестических данных О.Ю. Иванова и соавт. [6] показали, что ни один отдельно рассматриваемый параметр или сочетание нескольких параметров нельзя считать прогностическими предикторами ПЭ из-за их низкой прогностической значимости. Вместе с тем, в исследовании была установлена прямая корреляционная зависимость между заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, СД, хроническими воспалительными заболеваниями и ПЭ [6]. В работе М.А. Нециевской [28] также была отмечена связь ПЭ с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий, а частые искусственные аборт в анамнезе у данной категории женщин были выявлены в 56,4% случаев [28]. Т.Ю. Пестрикова и соавт. [31] получили аналогичные данные и показали, что у пациенток с ПЭ в 90,5% случаев выявлялась урогенитальная инфекция. Существуют публикации, в которых показано, что риск развития гипертензивных состояний, индуцированных беременностью, значительно повышен в присутствии вирусов группы герпеса [17, 21]. По данным литературы, для первобеременных, течение гестации у которых осложнилась ПЭ, характерно наличие в анамнезе воспалительных заболеваний матки, придатков, инфекции, передаваемой половым путем, и отсутствие полноценного лечения [6, 8]. Пациентки с ПЭ позднего репродуктивного периода, как правило имеют в анамнезе до беременности 5-6 и более соматических, а также инфекционно-воспалительных заболеваний разного генеза [34, 35, 55]. М.А. Репина и соавт. [43] установили, что в среднем у каждой женщины, погибшей от ПЭ и эклампсии, имелось по 2-3 соматических заболевания (серечно-сосудистой, эндокринной и других систем), которые при жизни иногда оставались не выявленными.

Вероятность развития ПЭ имеет место практически у каждой беременной и связана с количеством и сочетанием факторов риска развития этого симптомокомплекса. С точки зрения патогенетических особенностей,

заболевания сердечно-сосудистой системы сопровождаются выраженным изменением материнской гемодинамики и микроциркуляции, которые проявляются преимущественно артериолоспазмом и гиповолемией, что создает благоприятный преморбидный фон для развития ПЭ. Сопутствующая гипоксия вызывает поражение эндотелия сосудов с нарушением его тромборезистентных и вазоактивных свойств, выделением медиаторов (эндотелина, серотонина, циркулирующего фактора эклампсии, тромбоксана), играющих ключевую роль в регуляции гемостаза и сосудистого тонуса [17, 32, 38, 47, 49]. Кроме того, наличие соматических заболеваний воспалительного генеза (хронические бронхиты, тонзиллиты, пиелонефриты и др.), безусловно, повышают риск неблагоприятного влияния инфекционных агентов на становление и развитие материнско-плодово-плацентарного комплекса, что может также являться предрасполагающим фактором для реализации ПЭ [4, 13, 17, 19, 20, 22, 25, 84].

Во время беременности ПЭ может привести к увеличению частоты преждевременных родов, плацентарной недостаточности, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП), к повышению частоты оперативных родоразрешений, кровотечениям в родах и в послеродовом периоде, риску преждевременной смерти от сосудистых осложнений [227]. Среди грозных осложнений ПЭ можно выделить наиболее значимые, такие как: эклампсия, кровоизлияние и отслойка сетчатки, острый жировой гепатоз, HELLP-синдром, острая почечная недостаточность, отек легких, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Изменения, происходящие в системе мать-плацента-плод при ПЭ часто приводят к хронической гипоксии и задержке роста плода (ЗРП), возможному его внутриутробному инфицированию, а также антенатальной гибели плода. Катамнез женщин, перенесших ПЭ характеризуется нарушениями в работе сердечно-сосудистой системы с

развитием гипертонической и ишемической болезней сердца, хроническими заболеваниями почек, зрительными расстройствами, частыми неврологическими заболеваниями, эндокринными и коагулопатическими изменениями. У детей, рожденных от женщин с ПЭ, часто фиксируют отдаленные осложнения в сердечно-сосудистой системе, неврологические отклонения, гормональные и метаболические нарушения [86, 129, 199, 245, 274, 310].

Известно, что ПЭ является многофакторным осложнением беременности и возможно имеет различные патогенетические основы, что может отражаться на сроках манифестации данной патологии. В связи с чем принято разделять ПЭ на раннюю и позднюю формы. На частоту ранних форм приходится от 5% до 20% случаев всех ПЭ [42, 237]. Как правило ранняя ПЭ является более тяжелым клиническим вариантом и ассоциируется с высокой частотой неонатальной заболеваемости и смертности, ЗРП, патологическим плодово-плацентарным и маточно-плацентарным кровотоками по данным УЗ-доплерометрии, малым размером плаценты к моменту родов, более высокой частотой индуцированных преждевременных родов. Поздняя ПЭ составляет примерно 75-80% и связана с высокой частотой материнской заболеваемости, как правило более высоким процентом нормальных антропометрических показателей новорожденных, нормальным фето-плацентарным кровотоком, но не редко нарушенным маточно-плацентарным кровотоком при УЗ-доплерометрии, нормальным объемом плаценты, более высокой частотой поздних преждевременных родов [129, 184, 213].

1.2. Этиопатогенетические аспекты преэклампсии

Несмотря на огромное количество исследований проведенных с целью изучения этиологии и патогенеза ПЭ, среди ученых отсутствует единое мнение о том, что является первостепенным и пусковым механизмом

развития данной патологии. В последние годы значительное количество научных работ посвящено роли иммунной дезадаптации, генетически обусловленным нарушениям, гормональной дисрегуляции, плацентарной дисфункции, а также роли инфекции в развитии ПЭ [103, 127, 152, 233, 285, 314]. В многочисленных работах подчеркивается, что ПЭ ассоциируется с оксидативным стрессом и СВО [29, 106, 169, 198, 239, 240, 243], патологией эндотелия [81, 98, 157, 163], дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов, изменением коагуляционных свойств крови, волемическими и метаболическими нарушениями [25, 28, 168, 216, 270]. Многообразие симптомов ПЭ не позволяет выделить однозначную и единственную теорию возникновения данного осложнения беременности, скорее всего в развитии данного патологического процесса могут быть задействованы сразу несколько механизмов, один из которых может быть ведущим [246].

В настоящее время, при изучении патогенеза ПЭ все больше исследований посвящено поиску различных нарушений на ранних сроках беременности, которые связаны с процессами плацентации [121]. Общепризнанной считается теория, согласно которой результатом плацентарной дисфункции при ПЭ является патологическая инвазия трофобласта в спиральные артерии матки [187, 216]. Для физиологической беременности, после адгезии бластоцисты к эндометрию характерны процессы дифференцировки клеток трофэктодермы, в результате которой образуется два типа клеток трофобласта – синцитиотрофобласт (СТБ) и цитотрофобласт (ЦТБ). В процессе роста и развития плаценты формируется ворсинчатое дерево, представленное различными типами ворсин. Внешняя часть всех ворсин покрыта клетками СТБ, защищающего ЦТБ от прямого контакта с кровью, тем самым отвечая за формирование иммунологической толерантности. В зависимости от типа ворсин ЦТБ дифференцируется в СТБ (незакрепленные ворсины), или во вневорсинчатый (экстравиллезный) цитотрофобласт (ВВЦТ) с инвазивными свойствами (закрепившиеся

ворсины). ВВЦТ также делятся на два типа клеток: интерстициальный трофобласт (ИЦТ), мигрирующий в строму эндометрия и эндovasкулярный трофобласт (ЭВТ), мигрирующий по просвету сосудов матки. Именно клетки ЭВТ осуществляют ремоделирование материнских спиральных артерий, замещая собой эндотелиальную выстилку сосудов [155, 156, 300]. Одновременно происходит разрушение эластической и мышечной оболочки сосудов, повреждаются их адренергические нервные окончания, что способствует вазодилатации сосудов матки, превращая их из высокорезистентных сосудов с узким просветом в сосуды с широким просветом, низким сопротивлением и высокой проводимостью для крови. Все эти процессы способствуют усилению притока материнской крови к трофобласту, и в дальнейшем обеспечивают адекватную маточно-плацентарную перфузию. [109] При ПЭ может происходить нарушение дифференцировки и инвазии трофобласта на различных этапах его развития, что влечет за собой неполноценную перестройку маточных спиральных артерий с сохранением адренергического контроля мышечной стенки сосудов. Таким образом, дисфункция сосудистой регуляции на уровне фетоплацентарного комплекса способствует неправильному установлению перфузионно-реперфузионных отношений, что увеличивает уровень гипоксии в тканях плаценты [119, 140, 181], в результате чего происходит образование активных форм кислорода (АФК), активация перекисного окисления липидов и ряд других биохимических нарушений, являющихся компонентами оксидативного стресса, продукты которого способствуют повреждению свободными радикалами эндотелия всех сосудов микроциркуляторного русла с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, характерной для ПЭ [29, 70, 169, 198, 235].

В последнее время, изучению роли эндотелия в развитии ПЭ уделяется особое внимание. По современным представлениям, эндотелий считается самым большим и активным эндокринным органом,

расположенном диффузно во всех тканях организма, отвечающим за выработку различных биологически активных веществ, которые влияют на процессы гомеостаза [10]. Измененный эндотелий способствует формированию дисбаланса между факторами вазодилатации – оксид азота (NO), простаглицлин (PGI₂), ангиотензин I (AT I), эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF), адреномедулин и вазоконстрикции – эндотелин, ангиотензин II (АТII), тромбоксан А₂ (ТхА₂), простагландин H₂ (PGH₂), что приводит к формированию генерализованного спазма сосудов [10]. Кроме того, эндотелиальная дисфункция характеризуется изменением сосудистой проницаемости, активацией прокоагуляционных факторов, моноцитов, гранулоцитов и лейкоцитов, компонентов комплемента, избыточной экспрессией молекул адгезии, повышенным выбросом в кровотоки провоспалительных цитокинов, что в последствие может являться триггером системного воспалительного ответа и служить объяснением многих клинических проявлений у женщин с ПЭ [40, 89, 226, 234, 244, 271].

Значительное количество публикаций посвящено изучению взаимосвязи формирования ПЭ с нарушением баланса ангиогенных факторов, которые в свою очередь являются важнейшими регуляторами процесса ремоделирования и роста плацентарных сосудов. К наиболее изученным из них относятся проангиогены – сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A) и плацентарный фактор роста (PIGF), а также антиангиогены являющиеся их рецепторами – fms-подобная тирозинкиназа (sFlt-1), которая может обозначаться как sVEGFR1 и II тип рецептора тирозинкиназы – KDR (kinase insert domain receptor), также обозначаемый как VEGFR2 [10, 40, 224]. В ряде публикаций было показано значительное снижение концентрации PIGF в крови беременных с ПЭ, относительно физиологической беременности, при чем это снижение коррелировало с тяжестью ПЭ [216, 316]. Известно, что sFlt-1 связывается и с VEGF-A, и с PIGF и инактивирует их функцию. В некоторых исследованиях была

продемонстрирована взаимосвязь между повышением концентрации данного рецептора в крови с различными осложнениями беременности включая ПЭ [19, 53, 202]. Функция KDR изучена недостаточно, однако существуют работы, в которых выявлено значительное снижение уровня KDR у беременных с ПЭ [195, 234, 308].

К другим ангиогенным белкам, ассоциированным с ПЭ относится растворимый эндоглин sEng [260, 266]. Эндоглин является мембранным белком, расположенным на клеточной поверхности, который входит в рецепторный комплекс трансформирующего фактора роста - бета (TGF- β) [266]. К основным функциям sEng относятся регуляция сосудистого тонуса и усиление проницаемости сосудов. При нормально протекающей беременности уровень sEng остается практически неизменным до 30 недели, а затем незначительно увеличивается до родов. При ПЭ отмечается значительное увеличение sEng в крови за 9-11 недель до развития клинических признаков характерных для ПЭ [264, 265]. Ранняя форма ПЭ ассоциируется с резким нарастанием его концентрации, а при поздней манифестации ПЭ повышенный уровень sEng в крови отмечалось после 30-й недели беременности [214].

Ряд публикаций свидетельствуют о важном значении иммунологических факторов в развитии ПЭ [4, 14, 26, 28, 130]. Иммунологические нарушения имеют ведущее значение в формировании СВО, который согласно данным литературы играет важную роль в этиопатогенезе ПЭ [55, 172, 251]. В свою очередь СВО связан с активностью периферических гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов. Моноциты являются ведущими клетками иммунного ответа, обеспечивая переработку антигенов, презентацию антигенов Т-лимфоцитам, а также активацию синтеза цитокинов. Повышенные количества провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии в материнском кровотоке обуславливают развитие чрезмерной системной воспалительной реакции

[33, 48, 55, 147, 248, 251, 267, 296, 314]. Было предложено несколько гипотез для объяснения аномальной плацентации, связанной с ПЭ на фоне иммунологических нарушений. К основным из них относятся предположения, что ПЭ может быть вызвана измененным иммунным ответом матери на различные антигены и нарушением иммунологической толерантности к полуаллогенному плоду [160, 215, 253, 295]. Согласно некоторым данным [149, 169, 291], нарушение иммунологической толерантности в результате реакций материнского организма на антигены отцовского происхождения может быть обусловлено различными факторами. Считается, что значимую роль среди них занимают гормоны и специфические белки плаценты [107, 247]. К наиболее важным гормонам, обладающим иммуносупрессивными свойствами относят: прогестерон, хорионический гонадотропин (ХГЧ), плацентарный лактоген, глюкокортикоиды и эстрогены, вырабатываемые на протяжении всего срока беременности. ХГЧ активно продуцируется клетками трофобласта начиная с самых ранних сроков гестации и дублирует функции гонадотропного лютеинизирующего гормона (ЛГ), активируя продукцию ПГ желтым телом яичника [224]. Роль прогестерона в формировании адекватного иммунного ответа с ранних сроков беременности не вызывает сомнений. Данный гормон, совместно с другими стероидными гормонами способствует угнетению ряда функции иммунной системы, тем самым обеспечивая торможение иммунного ответа на полуаллогенный плод и сохраняя беременность. Прогестерон оказывает непосредственное влияние на лимфоциты, в результате чего снижается продукция цитокинов, запускающих воспалительный ответ. Кроме того, под действием прогестерона происходит избирательная активация продукции Т-лимфоцитами (Th2) интерлейкина-4 (IL-4), который угнетает механизмы клеточного иммунного ответа, а также стимуляция секреции фактора, блокирующего активность естественных киллеров (NK) совместно с

цитокинами Th2-типа. Иммунологическое распознавание беременности и последующая активация материнской иммунной системы ведут к активации прогестероновых рецепторов плацентарных лимфоцитов и клеток CD8+. При достаточном уровне ПГ эти клетки синтезируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ). Данный фактор изменяет профиль секреции цитокинов активированными лимфоцитами, сдвигая баланс в сторону преобладания T-супрессоров. Согласно данным некоторых исследований [173, 241, 282, 290], у женщин с ПЭ отмечаются более низкие концентрации вышеописанных гормонов.

Также предполагается, что одним из факторов, вызывающих иммунотолерантность является кортикотропин-рилизинг гормон (CRH), который участвует в локальном иммунном ответе, вызывая дифференцировку эндометриальной стромы в децидуальную ткань. Более того, он увеличивает апоптоз активированных T-лимфоцитов путем экспрессии Fas-L на трофобласте, который при физиологической беременности играет важную роль в ограничении иммунного ответа [291]. По данным литературы, снижение продукции CRH может быть вовлечено в патофизиологию привычного невынашивания беременности и ПЭ [223].

В литературе встречаются данные, о роли α -фетопротейна (АФП) – гликопротеина, который продуцирует эмбриональные клетки печени. АФП принимает участие в подавлении иммунных реакций материнского организма. Кроме АФП некоторые белки плаценты, такие как α 2-гликопротеин и трофобластический β 1-гликопротеид совместно с ХГЧ и плацентарным лактогеном создают определенную зону биологической защиты фетоплацентарного комплекса от действия клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы матери [275]. α 2-гликопротеин синтезируется клетками печени, лимфоцитами и моноцитами [222, 259]. Данный белок может блокировать рецепторы главного комплекса гистосовместимости. При физиологической беременности продукция α 2-

гликопротеина увеличивается в несколько раз. Его усиленная секреция на ранних этапах развития беременности во время дифференцировки и инвазии трофобласта необходима для препятствия активации клеток иммунной системы матери против трофобласта и эмбриона. Максимальная концентрация $\alpha 2$ -гликопротеина при нормальной беременности варьирует от 0,05 до 5 г/л и коррелирует с динамикой концентрации эстрогенов в плазме крови. ПЭ характеризуется низкими концентрациями данного белка в сыворотке крови. Кроме того, в некоторых исследованиях отмечена, корреляционная зависимость между снижением уровня $\alpha 2$ -гликопротеина и тяжестью ПЭ [79, 85, 222, 259].

Предполагается, что иммунная дезадаптация во время беременности может быть вызвана не только реакцией материнского организма на фетальный аллотрансплантат [110]. Наличие хронических очагов инфекции, приводящее к синдрому эндогенной интоксикации и генетически опосредованные нарушения в иммунной системе матери, также способствуют формированию врожденных или функциональных патологических реакций, приводящих к дисбалансу иммунных клеток. Нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов приводит к чрезмерной активности Th1 лимфоцитов, NK-клеток, цитотоксических CD8+ лимфоцитов и недостаточной активности Th2 лимфоцитов, а также увеличению концентрации IL-12, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферона гамма (IFN- γ) на фоне снижения IL-10, что повышает риск развития различной патологии беременности, включая ПЭ [96, 105, 113, 165, 167, 247, 295, 313]. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что приобретенная форма патологии плаценты инфекционно-воспалительной природы, может являться пусковым фактором развития ПЭ. Так, по мнению Н.В. Долгушиной [13, 14], у женщин с хроническими эндотелиотропными вирусными инфекциями, к которым относятся вирус простого герпеса (ВПГ) I и II типов, персистирующая цитомегаловирусная инфекция, гепатит

С, опоясывающий лишай, вирус Эпштейна-Барра, энтеровирусные инфекции, уже в I триместре беременности выявляется снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов (CD3+), Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+) и секретируемых ими цитокинов IL-4, IL-10 и увеличение абсолютного и относительного количества CD8+ цитотоксических лимфоцитов и секретируемых цитокинов IL-2, IL-6, TNF- α . У пациенток с указанными инфекциями также выявляется значительное количество клеток CD16+ и CD56+. Во II и III триместрах беременности вирусное поражение приводит к снижению абсолютных показателей CD3+ CD4+ и уровня секретируемых цитокинов по Th2-пути – IL-4, IL-10, повышение цитотоксического звена иммунитета (CD8+, CD16+, CD56+) и секретируемых этими клетками цитокинов IL-2, IL-6, TNF- α . Избыточное количество провоспалительных цитокинов в данном случае может быть причиной развития ПЭ, так как возникающая эндотелиопатия и активация системы комплемента, является начальным звеном в патогенезе синтеза антифосфолипидных антител и молекул адгезии с последующим развитием тромбофилии и плацентарной недостаточности, которые присущи ПЭ [13, 14, 52, 90]. Также по данным Н.В. Низяевой и соавт. [44], хронические воспалительные поражения плаценты характеризуются инфильтрацией органа лимфоцитами, плазматическими клетками и/или макрофагами и могут возникать в результате инфекций (вирусных, бактериальных, паразитарных). В своем исследовании авторы указывают, что в 25% наблюдений в крови из хориальных сосудов плаценты при ПЭ выявлялся рост *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus oralis*, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces oris*, *Staphylococcus warneri*. При физиологически протекающей беременности роста условно-патогенных микроорганизмов выявлено не было. Таким образом, авторы предполагают, что микроорганизмы, включая условно-патогенные, в ряде случаев могут являться триггерами активации воспалительных сигнальных каскадов и способствовать развитию ПЭ [44,

276, 304] В исследовании С. Dragosloveanu et al. [114], была показана неблагоприятная роль вируса папилломы человека (ВПЧ) на клетки трофобласта, что может являться возможной причиной ПЭ [114]. По данным М.А. Репиной и соавт. [43], у погибших вследствие ПЭ женщин выявлялся высокий процент сопутствующих гинекологических заболеваний, причем наиболее часто имели место воспалительные заболевания: сальпингооофорит, эндоцервицит, трихомониаз, острая гонорея, распространенный кондиломатоз наружных половых органов и влагалища и др. Воспалительные заболевания гениталий у 71,23% сочетались с инфекцией, передаваемых половым путем [17, 22, 23, 43, 94, 153, 179, 197].

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что ПЭ характеризуется дисфункциональным материнским иммунным ответом независимо от происхождения антигена и проявляется измененной функциональной активностью моноцитарно-макрофагальной системы, которая является наиболее важной единицей врожденного иммунитета. В свою очередь гиперактивация моноцитарно-макрофагального звена может играть ключевую роль в реализации СВО и влиять на тяжесть ПЭ [228]. В результате воспаления при ПЭ происходит как количественные, так и качественные изменения моноцитов. Моноциты являются короткоживущими циркулирующими клетками, которые возникают из миеломоноцитарных предшественников в костном мозге. В периферическом кровотоке данные клетки характеризуются гетерогенной морфологией: могут отличаться по размеру, проявлять различную степень гранулярности и иметь разную морфологию ядра. Их количество в циркулирующей крови составляет около 5-10% от всех лейкоцитов. После выхода в кровеносное русло через 4-5 дней моноциты мигрируют в ткани, превращаясь в макрофаги и дендритные клетки. Моноциты выполняют различные функции, такие как фагоцитоз, презентация антигена и

выработка цитокинов [93]. Согласно классификации, предложенной Международным союзом иммунологических обществ, моноциты разделены на три субпопуляции: классические CD14⁺⁺CD16⁻, промежуточные CD14⁺⁺CD16⁺, неклассические CD14⁺CD16⁺⁺. Каждая из популяций играет определенную роль при воспалении и иммунном ответе [317]. Из миело-моноцитарных предшественников образуются только классические моноциты, срок продолжительности жизни которых составляет 1,5-4 дня. Важно отметить, что классические моноциты составляют примерно 80-90% от всех моноцитов и преимущественно продуцируют противовоспалительные цитокины. Если классические моноциты активируются, что выражается в экспрессии молекулы суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF), которая участвует в антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, то такие клетки могут прожить более 14 дней. В противоположность классическим моноцитам, промежуточные и неклассические моноциты продуцируют значительное количество провоспалительных цитокинов. Данные субпопуляции клеток могут проникать в ткани трансформируясь в макрофаги. Также возможна обратная миграция макрофагов из тканей в периферический кровоток. Известно, что в процессе физиологической беременности количество CD16⁺ промежуточных и неклассических моноцитов в периферическом кровотоке увеличивается. Однако остается неясным механизм их активации. В некоторых работах исследователи рассматривают плаценту, как ключевой фактор, активирующий моноциты. Предполагается следующий механизм: моноциты проникая в межворсинчатое пространство через спиральные артерии, могут вступать в непосредственный контакт с трофобластом, клетки которого способны продуцировать различные цитокины, антиангиогенные факторы, а также ДНК плода, которые могут активировать моноциты непосредственно в межворсинчатом пространстве или в периферическом материнском кровотоке [33, 48, 55, 172, 314, 317].

Несмотря на достаточно большое количество публикаций о роли и функциях моноцитарно-макрофагального компонента в реализации и регуляции иммунного ответа во время физиологической и патологической беременности, в научной литературе встречаются исследования с противоречивыми данными. В работе T.S. Kapellos et al. [154] было показано увеличение числа промежуточных моноцитов и уменьшение числа классических популяций [154]. Однако в исследовании, проведенном E. Al-Ofi et al. [71] были получены противоположные данные. Было выявлено увеличение числа классических моноцитов и уменьшение количества неклассических моноцитов [71]. В исследовании C.W. Redman et al. [238] предположили, что ключевую роль в реализации СВО при ПЭ могут играть активированные моноциты. В работе M.X. Tang et al. [279] было показано, что относительный уровень моноцитов в периферической крови может коррелировать с тяжестью ПЭ. M.T. Gervasi et al. [204] продемонстрировали взаимосвязь развития ПЭ с фенотипическими и метаболическими изменениями в моноцитах. Ранее M.И. Грачева и соавт. [11] показали, что активность моноцитов имеет прямую корреляцию с уровнем фетальной ДНК при ПЭ, сделав вывод о том, что активированные моноциты принимают непосредственное участие в развитии плацентарной недостаточности, характерной для данного осложнения. Согласно публикациям, моноциты при ПЭ характеризуются повышением экспрессии CD11b, ICAM-1, CD14 и TLR4, изменением профиля экспрессии цитокинов, увеличением уровня продукции свободных радикалов кислорода [248]. В результате генерация АФК способствует развитию воспаления, сопровождающегося окислительным стрессом, который в свою очередь является неотъемлемой частью СВО. Таким образом, изучение популяции моноцитов, непосредственно их фенотипические изменения представляют особый интерес в понимании новых звеньев патогенеза ПЭ [117, 180, 204, 278].

Адаптация иммунной системы при беременности во многом определяется состоянием цитокинового профиля. Известно, что образование и высвобождение высокоактивных молекул регулируется генетическими механизмами. В связи с чем, с точки зрения актуальности и перспективности поиска новых звеньев патогенеза ПЭ интересным направлением является изучение роли генетических факторов в развитие данной патологии. Согласно современным представлениям считается, что ПЭ возникает в результате генетически детерминированной недостаточности процессов адаптации материнского организма к новым условиям жизни, которые возникают в результате беременности. В публикациях отечественных и зарубежных авторов встречается порядка 100 генов-кандидатов (HuGENet.org), ассоциированных с развитием ПЭ. Генная сеть заболевания широка и включает, в частности, гены метаболизма, главного комплекса гистосовместимости, липидного обмена, цитокинов и ростовых факторов, системы гемостаза, регуляции функции эндотелия, сосудистой системы и другие [104, 127, 142, 170, 201, 263]. Таким образом, риск развития ПЭ, как и любой другой полиэтиологичной патологии, сочетает в себе комплекс факторов, не исключая генетические детерминанты [45, 144, 163, 176]. Учитывая многообразие клинических признаков, характерных для ПЭ, а также количество предложенных на сегодняшний день патогенетических механизмов развития данного осложнения можно предположить, что список генов-кандидатов ПЭ является не полным. В то же время известные гены, ассоциированные с ПЭ изучены недостаточно [177, 257, 258, 286, 289].

При исследовании роли генетической составляющей в патогенезе ПЭ большинство научных работ было направлено на изучение изменения экспрессии генов в результате их полиморфизмов. Информация о вкладе эпигенетических изменений в развитие данной патологии представлена весьма немногочисленными и противоречивыми данными [141, 294, 297].

Под эпигенетикой обычно подразумевают наследуемые изменения в генной экспрессии, при этом последовательность ДНК остается неизменной. В результате эпигенетического перепрограммирования на генотип организма могут влиять различные факторы, образуя новый фенотип. К основным эпигенетическим механизмам относятся модификация гистонов и метилирование ДНК [95]. Под метилированием понимают присоединение метильной группы к цитозину в области CpG-динуклеотидов. Если метилирование происходит в промоторных регионах гена, то как правило это приводит к подавлению данного гена [183, 200, 208]. В работе S.T. Chelbi et al. [133] было показано, что промотор гена *SERPINA3* (сериновый ингибитор протеаз) гипометилирован в плацентах женщин, чья беременность осложнена ПЭ. Полученные данные позволили авторам сделать предположение, что эпигенетическое изменение гена *SERPINA3* могут быть связаны со снижением инвазии трофобласта и являться причиной этого изменения, что может быть использовано в качестве потенциального биомаркера [133]. Также к генам с измененным уровнем метилирования при ПЭ, регулирующим инвазию трофобласта относится *TIMP3* (тканевой ингибитор металлопротеиназы 3 типа). Промотор этого гена гипометилирован в плацентах от пациенток с ранним началом ПЭ, что может приводить к повышенной экспрессии *TIMP3*, и, как следствие, к ингибированию металлопротеиназ и недостаточной инвазии трофобласта [128]. В исследовании R. Yuen et al. [115] было показано, что в плаценте с ПЭ присутствуют значительные изменения в статусе метилирования генов по сравнению с плацентами при физиологической беременности. В качестве прогностических и диагностических маркеров авторами были предложены следующие гены: *CAPG*, *GLI2*, *KRT13* и *TIMP3*. L. Anton et al. [112] также продемонстрировали, что плаценты женщин с ранней ПЭ имеют повышенное количество дифференциально метилированных генов по сравнению с неосложненной беременностью. В другом исследовании были

получены убедительные данные об ассоциации TUSC3 MAP с преэклампсией [100]. Van Dijk et al. [305] сообщают, что изменение метилирования для TF STOX1 может способствовать регуляции его нисходящих целевых генов при ПЭ. В исследовании M. Harati-Sadegh et al. [281] показано, что полиморфизм гена H19 rs2107425 ассоциирован с более высоким риском развития ПЭ и повышенной экспрессией мРНК H19. Гиперметилирование промотора гена H19 было связано с более низким риском развития ПЭ и снижением экспрессии мРНК H19 [281]. В ряде исследований в качестве маркеров ПЭ также были предложены гены: COL5A1, NCAM1, TNF, TAPN2, EPHX2, ADORA2B, SOX7, TXTL1, TDX1, WNT2, SPESP1, NOX5, ALTAM и др. [112, 115, 116, 256]. Кроме того, в научной литературе встречаются публикации, в которых указывается, что на риск развития ПЭ может влиять не только генетический фон матери, но и генетика ее плода [143]. K.J. Gray et al. [143] предполагают, что нарушение регуляции в локусе FLT1 в геноме плода является фундаментальным молекулярным дефектом при ПЭ. FLT1 кодирует sFLT1, вариант сплайсинга рецептора VEGF, который проявляет антиангиогенную активность путем ингибирования передачи сигналов проангиогенных факторов. Путь FLT1 является центральным в патогенезе ПЭ, поскольку избыток циркулирующего sFLT1 в плазме матери приводит к характерным клиническим признакам ПЭ, включая гипертензию и протеинурию [143]. По мнению С. Aricella et al. [294], ПЭ ассоциирована с гиперметилированием промотора *IGF-1*, опосредованным *DNMT1*. Уровни метилирования изменяются в дифференцированных метилированных областях *MEST* и *DLK1* у плода при ПЭ [294].

Генетическая компонента заболевания может составлять до 50%. Однако, следует отметить, что подавляющее число генетических исследований ПЭ проведено за рубежом и характеризуется противоречивостью полученных данных [124, 205, 257, 286, 314].

Различные вариации полученных результатов могут свидетельствовать, с одной стороны о несовершенстве подходов и методов оценки метилирования, а с другой стороны о высокой гетерогенности исследуемого материала при ПЭ, которая может зависеть от популяционного состава, сопутствующей патологии и от географии мест набора материала. Следует отметить, что клинико-генетические работы, посвященные молекулярно-генетическим аспектам преэклампсии немногочисленны [9, 12, 15, 22, 30, 35, 39, 46], что обуславливает необходимость дальнейшего углубленного их изучения.

1.3. Прогнозирование и диагностика преэклампсии

Вопросы прогнозирования и ранней диагностики ПЭ несомненно являются актуальными, так как данная патология связана с высокой частотой не только материнской заболеваемости и смертности, но и неблагоприятными перинатальными исходами [67].

В настоящее время некоторые исследователи считают, что прогнозирование ПЭ возможно на основании выделенных общепринятых клинических параметров к которым можно отнести: расовую принадлежность, возраст, повышенный индекс массы тела, отягощенный наследственный анамнез, наличие вредных привычек, хроническую артериальную гипертензию, мультигенные тромбофилии, АФС, СД, заболевания почек и др. [174, 227, 247]. Безусловно, данные факторы вносят определенный вклад в развитие ПЭ, однако предсказательная способность такого скрининга часто имеет низкий уровень достоверности. В связи с этим, ввиду сложности и многофакторности ПЭ не прекращается поиск различных предикторов ее развития. Особое внимание уделяется изучению молекулярно-генетических механизмов, процессам инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий матки, механизмам ишемии, гипоксии, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, а также системного воспалительного ответа. Несмотря на большое количество

работ, проводимых в данном направлении, на сегодняшний день эффективных диагностических и прогностических критериев ПЭ не разработано [8, 36, 68, 185, 207].

Преэклампсия характеризуется классической триадой симптомов: повышением артериального давления, протеинурией и отеками. Также согласно классификации, принято выделять умеренную и тяжелую формы данного осложнения. Для их диагностики определены соответствующие показатели АД и протеинурии. Нормальное АД соответствует показателям: САД \leq 140 мм рт.ст. и ДАД \leq 90 мм рт.ст.; умеренная АГ – САД 140-159 мм рт.ст. и/или ДАД 90-109 мм рт.ст.; тяжелая АГ – САД 160 мм рт.ст. и/или ДАД 110 мм рт.ст. Уровень протеинурии при различной степени тяжести ПЭ соответствует следующим показателям: умеренная ПЭ – $>0,3$, но <5 г/л (в сутки); тяжелая – >5 г/24ч или >3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов или значение «3+» по тест-полоске [8, 42].

Среди предложенных на сегодняшний день дополнительных методов диагностики можно выделить доплерометрию в системе «мать-плацента-плод», ультразвуковые критерии оценки структуры плаценты, а также различные биохимические тесты. Допплерометрия является достаточно изученным и неинвазивным методом оценки кровотока в плаценте, однако среди ученых мнения по поводу точности и высокой информативности данной методики носят противоречивый характер [122, 217, 218]. Некоторые авторы [122, 218] утверждают, что данный метод является весьма информативным ввиду того, что повышение пульсационного индекса маточных артерий при ПЭ указывает на плацентарную недостаточность в результате ее гипоперфузии. В тоже время, по мнению некоторых авторов даже надежные и точные измерения пульсационного индекса маточных артерий с помощью доплеровской оценки не всегда достаточны для раннего прогнозирования данной патологии [76, 270, 272].

Известно, что эндотелиальная дисфункция занимает существенное место в патогенезе ПЭ, в связи с чем многие исследования посвящены поиску наиболее информативных маркеров развития ПЭ, ассоциированных с патофизиологией эндотелия. К основной причине эндотелиальной дисфункции относится нарушение баланса про- и антиангиогенных факторов. Наиболее изученными из них считаются VEGF, PlGF, sFlt-1 sEng. VEGF и PlGF способствуют прорастанию сосудов в ткани плаценты, матки, трофобласта. При физиологической беременности концентрация PlGF увеличивается с 11-12 недель беременности и к 30 неделе достигает максимальных значений, после чего под влиянием sFlt-1 начинает снижаться. sFlt-1 является проангиогенным белком, и его концентрация повышается примерно с 34 до 37 недель гестации. Таким образом, в течение беременности происходит изменение концентрации ангиогенных факторов и соотношение sFlt-1/PlGF достигает максимальных значений в период 11-14 и 37-40 недель беременности, при этом минимальные значения наблюдаются на 24-33 неделе [171, 302, 309]. В ряде работ было показано, что ПЭ ассоциирована с избыточной секрецией белка sFlt-1, что приводит к уменьшению свободного уровня циркулирующих VEGF и PlGF [40, 216, 224]. Уровень sFlt-1 повышается при ПЭ, при этом предшествуя клинической манифестации заболевания, а также коррелирует с тяжестью данного осложнения [202, 308]. Также считается, что увеличение sFlt-1 является наиболее информативным маркером развития ранней ПЭ [260]. Согласно другим работам, наиболее достоверным считается прогнозирование развития ПЭ по соотношению sFlt-1 к PlGF [202, 224, 234]. Зарубежными авторами было показано, что абсолютное значение отношения sFlt-1 к PlGF более и/или равное 85, является оптимальным диагностическим маркером ПЭ у пациенток высокого риска [73, 224].

В последние годы активно изучаются факторы роста. Наиболее важными ростовыми факторами в патогенезе ПЭ являются эпидермальный

фактор роста (EGF) и TGF- β . Существуют публикации, в которых описана роль EGF в трансформации клеток трофобласта в СТБ и напротив участие TGF- β в ингибировании данного процесса. У пациенток с ПЭ наблюдается снижение уровня EGF и повышение TGF- β , что может свидетельствовать о неполноценной перестройке клеток трофобласта и нарушение иммунологической толерантности [221].

К диагностическим маркерам ПЭ также можно отнести плацентарный нейропептид нейрокинин В (NKB) с нейроэндокринными и антиангиогенными свойствами. При ПЭ и наблюдается значительное повышение уровня данного нейропептида в плазме, которое коррелирует с повышением уровня NO, что может указывать на компенсаторные механизмы, связанные с улучшением кровоснабжения плаценты [77]. Однако в другом исследовании было показано, что данный маркер оказался более специфичным в отношении задержки роста плода [242].

Для выявления наиболее информативных маркеров I триместра было предложено использовать маркер фетоплацентарного комплекса, синтезируемый трофобластом – ассоциированный с беременностью белок плазмы-A (PAPP-A). Согласно проведенным исследованиям, установлено, что при ПЭ отмечается снижение уровня PAPP-A в крови беременных в I триместре. В некоторых исследованиях получены результаты, свидетельствующие о более высокой диагностической ценности PAPP-A для прогнозирования ЗРП, чем для ПЭ [78, 97, 138, 219].

Особое значение отводится роли провоспалительных цитокинов, отражающих гиперактивацию иммунной системы при ПЭ. При физиологической беременности уровень провоспалительных цитокинов имеет тенденции к повышению, что свидетельствует о воспалительной реакции. Такая реакция в норме необходима для нормального развития плацентации. При ПЭ системное воспаление носит патологический характер, в результате чего определяется высокий уровень TNF- α , IL-1, IL-

8, IL-17 и IL-6 [130, 132, 162, 211, 231, 292, 315]. Однако изменения цитокинов не всегда являются специфичными для ПЭ, поскольку отражают выраженность проявления воспалительного ответа, который также наблюдается и при других осложнениях беременности [283, 299, 315].

Маркером ПЭ также считается плацентарный белок 13 (PP13), являющийся членом суперсемейства галлектинов, который секретируется в большом количестве в тканях плаценты и отвечает за ее нормальное развитие. Физиологическая беременность характеризуется увеличением уровня PP13 относительно гестационного срока. Считается, что снижение уровня PP13 в плазме крови в I триместре, ассоциировано с развитием ранней ПЭ [74, 122, 139, 186, 212].

В роли еще одного маркера ПЭ может быть использован пентраксин 3 (PTX3), относящийся к суперсемейству плазменных белков, являющихся частью гуморальной иммунной системы и синтезирующихся в ответ на воспаление. PTX3 секретируется различными клетками, включая макрофаги, нейтрофилы, фибробласты и другие иммунокомпетентные клетки. Считается, что PTX3 принимает участие в ограничении гиперактивации иммунного ответа. При ПЭ показано увеличение концентрации данного белка в плазме крови в ответ на воспаление [137, 311].

Также в качестве потенциального биомаркера ПЭ рассматривается пептидный гормон лептин (LEP), играющий важную роль в ангиогенезе, воспалении, регуляции эндокринной и иммунной функций. Известно, что помимо жировой ткани во время беременности LEP продуцируется плацентой. Нарушение продукции и регуляции LEP может приводить к гестационным осложнениям, включая ПЭ. По мнению некоторых авторов, при ПЭ отмечается повышение уровня LEP в плазме крови [122, 252].

В недавних исследованиях для прогнозирования и диагностики ПЭ были предложены фетальная ДНК плода и различные мРНК – miR-98-5h,

miR-222-3p, miR-210-3p, miR-155-5p, miR-296-3p, miR-181a-5p, miR-29b-3p в крови беременных [11, 91]. Было показано, что в группе пациенток с высоким риском развития ПЭ наблюдался повышенный уровень фетальной ДНК. Также в ряде исследований говорится о целесообразности определения уровней внеклеточной ДНК в качестве диагностического маркера тяжести ПЭ [11, 91, 131, 190, 250]. Однако данные маркеры также нельзя назвать высокоспецифичными конкретно для ПЭ, поскольку они могут повышаться и при других осложнениях беременности [61, 190, 194].

Таким образом, анализ современной научной литературы показал, что ПЭ, являясь многофакторным осложнением беременности и продолжает находиться под пристальным вниманием ученых всего мира. Проблема, связанная с прогнозированием, диагностикой и профилактикой, и как следствие лечением ПЭ весьма актуальна. Проанализированные данные многочисленных публикаций позволяют сформировать вывод, о том, что на сегодняшний день возможно именно плацента и нарушение ее формирования и функционирования в следствие различных факторов являются ключевыми в развитии ПЭ. В связи с чем, по данной тематике исследовано значительное количество потенциальных биомаркеров, однако ни один из них официально не рекомендован к практическому применению.

Дисрегуляция иммунной системы и чрезмерный воспалительный ответ являются результатом патологических процессов плацентации. Учитывая, что моноциты могут рассматриваться в качестве факторов, участвующих в адекватном развитии и функционировании плаценты, а также принимать участие в регуляции активности иммунной системы, исследование моноцитарно-макрофагального компонента при ПЭ может дать дополнительные сведения для понимания ее патогенеза и разработки новых прогностических и диагностических тестов. Также несомненную роль в развитие ПЭ могут играть генетические факторы, контролирующие большинство процессов, включающих и иммунную дезадаптацию.

Поскольку существует необходимость создания новых высокоинформативных методов прогнозирования и диагностики ПЭ, исследование моноцитарно-макрофагального компонента с одной стороны, может являться показателем состояния активности иммунной системы, и использоваться в качестве диагностики и верификации степени тяжести ПЭ. С другой стороны, исследование уровня метилирования генов врожденного иммунитета, может отражать патогенетические звенья ПЭ и являться прогностической компонентой данного осложнения.

Вышеизложенное позволит уточнить некоторые звенья патогенеза преэклампсии, что поможет улучшить существующие методы прогнозирования и диагностики, а также разработать профилактические мероприятия для снижения акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Исследование было проведено в 2 этапа.

На 1 этапе для уточнения факторов риска развития преэклампсии было проведено ретроспективное исследование, в которое вошли 222 беременные женщины, родоразрешенные в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 01.10.2017 по 01.10.2019 гг. Основная группа составила 108 пациенток, из которых у 72 был поставлен диагноз умеренная и у 36 – тяжелая преэклампсия. В группу сравнения вошли 114 женщин с физиологическим течением беременности. Были тщательно проанализированы клиничко-anamнестические данные, включающие структуру соматической патологии, наследственный анамнез, гинекологические заболевания, исход предыдущих беременностей, а также течение настоящей беременности, родов, послеродового периода и состояние здоровья плодов и новорожденных.

Таблица 2 - Распределение беременных по группам

Группы/ подгруппы	Характеристика групп/подгрупп	Количество беременных
I группа	Преэклампсия	108
Подгруппа I	Умеренная преэклампсия	72
Подгруппа II	Тяжелая преэклампсия	36
II группа	Физиологическая беременность	114
Всего:		222

На 2 этапе работы были изучены фенотипические особенности моноцитарно-макрофагального компонента, а также профиль метилирования генов с потенциальной ролью в генезе ПЭ. С целью

определения возможных путей активации моноцитарно-макрофагального компонента было изучено содержание CD68+ клеток внутри ворсин плацент женщин с ПЭ и физиологически протекающей беременностью.

Для данных задач были отобраны 80 пациентов, из которых основную группу составили 40 беременных с диагнозом ПЭ (25 с умеренной и 15 – с тяжелой формой) и 40 пациенток с физиологическим течением беременности. На данном этапе исследование носило характер «случай-контроль».

Таблица 3 - Распределение беременных по группам

Группы/подгруппы	Характеристика групп/подгрупп	Количество беременных
I группа	Преэклампсия	40
Подгруппа I	Умеренная преэклампсия	25
Подгруппа II	Тяжелая преэклампсия	15
II группа	Физиологическая беременность	40
Всего:		80

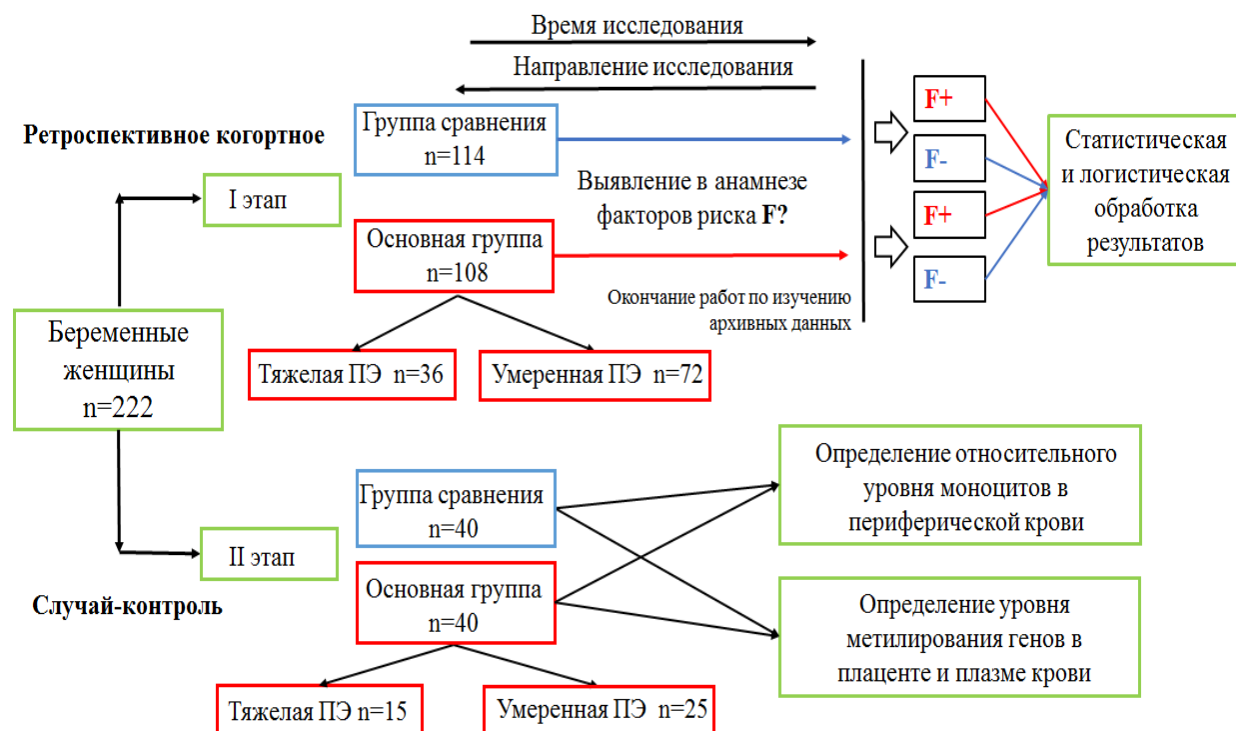


Рисунок 1. Дизайн исследования

Работа выполнялась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в 1 акушерском отделении (заведующий – д.м.н., профессор В.Л. Тютюнник). Специальные методы исследования осуществлялись в лаборатории цитологии (заведующий – к.б.н. А.М. Красный) и патологоанатомическом отделении (заведующий – д.м.н., профессор А.И. Щеголев).

Согласно клиническим рекомендациям и протоколам ведущих мировых акушерских ассоциаций, ПЭ – это мультисистемное расстройство, развивающееся во второй половине беременности (после 20-й недели) и характеризующееся артериальной гипертензией (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) в сочетании с протеинурией ($>0,3$ г/л в суточной моче), нередко, отеками, и проявлениями полиорганной и/или полисистемной дисфункции и/или недостаточности.

Диагноз умеренная ПЭ может быть поставлен при АГ с САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст., возникшие при сроке беременности >20 недель у женщины с нормальным АД в анамнезе и протеинурией $\geq 0,3$ г/л белка в суточной пробе мочи. Диагноз тяжелая ПЭ может быть поставлен при наличии одного или нескольких критериев: САД $\geq 160/100$ мм рт. ст. должно быть измерено как минимум дважды с интервалом в 6 часов при горизонтальном положении пациентки; наличие белка в моче при значениях ≥ 5 г в сутки или 3+ на тест полоске в отдельных порциях; наличие олигурии (500 мл мочи в сутки и менее); наличие болевого симптома в эпигастрии или правом подреберье; легочная недостаточность; почечная недостаточность; неврологическая симптоматика; наличие тромбоцитопении; задержка роста плода по данным УЗИ.

В соответствии с поставленными задачами настоящего исследования для сбора информации была разработана специальная карта обследования беременных, состоящая из нескольких разделов. Общая часть включала

медико-социальный и общий анамнез женщины, паритет беременности, родов и их исходы, перенесенные гинекологические и экстрагенитальные заболевания; специальная часть – течение данной беременности, материнские и перинатальные исходы. Критерии включения и исключения в ретроспективном и одномоментном исследовании «случай-контроль» были аналогичны:

Критерии включения для всех участников исследования:

- Добровольное информированное согласие на участие в исследовании
- Возраст пациенток 18-45 лет
- Одноплодная спонтанная беременность

Критерии включения в исследование для основной группы:

- Наличие ПЭ, подтвержденное данными клинико-лабораторных и инструментальных исследований

Критерии включения в исследование для группы сравнения:

- Отсутствие преэклампсии

Критерии не включения для всех участников исследования:

- Многоплодная беременность
- Беременность, наступившая в результате ВРТ
- Сахарный диабет I и II типа
- Хроническая артериальная гипертензия
- Трансплантированные органы
- Тяжелые аутоиммунные заболевания
- Онкологические заболевания
- Заболевания почек в стадии декомпенсации

Критерии исключения для всех участников исследования:

- Хромосомные аномалии у плода
- Врожденные пороки развития плода
- Антенатальная гибель плода

Всем пациенткам, которые были включены в исследование, для реализации поставленных цели и задач, был выполнен стандартный набор обследования согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н от 01 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Перечень различных лабораторных исследований и их сроки проведения, а также сроки забора биологических материалов представлен в таблице 3.

Таблица 4 - Лабораторные исследования и сроки забора материала для их проведения у обследованных пациенток

Данные/Время обследования	До родов	После родов	
	22-40 недель	1-е сутки	3-и сутки
Клинический анализ крови	+		+
Биохимический анализ крови	+		+
Гемостазиограмма	+		+
RW, ВИЧ, гепатиты	+		
PIGF, sFlt, соотношение PIGF/sFlt	+		+
УЗИ плода	+		
УЗИ матки	+		+
КТГ плода	+		
Иммуногистохимия ткани плаценты		+	
Вестерн-блот		+	
Изучение моноцитарно-макрофагального компонента	+		
Изучение уровня метилирования генов в плазме и плаценте	+	+	

Все пациентки были проинформированы относительно цели и задач данного научного исследования, и дали свое письменное согласие на участие в нем.

2.2. Методы исследования

В данной работе были использованы современные методы исследования, с применением необходимых реактивов с использованием аппаратуры ведущих фирм-производителей лабораторного оборудования.

Основными принципами при формировании и проведении данного исследований были:

1. Подробное изучение семейного и личного анамнеза пациенток, в частности наличие перенесенной ПЭ, ЗРП, антенатальной гибели плода в прошлые беременности. Сопоставление клинического течения беременности, родов, послеродового периода, морфологических особенностей последа, состояния плода и новорожденного у женщин с ПЭ и при ее отсутствии.

2. Максимально сопоставимы друг к другу сроки исследования различных физиологических и биохимических параметров, а также проведение специальных методов исследования.

3. Применение современных методов статистической обработки для анализа полученных результатов.

2.2.1. Общеклинические методы

Всем пациенткам, участвующим в исследовании, проводился анализ данных соматического и акушерско-гинекологического анамнеза. Большое внимание уделялось анализу перенесенных инфекционно-воспалительных заболеваний, сравнительная характеристика течения и исхода предыдущих беременностей (присутствие в анамнезе неразвивающихся беременностей, самопроизвольных выкидышей и их количество, многоводия и маловодия, внутриутробного поражения плода и инфекционным агентом, наличие у детей различные пороки развития, наличие перинатальных потерь), проведения или отсутствия прегравидарной подготовки.

Объективное обследование состояло из общего осмотра, в ходе которого оценивалось состояние сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной, мочевыделительной и пищеварительной систем.

При наружном акушерском исследовании пальпаторно определялось положение плода, его предлежание и позиция, характер двигательной активности, степень выраженности тонуса стенок матки, определяли частоту сердечных сокращений плода, соответствие размеров матки сроку гестации. Данные полученные при определении высоты стояния дна матки и окружности живота сравнивали с их нормальными показателями. У доношенных беременных по определенным формулам (Жордани, Джонсона, Якубовой) высчитывалась предполагаемая масса плода.

В процессе гинекологического осмотра оценивался характер выделений, наличие различных высыпаний или папиллом на слизистой и покровах половых губ, влагалища, промежности, оценивалась структура и строение шейки матки, набухание паховых лимфатических узлов.

Определение артериального давления производилось в основном ртутным тонометром по методу Н.С. Короткова через 5 мин покоя пациентки, в сидячем положении в удобной позе, рука с манжетой находилась на уровне сердца, нижний край манжеты (ширина 11-13 см, длина 35 см) – на 2 см выше локтевого сгиба. Размер затянутой манжеты соответствовал размеру руки на которой проводится обследование. При этом появление первых звуков сопротивления сосудистой стенки соответствовало I фазе тонов Короткова и говорило о уровне систолического АД, диастолическое АД регистрировали в фазу V тонов Короткова (прекращение). АД мерилось в состоянии полного покоя (после 5 минутного отдыха) 2 раза с интервалом 2-3 минуты; при разнице равной или более 5 мм рт. ст. производили одно дополнительное измерение, при этом два последних значения усреднялись. Определение уровня АД проводилось на обеих руках. При разном уровне артериального давления

обычно предпочтения были к более высоким значениям. Точность показателя АД составляла 2 мм рт. ст. Степень оценки высокого уровня АД и выраженности протеинурии устанавливалась на основании принятой классификации.

Таблица 5 - Классификация степени повышения уровня АД у беременных

Категории АД	САД		ДАД
Нормальное АД	≤140	И	≤90
Умеренная АГ	140-159	и/или	90-109
Тяжелая АГ	160	и/или	110

Таблица 6 - Классификация ПЭ в зависимости от уровня протеинурии (ПУ)

Фенотип ПЭ	Уровень ПУ
Умеренная ПЭ	>0,3, но <5 г/л (в сутки)
Тяжелая ПЭ	>5 г/24ч или >3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов или значение «3+» по тест-полоске

2.2.2. Клинико-лабораторные методы исследования

В соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н от 01 ноября 2012 г., в динамике беременности проведено клинико-лабораторное обследование пациенток в объеме: анализ крови на антитела к сифилису, ВИЧ, гепатиту В и С, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, определение группы крови и резус фактора, маркеров ПЭ (PLGF, sFlt-1, sFlt-1/PLGF). Также проводили общий анализ мочи, оценивали протеинурию, изучали мазок на флору из влагалища и бактериологическое исследование посева из цервикального канала с определением чувствительности к антибиотикам. Содержание общего белка, мочевины, креатинина, билирубина общего и прямого, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ),

лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) осуществляли в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Ультра», производства фирмы «КОНЕ» (Финляндия) с использованием стандартных компьютерных программ и реактивов. Концентрацию PAPP-A, b-ХГЧ, PIGF и sFlt-1 в сыворотке крови беременных женщин определяли с помощью электрохемилюминесцентных диагностических тест- систем Elecsys PIGF и Elecsys sFlt-1 концерна «Ф. Хоффманн-Ля Рош» (Швейцария) на автоматическом анализаторе Cobas e 411 той же фирмы.

2.2.3. Функциональные методы исследования

Ультразвуковое исследование

Всем женщинам, которые были включены в исследование, проводили ультразвуковое исследование приборами Hitachi HI VISION Preirus (Япония), GE Voluson E8 (США), Mindray DC-8 (КНР) в 11-14, 24-26 и 30-32 недели беременности. Исследование проводили по стандартному протоколу с определением фотометрических параметров, оценкой анатомии плода, локализации плаценты, объема и характера околоплодных вод, состояния шейки матки

Допплерометрическое исследование

Всем женщинам при помощи ультразвуковых сканеров Hitachi HI VISION Preirus (Япония), GE Voluson E8 (США), Mindray DC-8 (КНР) было проведено доплерометрическое исследование параметров плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотоков в режиме пульсовой доплеровской волны.

Аntenатальная кардиотокография

Оценку внутриутробного состояния плода проводили всем беременным методом антенатальной и интранатальной кардиотокографии.

Исследование проводили на аппаратах «УНИКОС-01» и «Sonicaid Team» (Великобритания), дополненных автоматическим математическим анализом кардиотокограмм в режиме реального времени. В результате кардиотокографии определяли характер базального ритма, вариабельность, количество акцелераций и их амплитуду, наличие децелераций, их характер и амплитуду. Анализ проводили с учетом сократительной активности матки.

2.2.4. Специальные методы исследования

Метод проточной цитофлуориметрии

Для фенотипической оценки моноцитов забор венозной крови проводился в пробирки, содержащие ЭДТА, после чего цельная кровь наслаивалась на раствор Histopaque-1077 («Sigma-Aldrich», USA) и разделялась на компоненты 20-минутным центрифугированием при 400g. Лейкоцитарное кольцо осторожно отбиралось и двумя последующими центрифугированиями клетки отмывались от присутствия Histopaque. Осадок лейкоцитов суспендировали в проточной жидкости Facs Flow и каждый из образцов разделяли на две аликвоты по 100 мкл. В одну аликвоту добавляли коктейль из антител против IgG, меченных фикоэритрином (PE), флуоресцеином (FITC) и аллофикоцианином (APC) («Beckman Coulter», USA) в количестве 10 мкл каждого. Во вторую аликвоту вносили антитела CD14-PE, CD16-FITC, HLA-DR-APC («Beckman Coulter», USA). Инкубацию с антителами проводили в течение 30 минут при +4С. Далее объем аликвот доводили Facs Flow до 1,5 мл и анализ осуществляли на проточном цитофлуориметре («BD FACSCalibur», USA). Были идентифицированы три субпопуляции моноцитов: классические CD14⁺⁺CD16⁻HLA-DR⁺, промежуточные CD14⁺⁺CD16⁺HLA-DR⁺ и неклассические CD14⁺CD16⁺⁺HLA-DR⁺. Относительное содержание (%)

моноцитов вычислялся как количество моноцитов в каждой субпопуляции к общему количеству моноцитов.

Метод иммуногистохимии

Была проведена макро- и микроскопическая оценка последа, а именно: плодных оболочек, пуповины и плаценты с целью верификации диагноза ПЭ, полученного в результате клинико-лабораторного обследования. С этой целью использовались образцы, полученные не позднее 5-10 минут после родоразрешения. Небольшие фрагменты ткани плаценты (размерами 1,5x1x0,3 см) брали из парацентральной зоны (включающей ворсинчатый хорион, базальную и хориальную пластинки). Полученные кусочки фиксировали в 10%-ном растворе забуференного нейтрального формалина (Biovitrum, Россия) в течение 24 часов, затем заключали в парафин, согласно стандартной методике, из которых в дальнейшем изготавливали срезы толщиной 4 мкм на ротационном микротоме Accu-Cut SRM 200 фирмы Sakura (Япония), с последующей их окраской гематоксилином и эозином. Отдельно для проведения иммуногистохимического исследования полученные гистологические срезы наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали вертикально в термостате при температуре 55-56°C в течение 10 часов. Депарафинизацию, восстановление антигенной активности и все этапы иммуногистохимической реакции, а также докраску гематоксилином проводили в иммуногистостейнере VENTANA BenchMark ULTRA фирмы Roche (Швейцария). В качестве системы детекции первичных антител была использована «ultraView Universal DAB Detection», произведенная фирмой Roche для VENTANA. Для иммуногистохимических реакций использовали моноклональные кроличьи АТ к CD68.

Метод вестерн-блот

Метод вестерн-блот состоит из гель-электрофореза для разделения денатурированных белков по длине полипептида с последующим электрофоретическим переносом на мембрану (PVDF), процедуры иммуноокрашивания для визуализации исследуемого белка на мембране блоттинга. Перед электрофорезом образцы белка нагревают, чтобы денатурировать присутствующие белки. Это обеспечивает разделение белков по размеру и предотвращает деградацию образцов протеазами (ферментами, которые расщепляют белки). После электрофоретического разделения белки переносятся на мембрану, где они блокируются молоком для предотвращения неспецифического связывания антител, а затем окрашиваются антителами, специфичными для мишени белка CD68. Далее мембрана окрашивается вторичным антителом, которое распознает первое окрашивание антителом, которое затем может быть использовано для обнаружения. В работе использованы антитела против CD68 (Abcam, USA).

Исследование уровня метилирования генов

Образцы плацент были заморожены при температуре -80°C . Забор плазмы периферической крови производился до начала родовой деятельности или оперативного вмешательства. Было собрано по пять мл периферической крови беременных женщин в вакуумные пробирки, содержащие ЭДТА, и обработаны в течение часа после забора. Плазма была выделена центрифугированием в два этапа при 4°C : первый – 10 мин., 200 g, второй – 10 мин., 4500 g. Образцы плазмы хранили при температуре -80°C . ДНК выделяли из образцов набором QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, USA). Бисульфитная конверсия была проведена набором EpiJET Bisulfite Conversion Kit (Thermo Scientific, USA). Для оценки относительного уровня метилирования был использован метод MS-HRM (Methylation Sensitive High Resolution Melting). Для этого был проведен ПЦР с праймерами к

фрагментам CpG-островков исследуемых генов, программа амплификации 1-й этап – 95° – 5мин.; 2-й этап – 95° – 15 с., 60° – 30 с., 72° – 45 с. (30 циклов); 3-й этап – 95° – 15 с., 50° – 30 с., 72° – 45 с. (25 циклов).

Далее к полученным продуктам был добавлен интеркалирующий краситель EVAGreen (Синтол, Россия). Построение кривой плавления проводили по следующей программе: 1 этап – 95° – 30 с.; 2-й этап – 60° – 10 мин., 3-й этап анализ плавления в диапазоне 60°-90° с шагом 0,2°. MS-HRM проводили с использованием программного обеспечения Precision Melt Analysis Software, версия 3 (BioRad,США). Для ПЦР и MS-HRM использовали амплификатор CFX96 (BioRad,США). При обработке результатов нормализацию проводили по неметилованному продукту.

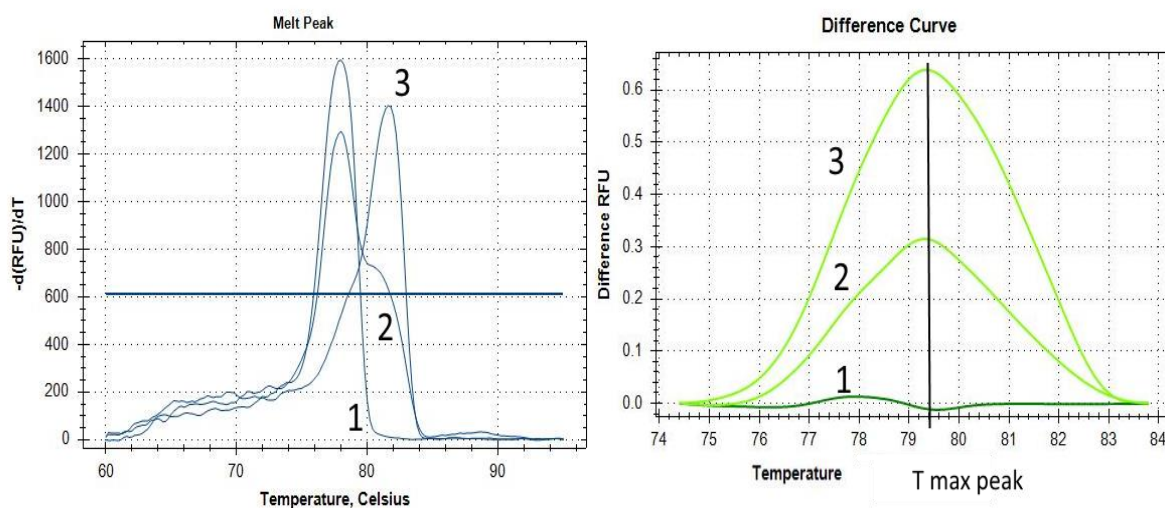


Рисунок 2. Расчет относительного уровня метилирования по относительным флуоресцентным единицам (RFU) при температуре максимальных пиков кривых HRM (T max peak). Кривая 1 – не метилированный продукт; кривые 2 и 3 – продукты, состоящие из метилированной и неметилованной фракций.

Для количественной оценки метилирования использовались относительные единицы интенсивности флуоресценции (RFU) при температуре максимальных пиков кривых HRM.

2.2.5. Изучение здоровья новорожденных

Одним из критериев эффективности проводимых профилактических и лечебных мероприятий является характеристика перинатальных исходов, в том числе оценка состояния младенцев при рождении. Характеристика антропометрических параметров позволяет ретроспективно оценить условия развития внутриутробного «пациента» при ПЭ. Течение раннего неонатального периода было оценено у 222 новорожденных. Все дети сразу после рождения осматривались неонатологом, определялись оценка их состояния по шкале Апгар, масса, рост, окружность головки и грудной клетки. При оценке показателей физического развития новорожденных пользовались шкалой Фентона и сравнивалось с популяционными нормативами. В соответствии со стандартными критериями, нормативные показатели данной оценки находились в интервале от 10 до 90 перцентилей, менее 10 или более 90 – отклонение от нормы. Для постановки диагноза ЗРП оценивалось наличие таких признаков как снижение массы тела ниже 10 перцентилей на определенном сроке гестации. При оценке перинатальных исходов нами наряду с абсолютными значениями, использовались специальные оценочные индексы массо-ростовых соотношений. В ходе последующих суток после рождения оценивалась динамика изменения массы новорожденных, течение раннего адаптационного периода, день отпадения пуповинного остатка. При изменении состояния новорожденного производился перевод в другие отделения на второй этап выхаживания.

2.2.6. Статистические методы

Полученные в ходе работы результаты субъективного и объективного обследования вносились в специальную подготовленную тематическую карту, а также дублировалось и в электронном виде в приложении MicrosoftExcel.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных выполнялась на персональном компьютере с применением специальных статистических программ «Attestat» (Россия), «SPSS Statistics 10» и «OriginPro 8.5» (USA).

На первом этапе для всех полученных данных определялся их формат, а именно номинальный, порядковый или интервальный. С помощью подсчета среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$) выполнялось количественное описание величин с нормальным распределением. Используя критерии Колмогорова и Шапиро-Уилка, осуществлялась проверка рядов данных на нормальность распределения. Если распределение отличалось от нормального, значения величин представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей ($Me (Q25\%-Q75\%)$). Для выборок с нормальным распределением достоверность различий между показателями оценивалась с использованием критериев Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального оценивались критерии Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Уровень значимости $p < 0,05$, расценивался как статистически значимый. Для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку применялся дисперсионный анализ (ANOVA) при нормальном распределении признаков и равенстве дисперсий в сравниваемых генеральных совокупностях или ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису при распределении, отличном от нормального. При наличии статистически значимых различий в ANOVA или по Краскелу-Уоллису, проводился апостериорный попарный анализ с помощью t-критерия Стьюдента при соблюдении нормального распределения или критерия Манна-Уитни при отсутствии нормального распределения с поправкой Бонферрони в обоих случаях. При сравнении 3 групп по качественным признакам также применялась поправка на множественные сравнения. Для оценки

диагностической значимости исследуемых показателей применялся ROC-анализ. Количественная интерпретация ROC-анализа оценивалась по показателю AUC (area under ROC-curve) – площадью, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, а также уровню чувствительности и специфичности. Построение бинарной логистической регрессионной модели осуществлялось шаговым методом отбора переменных, в котором проверка включения основана на значимости статистики значений, а проверка на исключение основана на критической статистике на основе оценок условного отношения правдоподобия (отбор включением (условный)). Качество приближения регрессионных моделей при каждом последующем шаге оценивали при помощи отрицательного удвоенного значения логарифма функции подобия (-2LL). Вероятность (P) была вычислена по формуле: $P=1/(1+e^{-z})$ где e – основание натурального логарифма и имеет значение 2,71828182845904.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глава 3. ИСХОДНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

3.1. Особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза беременных

Для выполнения настоящей работы в исследование было включено 222 беременные женщины, которые наблюдались и были родоразрешены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России в период с 2017 по 2019 гг.

Были сформированы две группы: I – основная, состоящая из 108 пациенток, беременность которых осложнилась ПЭ и группа II – сравнения, включающая 114 женщин с физиологическим течением беременности (рисунок 3).



Рисунок 3. Профиль набора пациенток для включения в исследование

Все беременные строго соответствовали критериям включения и исключения и подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Клиничко-лабораторное обследование пациенток проводилось в полном объеме, согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н от 01 ноября 2012 г. –

Порядок оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)". Все обследуемые женщины были сопоставимы по клинической характеристике. Был проведен тщательный анализ наследственного анамнеза, аллергоанамнеза, перенесенных детских инфекций. Особое внимание было уделено изучению соматической и гинекологической заболеваемости, акушерскому анамнезу.

Возраст беременных варьировал в пределах от 18 до 45 лет и составил в основной группе 32 (28;37), в группе сравнения – 30 (27;32) лет ($p=0,001$). Рост пациенток в основной группе составил 166 (162;170), в группе сравнения – 167 (163;170) см ($p=0,58$), вес – 78 (69;88) и 70 (65;79) кг по группам соответственно ($p<0,001$). ИМТ в основной группе был статистически значимо выше, чем в группе сравнения и составил – 28,2 (24,9;31,2) и 25 (24,5;27,3) ($p<0,001$). Данные представлены в таблице 7.

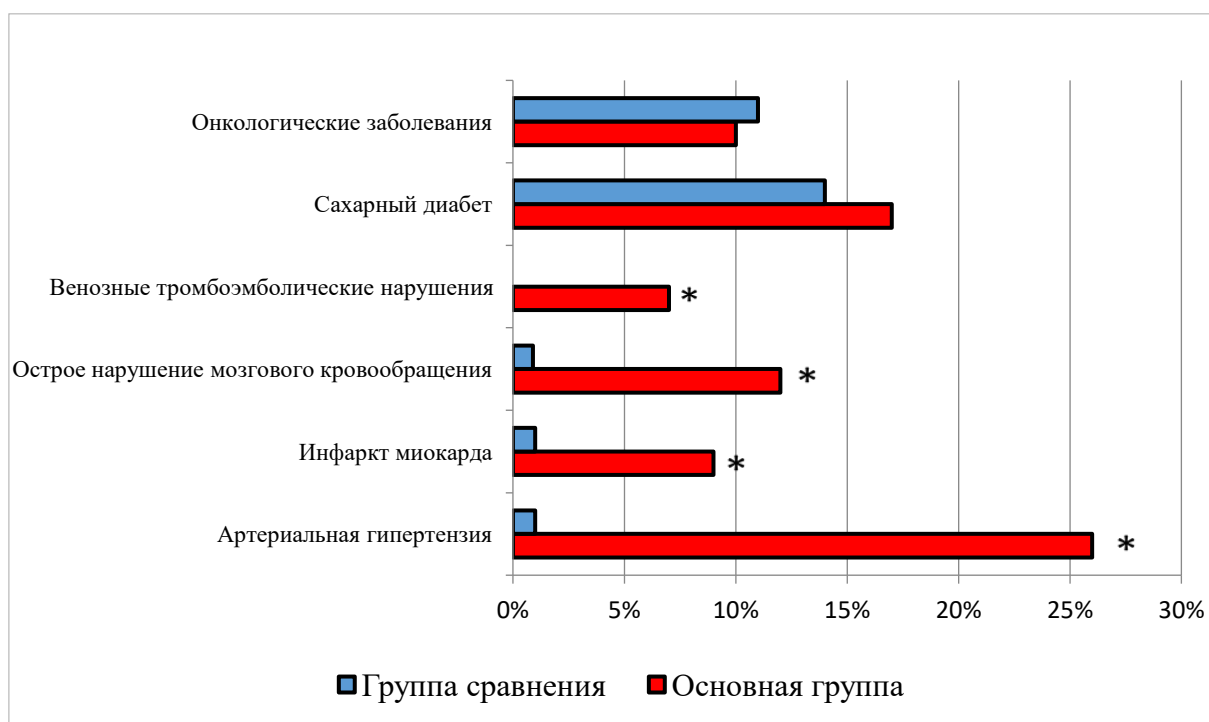
Таблица 7 - Возраст и антропометрические данные обследованных женщин

	Основная группа (n=108)	Группа сравнения (n=114)	p – значение
Возраст, лет*	32 (28;37)	30 (27;32)	0,001
ИМТ, кг/м ² *	28,2 (24,9;31,2)	25 (24,5;27,3)	<0,001
Рост, см	166 (162;170)	167 (163;170)	0,58
Вес, кг*	78 (69;88)	70 (65;79)	<0,001
	<i>Примечание:</i> *Достоверные различия между группами $p<0,05$		

Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом, тест Манна-Уитни

Социально-экономические характеристики (уровень образования, семейное положение, наличие или отсутствие работы, место проживания), а также наличие вредных привычек (курение) не различались в сравниваемых группах.

Принимая во внимание повышенный риск развития ПЭ на фоне патофизиологической предрасположенности был изучен наследственный анамнез беременных, представленный на рисунке 4. Среди заболеваний у родственников первой линии в основной группе относительно группы сравнения статистически значимо чаще выявлялись: артериальная гипертензия (28 случаев – 25,9%) и (1 – 0,9%), инсульты (13 – 12,0%) и (1 – 0,9%) и инфаркты (10 – 9,3%) и (1 – 0,9%) в молодом возрасте ($p < 0,05$). Венозные тромбозы у родственников были выявлены только в основной группе и составили (8 случаев – 7,4%), ($p < 0,05$).



* Достоверные различия между группами $p < 0,05$

Рисунок 4. Наследственный анамнез у обследованных женщин.

При изучении аллергоанамнеза были проанализированы следующие параметры: аллергические реакции на лекарственные препараты, поствакцинальные осложнения, пищевая, бытовая аллергии, поллинозы и др. Были получены статистически значимые различия в частоте встречаемости аллергических реакций (в основном по типу крапивницы) на

различные лекарственные препараты (в основном пенициллины) в основной группе (21 случай – 19,4%) относительно группы сравнения (2 – 1,7%) ($p < 0,05$).

Заболеваемость детскими инфекциями представлена в таблице 8. Такие заболевания в анамнезе, как корь, краснуха, ветряная оспа, скарлатина, эпидемический паротит, коклюш, гепатит А, соответствовали средним популяционным данным, встречались практически с одинаковой частотой в исследуемых группах и не имели статистически значимых различий.

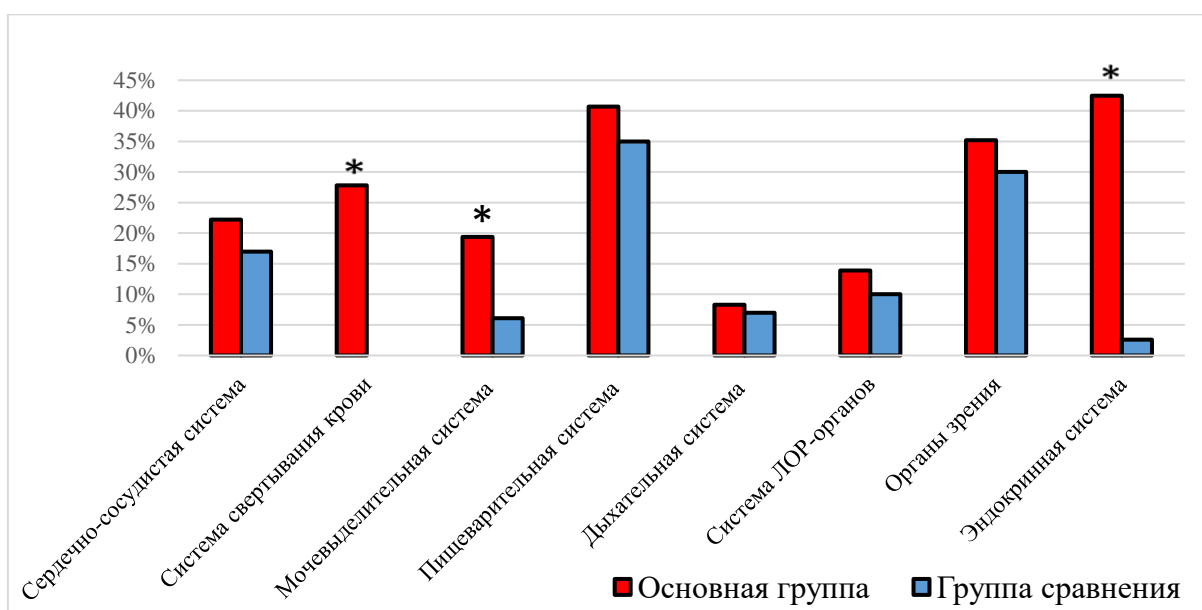
Таблица 8 - Детские инфекционные заболевания в анамнезе

Заболевания	Основная группа (n=108)	Группа сравнения (n=114)	p – значение
Корь	13 (12,0%)	8 (7,0%)	0,25
Краснуха	52 (48,1%)	56 (49,1%)	0,89
Ветряная оспа	84 (77,8%)	85 (74,6%)	0,63
Скарлатина	3 (2,8%)	5 (4,4%)	0,72
Эпидемический паротит	5 (4,6%)	10 (8,8%)	0,28
Коклюш	3 (2,8%)	3 (2,6%)	1
Гепатит А	3 (2,8%)	1 (0,9%)	0,35
	<i>Примечание:</i> *Достоверные различия между группами $p < 0,05$		

Данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток, точный критерий Фишера

Особый интерес представлял анализ частоты и структуры экстрагенитальных заболеваний, представленные на рисунке 5 и в таблице 9. Данный анализ показал, что у беременных основной группы статистически значимо чаще относительно группы сравнения выявлялись: хронический гастрит (13 случаев – 12,0%) и (4 – 3,5%), нарушение жирового обмена (21 – 19,4%) и (1 – 0,9%), ($p < 0,05$). Наследственные тромбофилии (27 – 25,0%) и гипопункция щитовидной железы (9 – 8,3%) встречались только в основной группе ($p < 0,05$). Среди заболеваний мочеполовой системы в основной группе отмечался более высокий процент хронического пиелонефрита (9 случаев – 8,3%) относительно группы сравнения (3 – 2,6%),

цистита (8 – 7,4%) и (4 – 3,5%), однако эта разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Таким образом, полученные данные указывают на более высокую частоту заболеваний среди системы свертывания крови, органов пищеварения, эндокринной и мочевыделительной систем. Отсутствие указаний на наличие артериальной гипертензии, аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета во всех группах были обусловлены критериями исключения данных заболеваний из исследования.



* Достоверные различия между группами $p < 0,05$

Рисунок 5. Частота встречаемости экстрагенитальных заболеваний

Таблица 9 - Структура соматических заболеваний

Заболевания	Основная группа (n=108)	Группа сравнения (n=114)	p – значение
Наследственные тромбофилии*	27 (25,0%)	0 (0 %)	<0,001
Хронический пиелонефрит	9 (8,3%)	3 (2,6%)	0,76
Хронический цистит	8 (7,4%)	4 (3,5%)	0,24
Хронический гастрит*	13 (12,0%)	4 (3,5%)	0,02
Гипотиреоз*	9 (8,3%)	0 (0 %)	<0,001
Нарушение жирового обмена*	21 (19,4%)	1 (0,9%)	<0,001
	<i>Примечание:</i> * Достоверные различия между группами $p < 0,05$		

Данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток, точный критерий Фишера

С целью изучения состояния репродуктивного здоровья женщин, был проведен анализ акушерско-гинекологического анамнеза. Данные о времени наступления и характере менструальной функции представлены в таблице 10. В основной группе было выявлено раннее начало менархе (21 случай – 19,4%) в сравнении с физиологической беременностью (9 – 7,9%), с достоверной разницей по группам ($p=0,01$). Также стоит отметить, что у пациенток с ПЭ относительно группы сравнения статистически значимо чаще отмечалась альгоменорея (21 – 19,4%) и (10 – 8,8%) ($p=0,03$).

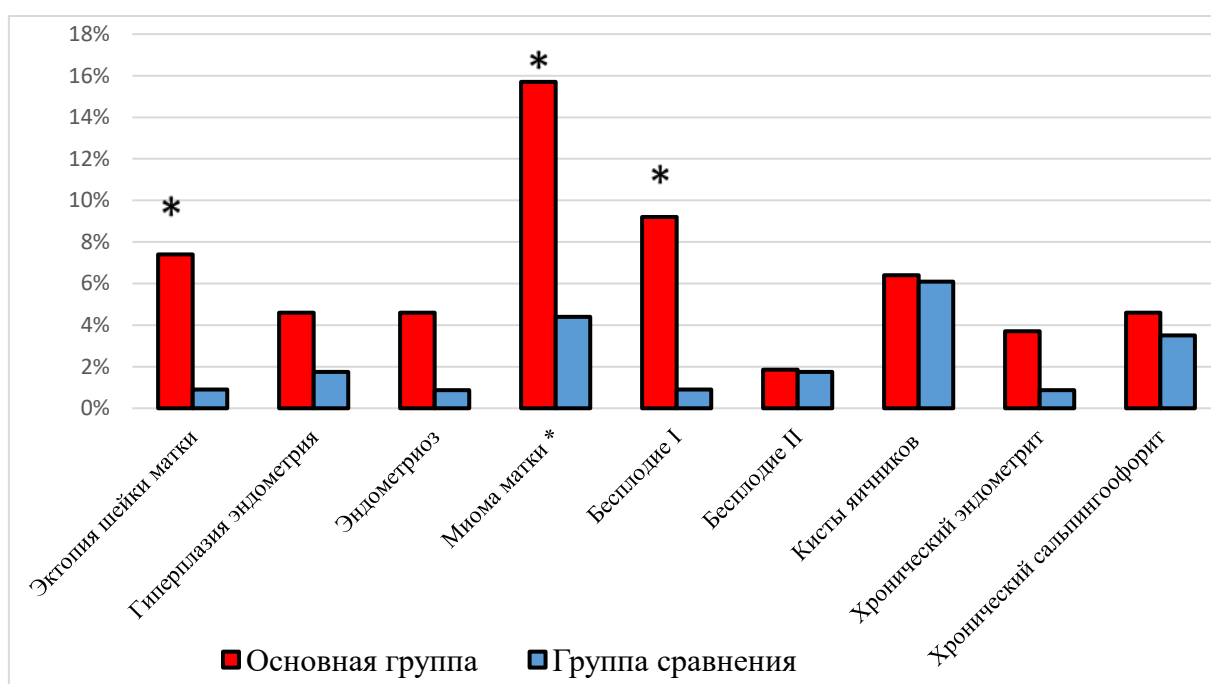
Таблица 10 - Особенности менструальной функции у обследованных женщин

		Основная группа (n=108)	Группа сравнения (n=114)	p – значение
Возраст менархе, лет	≤11*	21 (19,4%)	9 (7,9%)	0,01
	12-14	76 (70,4%)	89 (78,1%)	0,21
	≥15*	11 (10,2%)	16 (14,0%)	<0,001
Длительность кровотечения, дни	До 4*	27 (25,0%)	15 (13,2%)	0,02
	5-7*	81 (75,0%)	99 (86,8%)	0,02
	≥8	0 (0%)	0 (0%)	
Особенности менструального цикла	Регулярные	102 (94,4%)	110 (96,5%)	0,74
	Нерегулярные	6 (5,6%)	4 (3,5%)	0,74
	Умеренные	87 (80,6%)	83 (72,8%)	0,2
	Обильные	18 (16,6%)	27 (23,7%)	0,24
	Скудные	3 (2,8%)	4 (3,5%)	1
	Болезненные*	21 (19,4%)	10 (8,8%)	0,03
	Безболезненные*	87 (80,6%)	104 (91,2%)	0,03
<i>Примечание:</i> *Достоверные различия между группами $p<0,05$				

Данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток, точный критерий Фишера

При анализе гинекологических заболеваний в группе с ПЭ была отмечена более высокая частота встречаемости эктопии шейки матки (8 случаев – 7,4%) относительно группы сравнения (1 – 0,9%), миомы матки

(17 – 15,7%) и (5 – 4,4%) и бесплодия I в анамнезе (10 – 9,3%) и (1 – 0,9%), ($p < 0,05$). Данные представлены на рисунке 6 и в таблице 11. Среди других проанализированных заболеваний, таких как: хронический сальпингоофорит, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), апоплексия в анамнезе, дисфункция придаточного аппарата различного генеза, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), аденомиоз, гиперплазия эндометрия, бесплодие II в анамнезе статистически значимых различий между группами обнаружить не удалось.



*Достоверные различия между группами $p < 0,05$

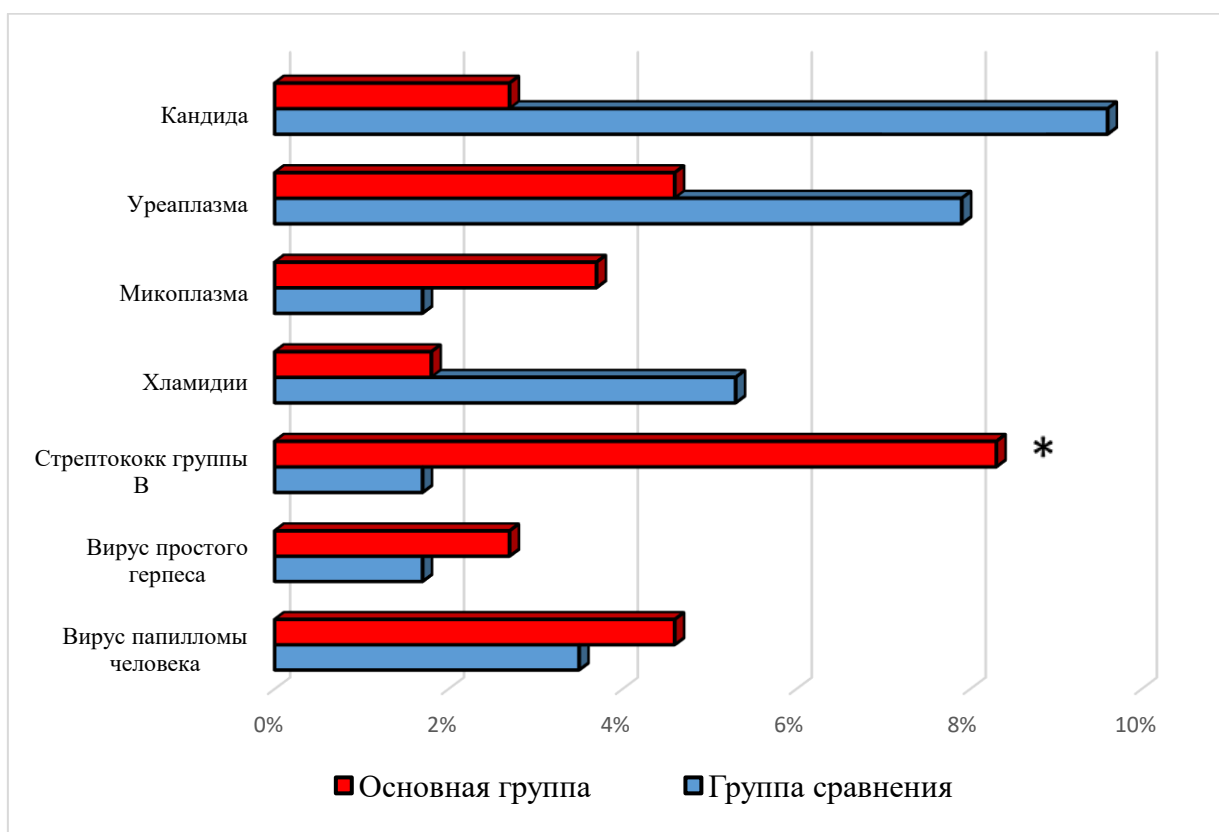
Рисунок 6. Структура гинекологических заболеваний

Таблица 11 - Частота встречаемости гинекологических заболеваний

Заболевания	Основная группа (n=108)	Группа сравнения (n=114)	p – значение
Эктопия шейки матки*	8 (7,4%)	1 (0,9%)	0,005
Миома матки*	17 (15,7%)	5 (4,4%)	0,006
Бесплодие I*	10 (9,3%)	1 (0,9%)	0,004
	Примечание: *Достоверные различия между группами $p < 0,05$		

Данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток, точный критерий Фишера

Учитывая роль инфекционного фактора в развитие ПЭ, было проанализировано наличие возбудителей заболеваний мочеполовой системы в анамнезе, среди которых отмечалось статистически значимое увеличение стрептококка группы В в основной группе (9 случаев – 8,3%) по сравнению с физиологической беременностью (2 – 1,7%), ($p < 0,05$). Частота встречаемости кандиды в основной группе составила (3 случая – 2,8%) и (11 – 9,6%) в группе сравнения, уреоплазмы (5 – 4,6%) и (9 – 7,9%), микоплазмы (4 – 3,7%) и (2 – 1,7%), хламидий (2 – 1,8%) и (6 – 5,3%), ВПГ (3 – 2,8%) и (2 – 1,7%), ВПЧ (5 – 4,6%) и (4 – 3,5%) по группам соответственно, ($p > 0,05$).



* Достоверные различия между группами $p < 0,05$

Рисунок 7. Возбудители заболеваний мочеполовой системы

Далее в ходе исследования был изучен акушерский анамнез, представленный в таблицах 12 и 13.

Таблица 12 - Паритет у обследованных женщин

Заболевания	Основная группа (n=108)	Группа сравнения (n=114)	p – значение
Первобеременные первородящие*	56 (51,8%)	39 (34,2%)	0,009
Повторнобеременные первородящие	11 (10,2%)	14 (12,3%)	1
Повторнобеременные повторнородящие*	41 (38,0%)	61 (53,5%)	0,02
<i>Примечание:</i> *Достоверные различия между группами $p < 0,05$			

Данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток, точный критерий Фишера

Таблица 13 - Репродуктивный анамнез у обследованных женщин

	Основная группа (n=108)	Группа сравнения (n=114)	p – значение
Искусственный аборт	27 (25,0%)	21 (18,4%)	0,2
Самопроизвольный выкидыш	7 (6,5%)	13 (11,4%)	0,2
Неразвивающаяся беременность	27 (25,0%)	22 (19,3%)	0,3
Внематочная беременность	3 (2,8%)	3 (2,6%)	1
Преждевременные роды	1 (0,9%)	0 (0%)	0,48
Задержка роста плода	2 (1,8%)	0 (0%)	0,23
Преэклампсия*	9 (8,3%)	0 (0%)	0,001
<i>Примечание:</i> *Достоверные различия между группами $p < 0,05$			

Данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток, точный критерий Фишера

Большинство женщин имели в анамнезе одну или более беременностей. Однако количество первобеременных первородящих в основной группе составило (56 случаев – 51,8%) и (39 – 34,2%) в группе сравнения ($p=0,009$). Что касается частоты искусственных абортов,

самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, внематочных беременностей, спонтанных преждевременных родов и ЗРП в анамнезе, статистически значимых различий между группами обнаружить не удалось. Антенатальная и постнатальная гибель плода не встречались ни в одной группе. Стоит отметить, что ПЭ в анамнезе в основной группе была отмечена у 9 (8,3%) пациенток ($p < 0,001$), что согласуется с литературными данными о наличии ПЭ в анамнезе, как фактора риска развития данной патологии.

Таким образом, при тщательном анализе клинико-анамнестических данных обследованных женщин были получены следующие закономерности:

1. Среди пациенток, беременность которых осложнилась ПЭ достоверно чаще встречались женщины старшей возрастной группы с более высоким индексом массы тела.
2. При анализе наследственного анамнеза в основной группе наследственность достоверно чаще была отягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям.
3. При ПЭ достоверно чаще отмечались аллергические реакции в виде крапивницы на лекарственные препараты, в основном пенициллинового ряда.
4. Среди соматических заболеваний в группе с ПЭ статистически значимые различия были получены в отношении: наследственных тромбофилий, нарушения жирового обмена, гипофункции щитовидной железы, хронического гастрита, что указывает на их возможную значимость в качестве факторов риска развития данного осложнения.
5. Среди гинекологических заболеваний, стоит отметить более высокую частоту эктопии шейки матки, миомы матки и бесплодия I в анамнезе, в основной группе.

6. При анализе инфекций мочеполовой системы, в основной группе отмечалось статистически значимое увеличение стрептококка группы В.
7. К факторам риска ПЭ стоит отнести преобладание первобеременных первородящих женщин и ПЭ в анамнез.

Корреляционный анализ данных клинико-анамнестического анамнеза у обследованных пациенток

Учитывая полученные статистически значимые различия между сравниваемыми группами, особый интерес представляло проведение корреляционного анализа. При построении корреляционной матрицы с использованием метода ранговой корреляции Спирмена по данным клинико-анамнестического обследования было выявлено, что ИМТ положительно коррелировал с нарушением жирового обмена ($p < 0,05$, $r = 0,43$) и хроническим панкреатитом ($p < 0,05$, $r = 0,20$). Нарушение менструального цикла напрямую было связано с наличием хронического эндометрита ($p < 0,05$, $r = 0,21$) и хламидийной инфекцией в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,23$). Хронический эндометрит в свою очередь положительно коррелировал с хроническим сальпингоофоритом ($p < 0,05$, $r = 0,42$), уреоплазменной ($p < 0,05$, $r = 0,42$), микоплазменной ($p < 0,05$, $r = 0,22$) и хламидийной ($p < 0,05$, $r = 0,34$) инфекциями в анамнезе. Данные корреляционной матрицы показали, что эктопия шейки матки положительно коррелировала с бесплодием II в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,24$), носительством стрептококка группы В ($p < 0,05$, $r = 0,19$), неразвивающейся беременностью в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,23$) и преждевременными родами в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,37$). У пациенток с гиперплазией эндометрия в анамнезе была выявлена прямая корреляционная связь с бесплодием I в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,23$), внематочной беременностью в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,23$). Особый интерес представляло изучение развития осложнений в предыдущие беременности. Так ЗРП в анамнезе напрямую коррелировала с

ПЭ в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,21$). Также ПЭ в анамнезе положительно коррелировала с ГАГ в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,30$), а развитие ГСД в анамнезе с варикозной болезнью ($p < 0,05$, $r = 0,29$), хроническим гастритом ($p < 0,05$, $r = 0,26$), и нарушением жирового обмена ($p < 0,05$, $r = 0,22$).

Рисунок 8. Корреляционная матрица клинико-анамнестических данных обследованных пациенток.

3.2. Прогностическая модель развития преэклампсии

Принимая во внимание большое количество выявленных взаимосвязей, применив метод множественной логистической регрессии, определена вероятность развития ПЭ с учетом клинико-анамнестических данных.

Использование метода множественной логистической регрессии с пошаговым исключением переменных по алгоритму отбор включением

(условный), позволило разработать прогностическую модель развития ПЭ на основании наиболее значимых факторов риска, представленных в таблице 14.

Таблица 14 - Клинико-анамнестические факторы риска ПЭ

	Коэффициент	Стандартная ошибка	Тест Вальда	Экспонента коэффициента
X1	0,101	0,039	6,625	0,904
X2	3,776	1,124	11,289	0,023
X3	21,489	8553,086	0,000	0,000
X4	-1,594	0,486	10,734	4,922
X5	22,282	27950,252	0,000	0,000
X6	2,893	1,090	7,047	0,055
X7	21,701	6646,203	0,000	0,000
X8	20,304	11044,640	0,000	0,000
Константа	-3,711	1,236	9,021	40,885

Модель определена по формуле:

$$P=1/(1+e^{-z}),$$

где e – основание натурального логарифма и имеет значение 2,71828182845904;

$$z=-3,711-0,101 * X1 + 3,776 * X2 + 21,489 * X3 -1,594 * X4 + 22,282 * X5 + 2,893 * X6 + 21,701 * X7 + 20,304 * X8$$

где X1 – возраст беременных старше 36 лет, X2 – артериальная гипертензия у родственников первой линии X3 – инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения у родственников первой линии в возрасте до 50 лет, X4 – эктопия шейки матки, X5 – носительство стрептококка группы В, X6 – нарушение жирового обмена, X7 – наследственные тромбофилии, X8 – преэклампсия в анамнезе.

Согласно проведенному ROC-анализу, представленному на рисунке 9, площадь под кривой составила AUC=0,89, что характеризует качество модели как «отличное». Оптимальный порог (cut off) составил 0,47 при уровне чувствительности 70,3% и специфичности 95,6% ($p<0,001$).

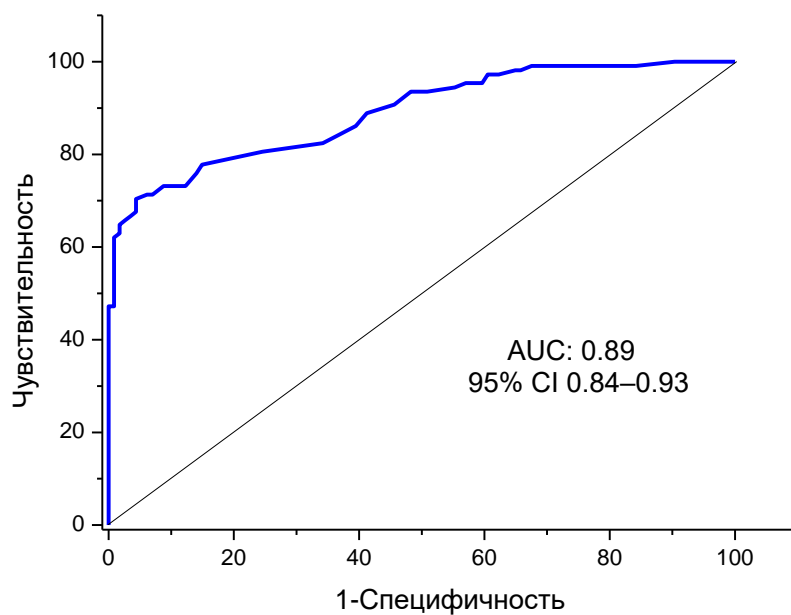


Рисунок 9. ROC-кривая прогноза развития преэклампсии

Таким образом, для прогнозирования преэклампсии была разработана модель «отличного» качества, однако недостаточная предсказательная способность клинических факторов риска определила необходимость проведения дальнейшего изучения дополнительных параметров, направленных на прогнозирование и диагностику ПЭ.

Глава 4. ТЕЧЕНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО ПЕРИОДА И ЕГО ИСХОДЫ, КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА И МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ

4.1. Течение беременности, родов, послеродового периода

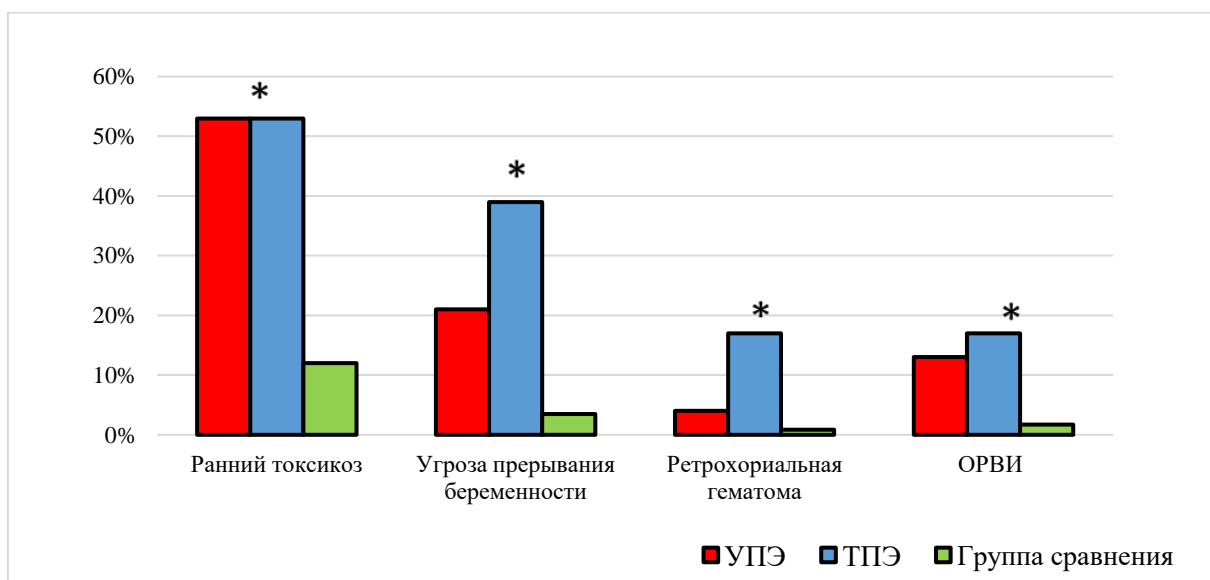
При анализе клинико-anamнестических данных обследованных женщин удалось выявить достоверные факторы риска развития ПЭ. Однако, учитывая различную тяжесть течения данной патологии на данном этапе при изучении особенностей течения беременности, родов, послеродового периода, а также состояния здоровья новорожденных особый интерес представляло проведение межгруппового анализа с учетом тяжести ПЭ. Таким образом, основная группа (n=108) была разделена на 2 подгруппы с умеренной (УПЭ) (n=72) и тяжелой (ТПЭ) (n=36) ПЭ, (рисунок 10).



Рисунок 10. Профиль набора пациенток для включения в исследование с учетом тяжести преэклампсии.

При анализе особенностей течения I триместра настоящей беременности статистически значимо чаще выявлялись: ранний токсикоз

при умеренной (38 случаев – 52,8%) и тяжелой (19 – 52,8%) ПЭ, относительно группы сравнения (14 – 12,3%) ($p < 0,001$), угроза прерывания беременности (15 – 20,8%), (14 – 38,9%) и (4 – 3,5%) ($p < 0,001$), острая респираторно-вирусная инфекция (9 – 12,5%), (6 – 16,7%) и (2 – 1,7%) ($p \leq 0,002$) по группам соответственно. Стоит отметить, что угроза прерывания беременности с формированием ретрохориальной гематомы статистически значимо чаще встречалась только в группе ТПЭ (6 случаев – 17%) относительно физиологической беременности (1 – 0,9%), ($p < 0,001$). Осложнения течения I триместра беременности представлены на рисунке 11.

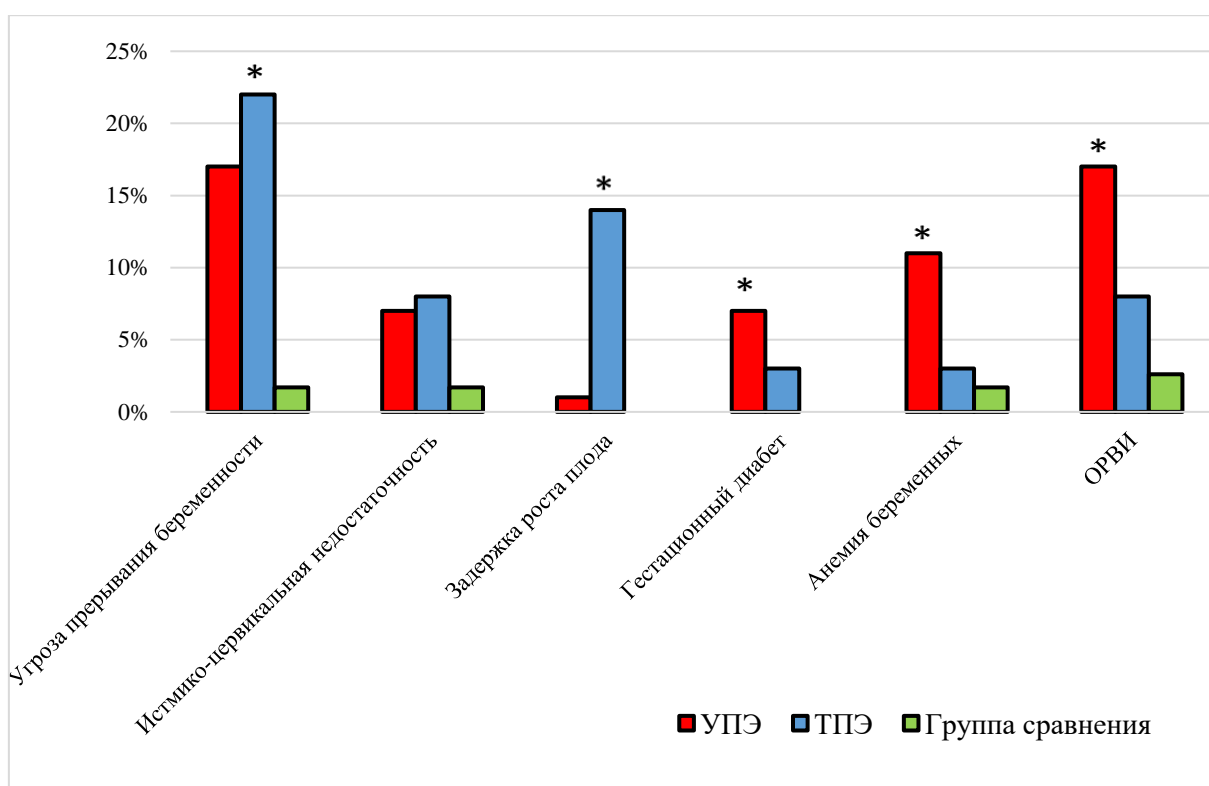


*Достоверные различия между группами $p < 0,05$

Рисунок 11. Особенности течения I триместра беременности

Из особенностей течения беременности во II триместре обращает на себя внимание более высокая частота угрозы прерывания беременности в группах умеренной (12 – 16,7%) и тяжелой (8 – 22,2%) ПЭ относительно группы сравнения (2 – 1,7%) ($p < 0,001$). Частота встречаемости истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) не имела статистически значимых различий, однако, в группах с УПЭ и ТПЭ количество женщин с данной патологией было выше, чем при физиологической беременности (5 – 6,9%),

(3 – 8,3%) и (2 – 1,7%) ($p>0,05$). Анемия (8 – 11,1%), (1 – 2,8%) и (2 – 1,7%), гестационный диабет (5 – 6,9%), (1 – 2,8%) и (0 – 0%), острая респираторно-вирусная инфекция (12 – 16,7%), (3 – 8,3%) и (3 – 2,6%) имели достоверные различия только при сравнении УПЭ с физиологической беременностью ($p\leq 0,001$). Следует отметить, что в группе ТПЭ была диагностирована задержка роста плода в 13,9% (5 случаев), а у беременных с УПЭ – в 1,4% (1 случай) ($p\leq 0,05$). Особенности течения II триместра представлены на рисунке 12.

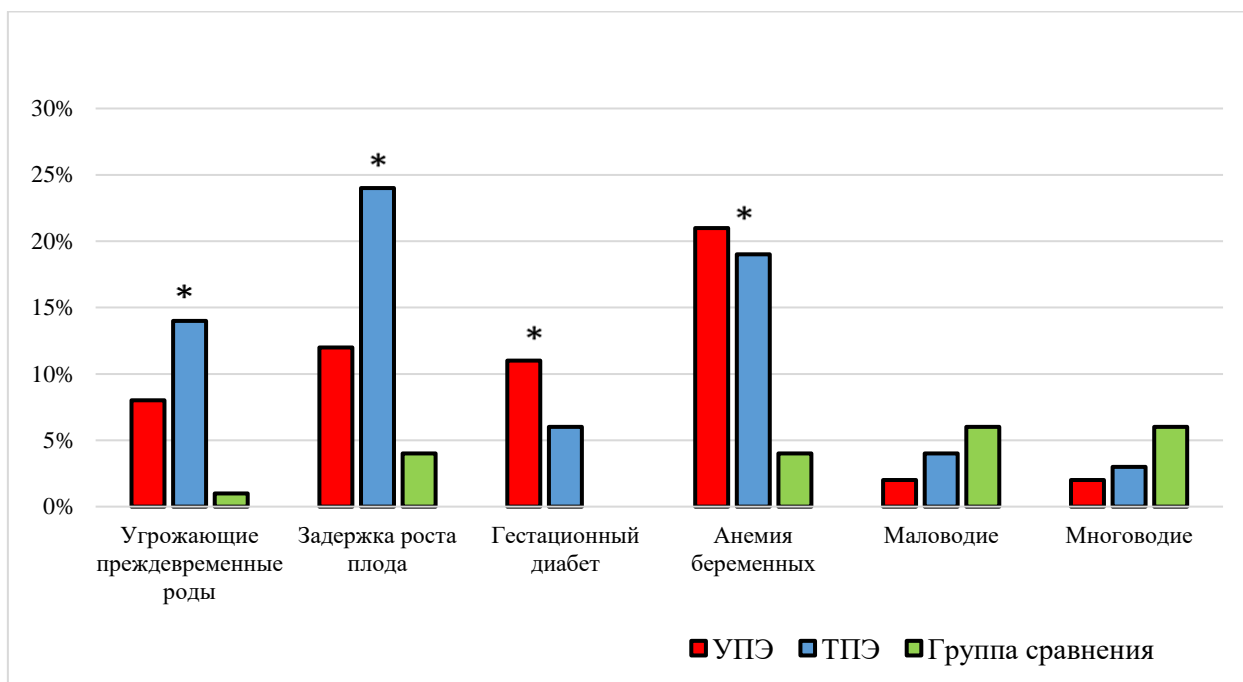


*Достоверные различия между группами $p<0,05$

Рисунок 12. Особенности течения II триместра беременности

При анализе течения беременности у обследованных женщин в III триместре достоверно чаще встречались: угроза преждевременных родов (ПР) в группах умеренной (6 случаев – 8,3%) и тяжелой (5 – 13,9%) ПЭ, относительно группы сравнения (1 – 0,9%) ($p\leq 0,01$), анемия (15 – 20,8%), (7 – 19,4%) и (4 – 3,5%) ($p<0,001$), задержка роста плода (6 – 8,3%), (8 – 22,2%) и (1 – 0,9%) ($p\leq 0,01$).

Количество женщин с диагнозом гестационный диабет в обеих группах с ПЭ увеличилось почти в 2 раза, но достоверно чаще они встречались только в группе УПЭ (8 – 11,1%), ($p < 0,001$). Особенности течения III триместра беременности представлены на рисунке 13.



*Достоверные различия между группами $p < 0,05$

Рисунок 13. Осложнения III триместра беременности

Учитывая сопряженность тяжести ПЭ с клинико-лабораторными показателями, было решено провести корреляционный анализ для установления статистически значимых корреляционных взаимосвязей между анализируемыми параметрами. Матрица корреляционного анализа представлена на рисунке 14.

Наиболее значимые корреляционные связи были установлены между величиной систолического артериального давления (САД) и уровнем глюкозы ($p < 0,05$, $r = 0,34$), а также уровнем фибриногена ($p < 0,05$, $r = 0,43$); абсолютное количество нейтрофилов имело обратную корреляционную зависимость с маркерами ПЭ sFlt-1/PlGF ($p < 0,05$, $r = -0,33$); относительное количество моноцитов с суточным диурезом ($p < 0,05$, $r = -0,44$); абсолютное

сутки, при ТПЭ на 8 (7;11), в группе сравнения на 3 (3;4) сутки ($p < 0,001$). Срок родоразрешения и выписки из стационара представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Срок родоразрешения и выписки из стационара

	Группа сравнения (n=114) 1	Группа УПЭ (n=72) 2	Группа ТПЭ (n=36) 3	р – значение Краскел-Уолис	р – значение
Срок родоразрешения, недели	39,0 (38,1; 39,4)	37,0 (35,7; 39,0)	35,0 (29,7; 37,0)	<0,001	* $p < 0,001$ ** $p < 0,001$ *** $p < 0,001$
Выписка домой, сутки	3 (3;4)	7 (6;10)	8 (7;11)	<0,001	* $p < 0,001$ ** $p < 0,001$ *** $p = 0,34$
	<p><i>Примечание:</i> * р-значение между группами 1-2 ** р-значение между группами 1-3 *** р-значение между группами 2-3 При попарном сравнении с учетом «эффекта множественных сравнений», значение 0,05 не может считаться критическим, и новый критический уровень $p = 0,017$</p>				

Данные представлены как медианы с интерквартильным размахом, тест Манна-Уитни

При проведении сравнительного анализа была установлена более высокая частота абдоминального родоразрешения в группах как УПЭ, так и ТПЭ. Частота экстренного кесарева сечения в группе ТПЭ составила (22 случая – 61,1%), при УПЭ (29 – 40,3%) ($p < 0,001$), в то время как пациентки группы сравнения в 93,0% (106 случаев) были родоразрешены в плановом порядке путем физиологических родов ($p < 0,001$). Плановое родоразрешение путем операции кесарева сечения имело место статистически значимо чаще в группе УПЭ (20 случаев – 27,8%) по сравнению с контрольной группой (2 – 1,7%), ($p = 0,002$). Особенности родоразрешения у обследованных женщин представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Особенности родоразрешения у обследованных женщин

	Группа сравнения (n=114) 1	Группа УПЭ (n=72) 2	Группа ТПЭ (n=36) 3	p – значение
Самопроизвольные роды	106 (93,0%)	23 (31,9%)	8 (22,2%)	*p<0,001 **p<0,001 ***p=0,04
Экстренное кесарево сечение	6 (5,3%)	29 (40,3%)	22 (61,1%)	*p<0,001 **p<0,001 ***p=0,6
Плановое кесарево сечение	2 (1,7%)	20 (27,8%)	6 (16,7%)	* p=0,002 **p=0,38 ***p=0,47
<i>Примечание:</i> * p-значение между группами 1-2 ** p-значение между группами 1-3 *** p-значение между группами 2-3 При попарном сравнении с учетом «эффекта множественных сравнений», значение 0,05 не может считаться критическим, и новый критический уровень p=0,017				

Данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток, точный критерий Фишера

По результатам сравнительного анализа показаний к родоразрешению, также были выявлены статистически значимые различия между группами, представленные на рисунках 15-17. Стоит отметить, что в структуре показаний к операции кесарева сечения в обеих группах с ПЭ превалировали: нарастание тяжести ПЭ и ухудшение состояния плода.

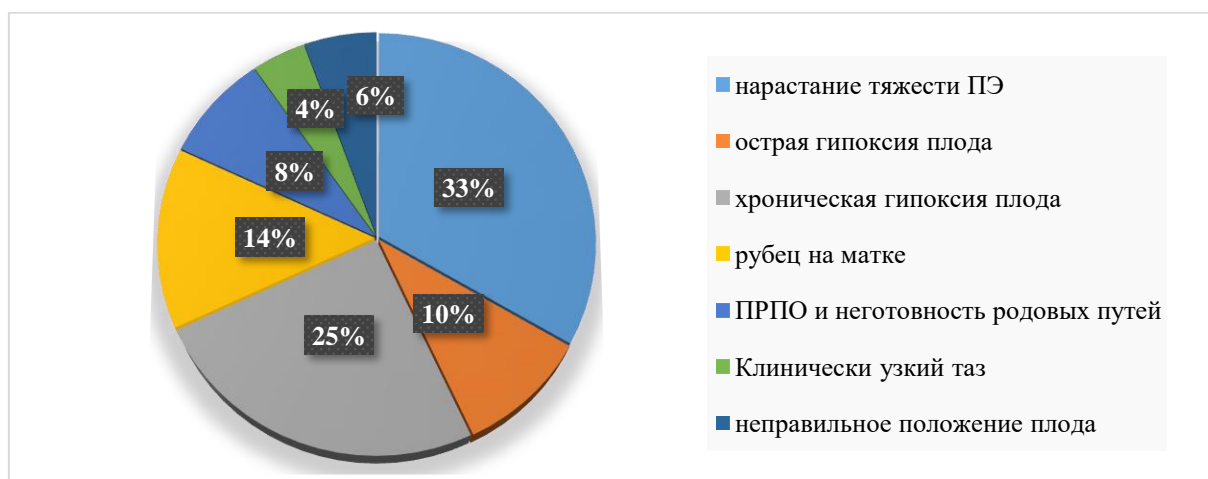


Рисунок 15. Структура показаний к операции кесарева сечения при УПЭ

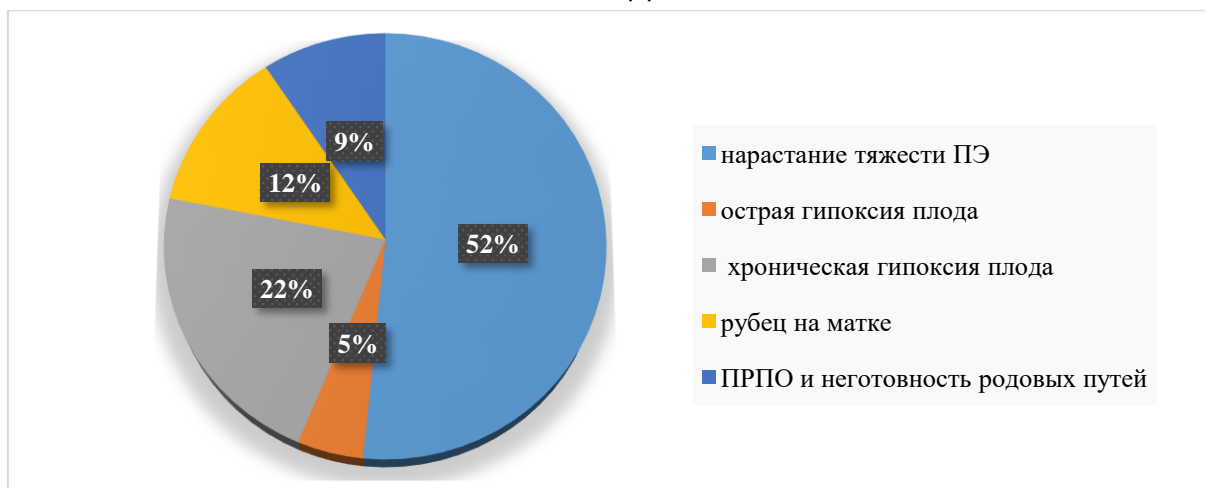


Рисунок 16. Структура показаний к операции кесарева сечения при ТПЭ



Рисунок 17. Структура показаний к операции кесарева сечения в группе сравнения

Кровопотеря во время родов во всех группах не превышала допустимую норму с учетом метода родоразрешения. Измерение массы плаценты было доступно у 39 женщин с УПЭ, 22 женщин с ТПЭ и 69 женщин из группы сравнения. Медиана веса плаценты составила 475 (389;545), 400 (238;509) и 470 (365;520) граммов, по группам соответственно ($p \geq 0,03$). Изучение послеродового периода в группах не выявило значимых различий. Случаев послеоперационных осложнений, как в раннем, так и в позднем послеродовом периодах выявлено не было.

Таким образом, проведенный анализ течения беременности, родов, послеродового периода, выявил следующие особенности:

1. В I триместре у пациенток в группах УПЭ и ТПЭ из осложнений беременности статистически значимо чаще выявлялись: ранний токсикоз, угроза прерывания, ОРВИ.
2. Во II триместре – угроза прерывания, ЗРП, ГСД, анемия и ОРВИ.
3. В III триместре – угрожающие преждевременные роды, ЗРП ГСД анемия.
4. Средний срок родоразрешения в группе с ТПЭ составил 35,0 недель и 37,0 в группе умеренной.
5. При анализе течения родов была установлена более высокая частота абдоминального родоразрешения в группе с ТПЭ.
6. В структуре показаний к операции кесарева сечения в обеих группах преобладали: нарастание тяжести ПЭ и ухудшение состояния плода.
7. Кровопотеря во время родов во всех группах не превышала допустимую норму с учетом метода родоразрешения.

4.2. Течение раннего неонатального периода и его исходы

При анализе неонатальных исходов были очевидны лучшие показатели в группе женщин с физиологически протекающей беременностью, что указано в таблице 17. Все дети были рождены живыми. Масса тела новорожденных в группе УПЭ составила 2904 ± 740 г, в группе ТПЭ 2080 ± 942 г, в группе сравнения 3392 ± 456 г. Рост новорожденных – $49 \pm 4,5$ см, $43 \pm 6,9$ см, $52 \pm 2,3$ см (по группам соответственно). Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах также значительно различалась во всех исследуемых группах. На 1-й минуте в группе ТПЭ этот показатель был ниже всех и составил $6,7 \pm 1,5$ баллов, в группе УПЭ $7,6 \pm 1$ баллов и $8,0 \pm 0,3$ баллов в группе сравнения ($p < 0,001$). На 5-й минуте $8,5 \pm 1,1$, $7,9 \pm 0,8$, $8,9 \pm 0,4$ баллов по группам соответственно ($p < 0,001$). Более того, в группах УПЭ (28

детей – 38,9%) и ТПЭ (24 – 66,7%) были рождены недоношенными ($p < 0,001$).

Таблица 17 - Неонатальные исходы

	Группа сравнения (n=114) 1	Группа УПЭ (n=72) 2	Группа ТПЭ (n=36) 3	р – значение Краске л- Уолис	р – значение
Живорожденные ¹	114 (100%)	72 (100%)	36 (100%)		
Мальчик ¹	62 (54,4%)	40 (55,6%)	15 (41,7%)	<0,001	* p=0,88 **p=0,25 ***p=0,2
Девочка ¹	52 (45,6%)	32 (44,4%)	21 (58,3%)	<0,001	* p=0,88 **p=0,25 ***p=0,2
Масса тела при рождении (г) ²	3392± 456	2904± 740	2080± 942	<0,001	*p<0,001 **p<0,001 ***p<0,001
Масса тела при выписке (г) ²	3202± 420	2840± 597	2400± 657	<0,001	*p<0,001 **p<0,001 ***p=0,01
Апгар, 1 минута, баллы ²	8,0±0,3	7,6±1	6,7±1,5	<0,001	*p<0,001 **p<0,001 ***p<0,001
Апгар, 5 минута, баллы ²	8,9±0,4	8,5±1,1	7,9±0,8	<0,001	*p=0,02 **p<0,001 ***p<0,001
Выписка, сутки ²	4,5±2,1	8,3±6,5	27±9,0	<0,001	*p<0,001 **p<0,001 ***p<0,001
	<p><i>Примечание:</i> * р-значение между группами 1-2 ** р-значение между группами 1-3 *** р-значение между группами 2-3 При попарном сравнении с учетом «эффекта множественных сравнений», значение 0,05 не может считаться критическим, и новый критический уровень $p=0,017$</p>				

¹Данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток, точный критерий Фишера

²Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, t-тест

Очевидно, что дети, рожденные от матерей с УПЭ и ТПЭ имели более низкую массу тела при рождении и более низкую оценку по шкале Апгар, что вероятно связано с более ранними сроками родоразрешения и осложненным течением беременности в группах с ПЭ. В связи с указанными различиями адаптационный период и выписка новорожденных происходила значительно позже в группах пациенток с УПЭ на $8,3 \pm 6,5$, с ТПЭ на $27 \pm 9,0$ сутки в сравнении с контролем – на $4,5 \pm 2,1$ сутки ($p < 0,001$).

В таблице 18 отражено распределение новорожденных по отделениям после рождения.

Таблица 18 - Распределение новорожденных в неантологических отделениях

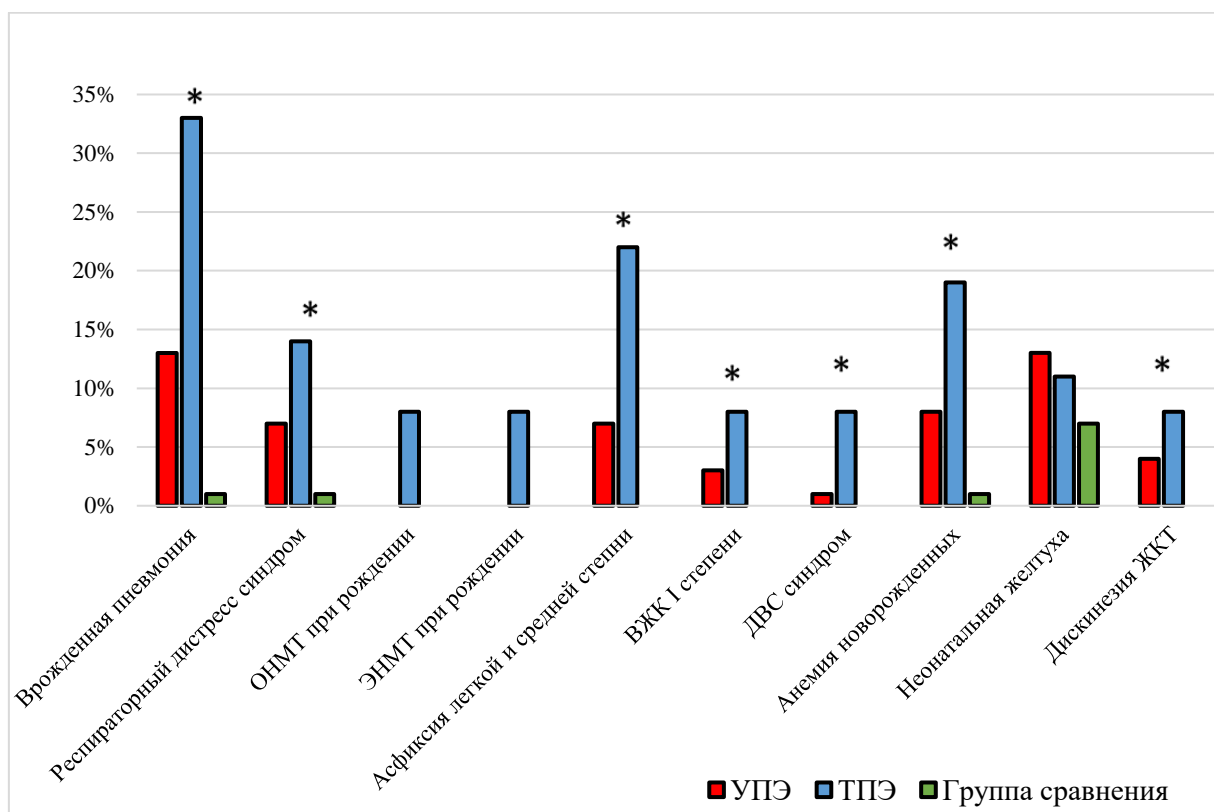
	Группа сравнения (n=114) 1	Группа УПЭ (n=72) 2	Группа ТПЭ (n=36) 3	p – значение
ОФН	109 (95,6%)	59 (81,9%)	7 (19,4%)	*p=0,06 **p<0,001 ***p<0,001
ОПН	5 (4,4%)	10 (13,9%)	10 (27,8%)	* p=0,02 **p<0,001 ***p=0,1
ОРИТ Н	0 (0%)	3 (4,2%)	19 (52,8%)	**p<0,001 ***p<0,001
<p><i>Примечание:</i> * p-значение между группами 1-2 ** p-значение между группами 1-3 *** p-значение между группами 2-3 При попарном сравнении с учетом «эффекта множественных сравнений», значение 0,05 не может считаться критическим, и новый критический уровень $p=0,017$</p>				

Данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток, точный критерий Фишера

Очевидно, что дети из группы ТПЭ статистически значимо чаще поступали исключительно в отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), и отделение патологии новорожденных (ОПН)

($p < 0,001$). Соответственно и распределение в отделение физиологии новорожденных (ОФН) данной группы было достоверно ниже в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$).

Данные о структуре неонатальных заболеваний представлена на рисунке 18.



*Достоверные различия между группами $p < 0,05$

Рисунок 18. Особенности течения раннего неонатального периода

Общая неонатальная заболеваемость была закономерно выше у детей, из групп УПЭ и ТПЭ, при этом при ТПЭ эта закономерность была более выражена. Низкая масса тела (НМТ) при рождении в группе УПЭ составила (8 случаев – 11,1%), при ТПЭ (4 – 11,1%), группе сравнения (2 – 1,7%), ($p \leq 0,01$). Очень низкая масса тела (ОНМТ) (3 – 8,3%), и экстремально низкая масса тела (ЭНМТ) при рождении (3 – 8,3%) была выявлена только в группе ТПЭ ($p \leq 0,01$).

В структуре неонатальной заболеваемости статистически значимо чаще в группах умеренной и тяжелой ПЭ относительно физиологической беременности выявлялись: врожденная пневмония – (9 – 12,5%), (12 – 33,3%) и (1 – 0,9%), респираторный дистресс-синдром – (5 – 6,9%), (5 – 13,9%) и (1 – 0,9%), анемия – (6 – 8,3%), (7 – 19,4%) и (1 – 0,9%) по группам соответственно ($p < 0,01$). Асфиксия легкой (3 – 4,2%), (3 – 8,3%) и средней (2 – 2,8%), (5 – 13,9%) степени тяжести, внутрижелудочковые кровоизлияния I степени (2 – 2,8%), (3 – 8,3%), дискинезия желудочно-кишечного тракта (3 – 4,2%), (3 – 8,3%), были выявлены только в группах умеренной и тяжелой ПЭ ($p < 0,01$). ДВС-синдром был диагностирован в группе, умеренной (в 1 случае – 0,9%) и тяжелой (3 – 8,3%) ПЭ ($p = 0,013$).

Таким образом, проведенный анализ неонатальных исходов выявил следующие особенности:

1. У новорожденных из групп УПЭ и ТПЭ относительно группы сравнения статистически значимо чаще отмечались более низкие массо-ростовые показатели, и оценка состояния по шкале Апгар.
2. Дети из группы ТПЭ статистически значимо чаще поступали исключительно в отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных
3. В структуре неонатальных заболеваний статистически значимо чаще в группах УПЭ и ТПЭ выявлялись: асфиксия, респираторный дистресс-синдром, врожденная пневмония, внутрижелудочковые кровоизлияния, ДВС-синдром, анемия и дискинезия ЖКТ.

Очевидно, что неонатальные исходы были самыми тяжелыми в группе ТПЭ. Безусловно, основные осложнения неонатального периода, наблюдаемые среди этих детей, обусловлены глубокой недоношенностью. Ранние сроки родоразрешения явились причиной более высокой частоты РДС, врожденной пневмонии и ВЖК в данной группе пациентов, что

привело к их более длительному нахождению в ОРИТН и ОПН и, как следствие, более поздней выписке.

4.3. Фенотипические особенности моноцитов в крови при ПЭ различной степени тяжести

Как известно, иммунологические нарушения имеют ведущее значение в формировании СВО, который согласно данным литературы может играть ключевую роль в реализации ПЭ [55, 172]. В свою очередь СВО связан с активностью периферических гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов. Моноциты являются ведущими клетками иммунного ответа, обеспечивая поглощение и презентацию антигенов Т-лимфоцитам, а также активацию синтеза цитокинов. Повышенные количества провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии в материнском кровотоке обуславливают развитие чрезмерной системной воспалительной реакции [24, 33, 48, 55, 314]. В литературе имеются разноречивые данные о фенотипических характеристиках лейкоцитов периферической крови матери при ПЭ.

В данном исследовании, в ходе изучения моноцитарно-макрофагального компонента крови с помощью проточной цитофлуориметрии были идентифицированы три субпопуляции моноцитов: классические CD14⁺⁺CD16⁻HLA-DR⁺, промежуточные CD14⁺⁺CD16⁺HLA-DR⁺ и неклассические CD14⁺CD16⁺⁺HLA-DR⁺ [289], представленные на рисунке 19.

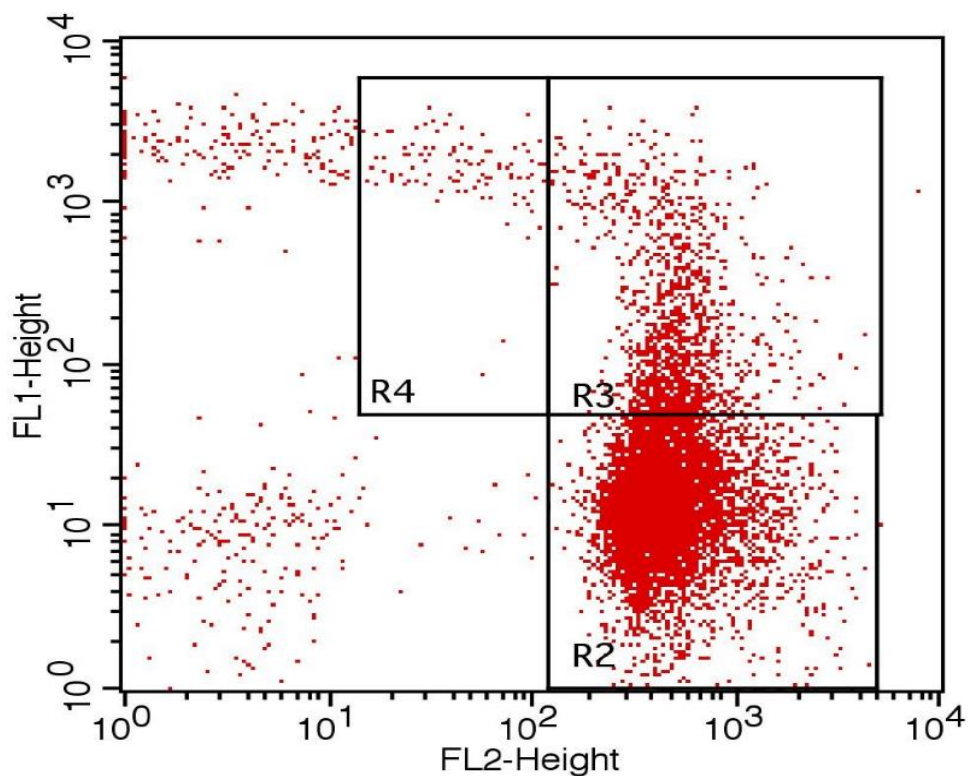


Рисунок 19. Фенотипирование моноцитов

Представлены HLA-DR положительные клетки. Оси координат: FL-1 – CD16; FL-2 – CD14; R2 – классические моноциты; R3 – промежуточные моноциты; R4 – неклассические моноциты.

В группах пациентов с УПЭ и ТПЭ наблюдалось достоверное снижение классических CD16-негативных моноцитов относительно группы сравнения, представленные на рисунке 20. Причем в группе с ТПЭ содержание классических моноцитов было значительно ниже, чем в группе с УПЭ. Содержание классических CD16-негативных моноцитов в контрольной группе составило 56,6% у женщин при УПЭ – 40,7% ($p=0,01$), при ТПЭ – 17,4% ($p=0,001$).

Таким образом, было показано, что относительное содержание классических CD16-негативных моноцитов в периферической крови имеет обратную корреляцию с тяжестью ПЭ.

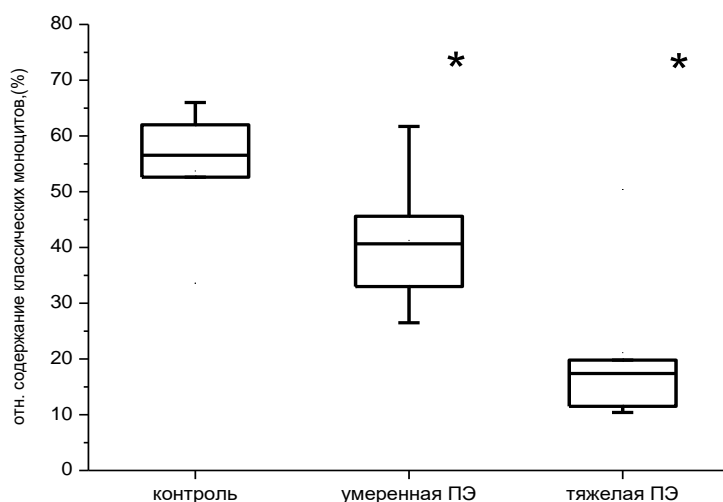


Рисунок 20. Относительное содержание классических CD16-негативных моноцитов в периферической крови беременных

Далее с целью выявления прогностической значимости определения относительного содержания классических CD16-негативных моноцитов в периферической крови был проведен ROC-анализ. Оценка диагностической эффективности с помощью ROC-анализа УПЭ по относительному содержанию классических моноцитов представлена на рисунке 21.

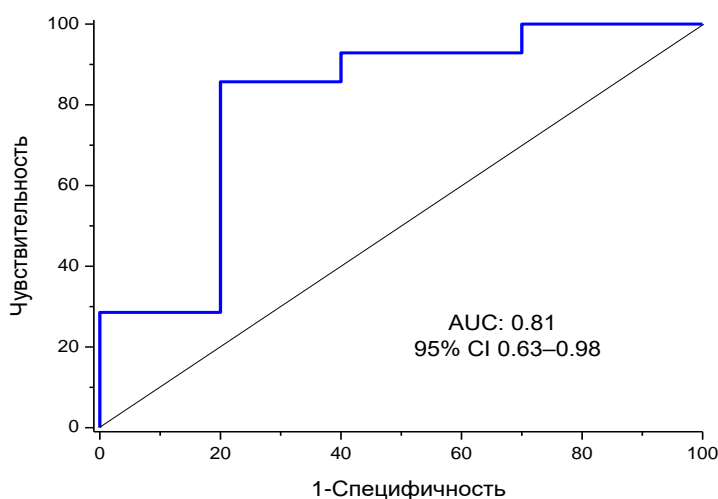


Рисунок 21. Оценка диагностической эффективности с помощью ROC-анализа умеренной преэклампсии по относительному содержанию классических CD16-негативных моноцитов

Согласно проведенному ROC-анализу, для УПЭ AUC=0,81 (95% CI 0,63-0,98), что указывает на «хорошее» качество модели. Cut off составил 49,8 при уровне чувствительности 86% и специфичности 80% ($p<0,001$).

Оценка диагностической эффективности с помощью ROC-анализа ТПЭ по относительному содержанию классических CD16-негативных моноцитов представлена на рисунке 22.

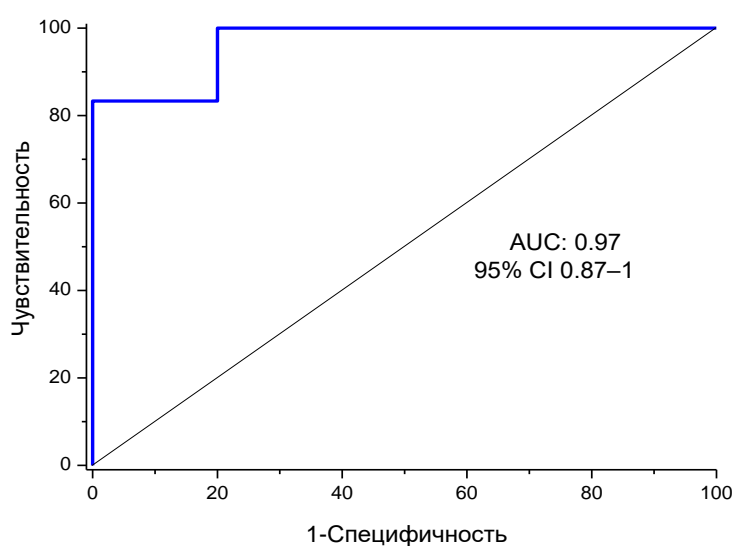


Рисунок 22. Оценка диагностической эффективности с помощью ROC-анализа тяжелой преэклампсии по относительному содержанию классических CD16-негативных моноцитов

Согласно проведенному ROC-анализу, для ТПЭ AUC=0,96 (95% CI 0,87-1), что указывает на «отличное» качество данной модели. Cut off составил 19,8 при уровне чувствительности 83% и специфичности 100% ($p<0,001$).

Содержание неклассических и промежуточных CD16-положительных моноцитов в периферической крови было повышено в группах с УПЭ и ТПЭ. В случае неклассических моноцитов их содержание в периферической крови составило в контрольной группе 12,7%, при УПЭ – 16,1%, при ТПЭ –

26,1%. Однако, достоверные различия наблюдались только при сравнении ТПЭ с контрольной группой ($p < 0,05$) (рисунок 23).

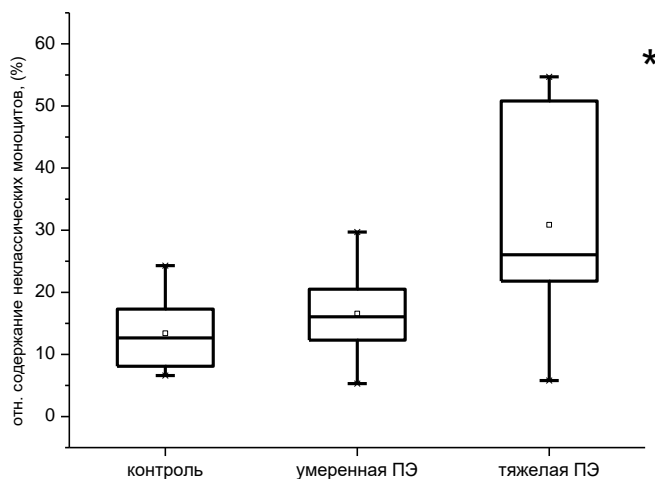


Рисунок 23. Относительное содержание неклассических CD16-положительных моноцитов в периферической крови беременных

Оценка диагностической эффективности с помощью ROC-анализа ТПЭ по относительному содержанию неклассических CD16-положительных моноцитов представлена на рисунке 24.

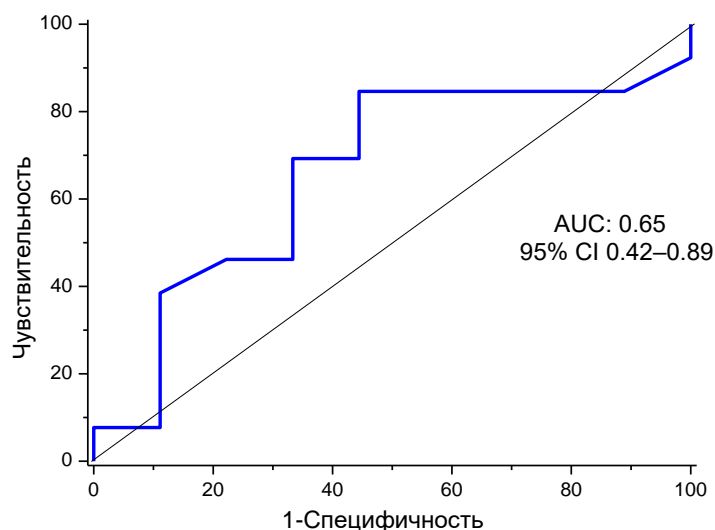


Рисунок 24. Оценка диагностической эффективности с помощью ROC-анализа тяжелой преэклампсии по относительному содержанию неклассических CD16-положительных моноцитов

Согласно проведенному ROC-анализу, для ТПЭ AUC=0,65 (95% CI 0,42-0,89), что указывает на «удовлетворительное» качество данной модели. Cut off составил 12,3 при уровне чувствительности 85% и специфичности 55% ($p<0,001$).

В случае промежуточных моноцитов их содержание в периферической крови составило в контрольной группе 31,5%, у женщин с УПЭ – 40,3% и ТПЭ – 49,2%. Достоверные различия наблюдались также только при сравнении ТПЭ с контрольной группой ($p<0,05$), (рисунок 25).

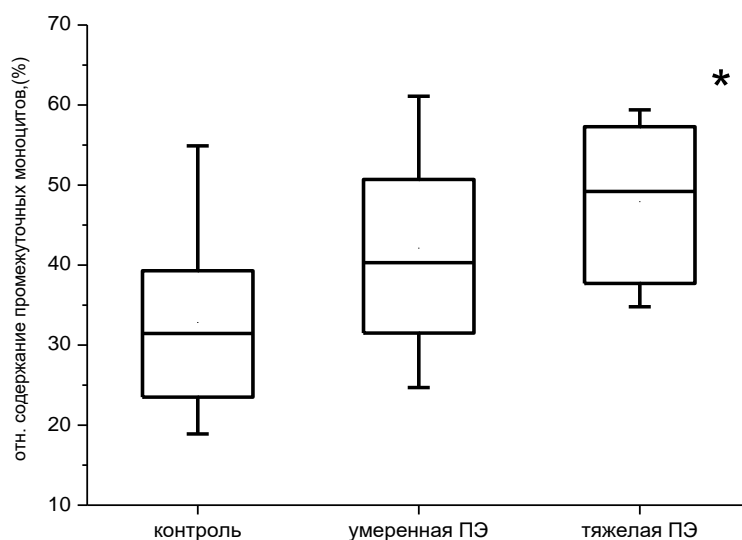


Рисунок 25. Относительное содержание промежуточных CD16-положительных моноцитов в периферической крови беременных

Оценка диагностической эффективности с помощью ROC-анализа ТПЭ по относительному содержанию промежуточных CD16-положительных моноцитов представлена на рисунке 26.

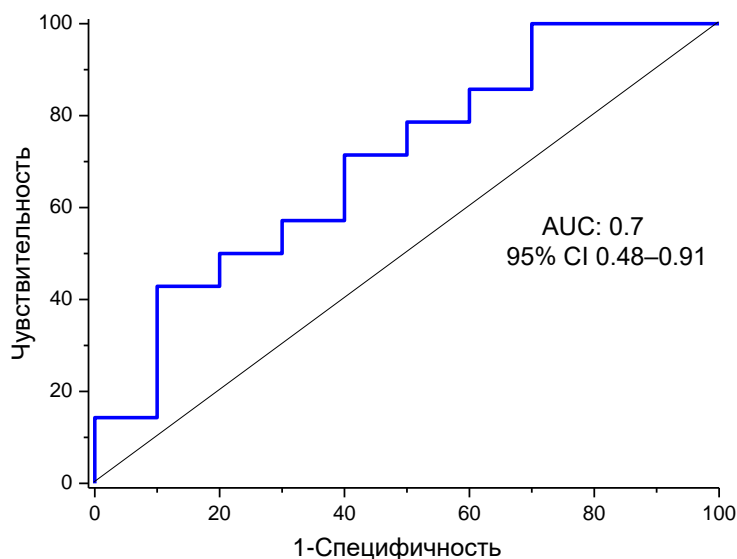


Рисунок 26. Оценка диагностической эффективности с помощью ROC-анализа тяжелой преэклампсии по относительному содержанию промежуточных CD16-положительных моноцитов

Согласно проведенному ROC-анализу, для ТПЭ AUC=0,7 (95% CI 0,5-0,91), что указывает на «хорошее» качество данной модели Cut off составил 48,9 при уровне чувствительности 43% и специфичности 90% ($p < 0,001$).

Полученные данные показали, что наибольшей прогностической значимостью в отношении верификации степени тяжести ПЭ обладают классические CD16-негативные моноциты. Таким образом, представленные результаты указывают на то, что относительное содержание CD16-негативных моноцитов в периферической крови беременных с ПЭ ниже пороговой отметки 49,8 и выше 19,8 свидетельствует о течение заболевания в умеренной форме. При относительном содержании CD16-негативных моноцитов в периферической крови ниже пороговой отметки 19,8 могут быть использованы для верификации тяжелой ПЭ.

4.4. Особенности моноцитарно-макрофагального состава плаценты при преэклампсии

Значительное количество накопленных данных свидетельствует о том, что дисфункциональный иммунный ответ в организме матери при ПЭ проявляется измененной функциональной активностью моноцитарно-макрофагального компонента, который является наиболее важной единицей врожденного иммунитета [44, 47, 58, 71, 314]. Механизмы, участвующие в активации моноцитов во время физиологической беременности и при ПЭ остаются неизвестными. Самое очевидное предположение заключается в том, что ключевую роль в данной активации играет плацента. Периферические моноциты, циркулирующие с кровью через плацентарные лакуны, вступают в контакт с СТБ, который может активировать их в направлении провоспалительного фенотипа [44, 47, 58, 71, 132, 314]. В дополнение к прямым контактам, моноциты могут быть косвенно активированы цитокинами, микровезикулами и экзосомами, выделяющимися из СТБ в материнскую кровь. Также в литературе имеются немногочисленные данные о том, что моноциты являются причиной разрушения клеток трофобласта [238], что может косвенно указывать на их путь активации через прямой контакт с плодовыми клетками. Таким образом можно предположить, что моноциты могут проникать на территорию плаценты, непосредственно внутрь самих ворсин, в связи с чем, на данном этапе исследования было изучено их содержание внутри ворсин плаценты.

CD68 (кластер дифференцировки 68, макросиалин) является гликопротеином из семейства LAMP, который экспрессируется на моноцитах крови и тканевых макрофагах, и используется в качестве маркера данных клеток. Таким образом с помощью иммуногистохимического метода было изучено содержание CD68+ клеток в ворсинах плаценты. При подсчете клеток расчет проводили по 10 полям зрения с каждого среза.

Рассчитывали содержание CD68+ клеток в ворсинах плаценты в % от общего количества клеток ворсин с использованием программы ImageJ (USA). На рисунках 27-29 представлены окрашенные CD68+ клетки внутри ворсин плаценты.

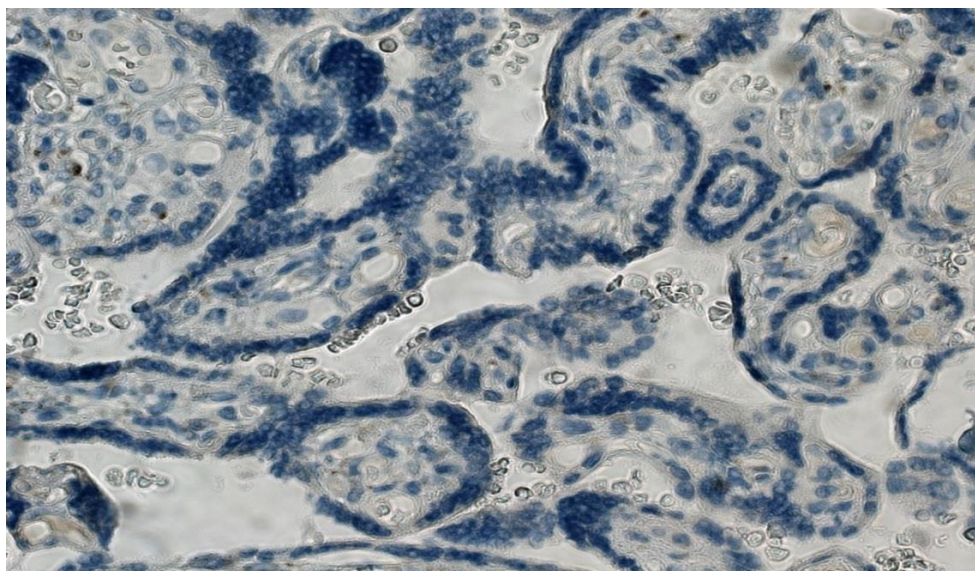


Рисунок 27. CD68+ клетки в ворсинах плаценты. Увеличение x 400. Окрашивание гематоксилином и эозином. Группа сравнения

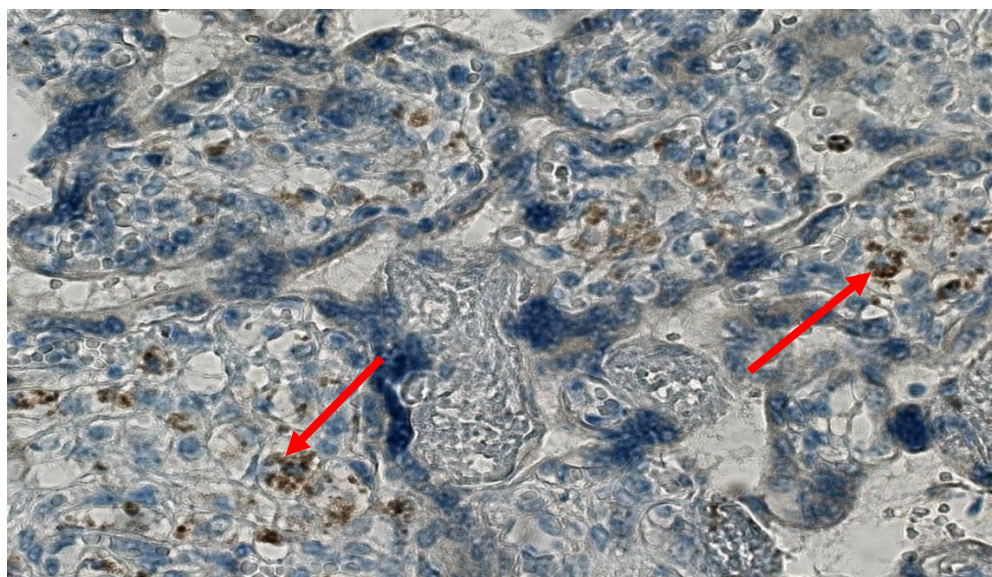


Рисунок 28. CD68+ клетки в ворсинах плаценты. Увеличение x 400. Окрашивание гематоксилином и эозином. Умеренная преэклампсия

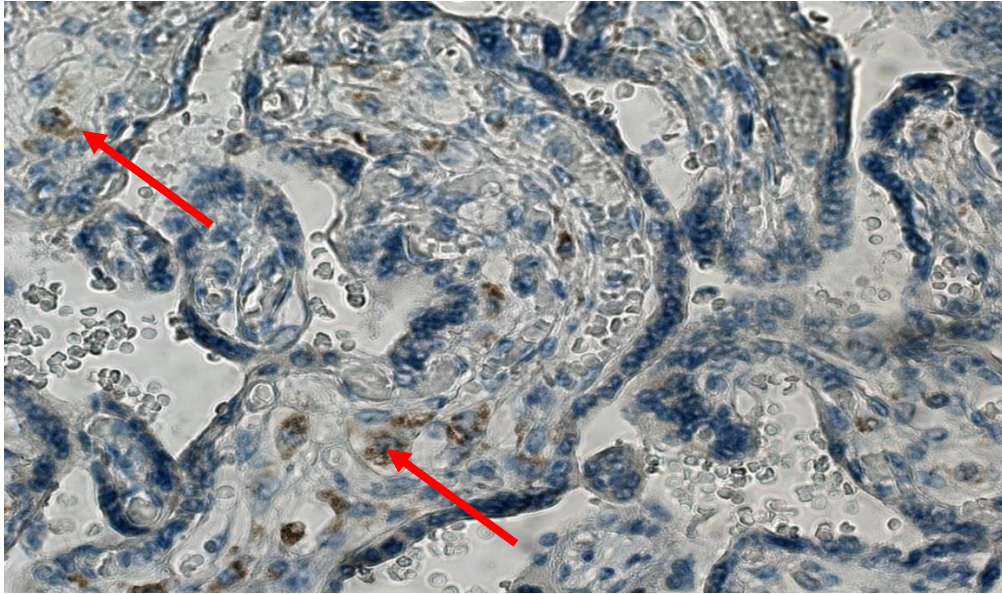


Рисунок 29. CD68+ клетки в ворсинах плаценты. Увеличение х 400. Окрашивание гематоксилином и эозином. Тяжелая преэклампсия

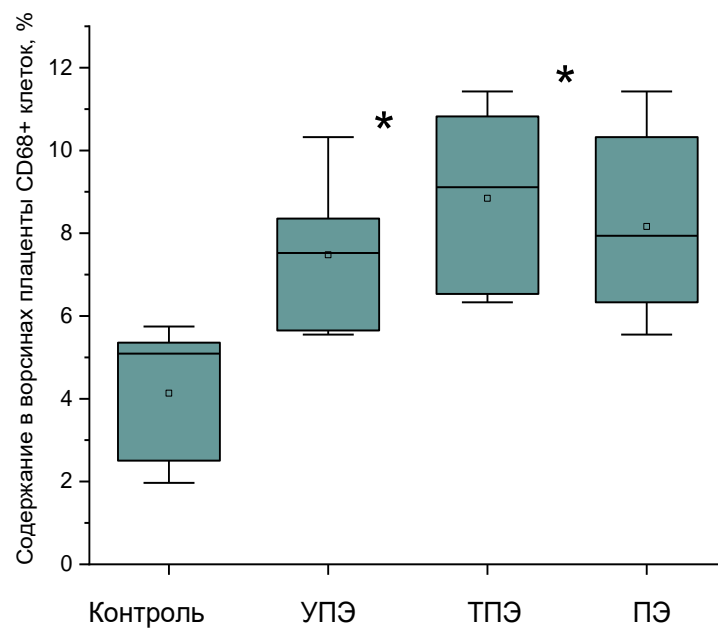


Рисунок 30. Содержание CD68+ клеток в ворсинах плацент в % от общего количества клеток ворсин

Был проведен сравнительный анализ между всеми группами. В основной группе было выявлено статистически значимое увеличение содержания CD68+ клеток внутри ворсин плаценты по сравнению с

физиологической беременностью. Содержание CD68+ клеток внутри ворсин плаценты в группе с ПЭ составило 7,9% (10,3;6,3), в группе сравнения – 5,1% (2,5;5,3) ($p<0,001$).

При сравнительном анализе содержания CD68+ клеток внутри ворсин в группах УПЭ и ТПЭ относительно физиологической беременности также были получены статистические различия между группами. Содержание CD68+ клеток в группе УПЭ составило 7,5% (5,6;8,3), при ТПЭ – 9,1% (6,5;10,8), в группе сравнения – 5,1% (2,5;5,3) ($p<0,001$).

Данные иммуногистохимии были подтверждены методом вестерн-блот. Результаты вестерн-блота представлены на рисунках 31,32.

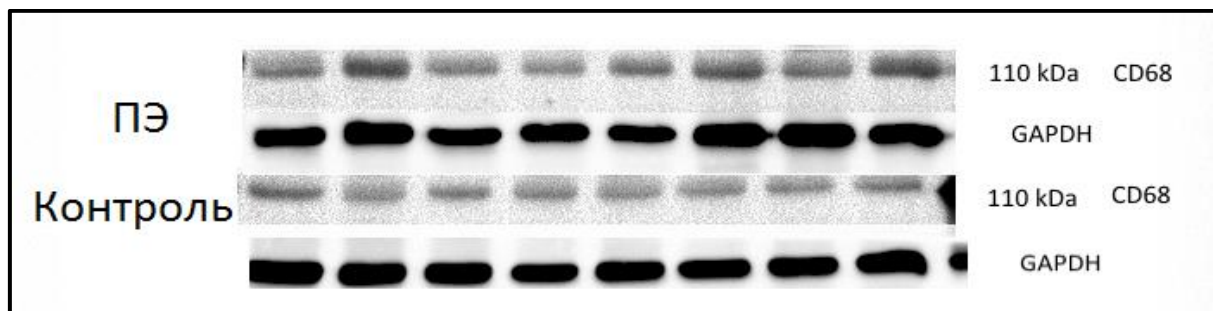


Рисунок 31. Результаты вестерн-блота. Экспрессия белка CD68 в плаценте при преэклампсии и физиологической беременности

При сравнительном анализе основной группы с физиологической беременностью удалось установить статистически значимые различия в уровне экспрессии белка CD68. Относительный уровень экспрессии белка CD68 в группе с ПЭ составил $57,2\pm 11,9$ отн.ед., в группе сравнения – $42,5\pm 7,4$ отн.ед., ($p<0,01$).

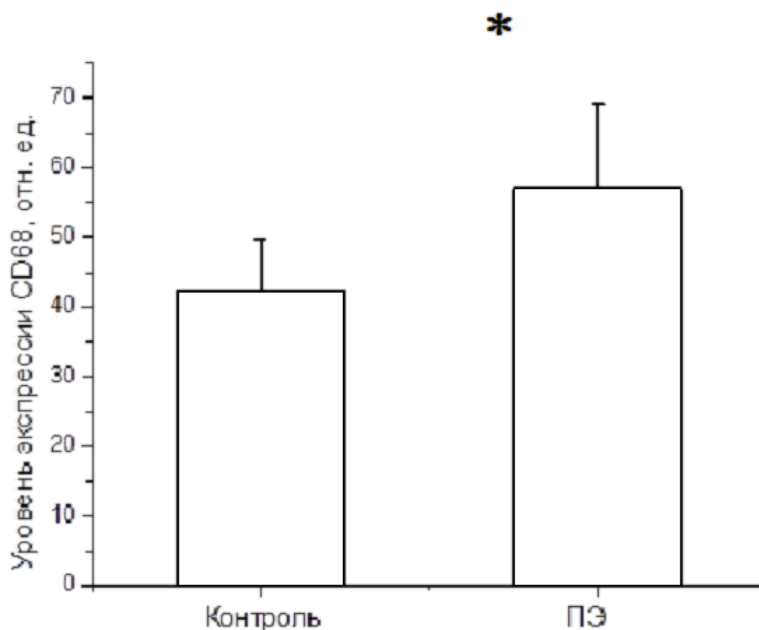


Рисунок 32. Результаты вестерн-блота. Оценка уровня экспрессии белка CD68 в плаценте при преэклампсии и физиологической беременности

Таким образом, было показано, что по мере прогрессирования степени тяжести ПЭ количество CD68+ клеток внутри ворсин плаценты увеличивается. Полученные результаты могут свидетельствовать о потенциальной роли плаценты, как фактора активации моноцитарно-макрофагального компонента.

4.5. Профиль метилирования генов врожденного иммунитета в плазме крови и плацент с потенциальной ролью в генезе преэклампсии

Многочисленные исследования показывают, что в плацентах женщин с ПЭ происходит изменение экспрессии различных генов [145, 188, 230], которые входят в сигнальные пути, регулирующие инвазию трофобласта, ангиогенез, клеточную адгезию, систему ренин-ангиотензин-альдостерон, а также иммунный ответ [66, 206, 293]. Измененная экспрессия генов в плацентах женщин с ПЭ может указывать на роль эпигенетических нарушений в развитии данной патологии [158, 294]. Эпигенетические механизмы регулируют экспрессию генов без изменения основной

последовательности ДНК. Метилирование ДНК является наиболее изученной эпигенетической модификацией, которая происходит в CpG-динуклеотидах и связана с транскрипционным молчанием [127, 269, 305].

В литературе представлены публикации, о роли различных генов в реализации ПЭ [80, 83, 123, 127, 128, 252]. На основании проанализированных баз данных в исследование были включены гены, с потенциальной ролью в генезе ПЭ: *HLAG*, *GNA12*, *VEGF*, *TIMP2*, *MMP2*, *DAPK3*, *LEP*, *SOCS2*, *MEST*, *DKK3*, *TLR2*, *BMP6*, *RASSF1*, *CEBPA*, *CDO1*, *DFNA5*, *CTCF*, *PITX2*, *PTEN*, *SEPT9*, *CDH1*, ICR (область контролирующая импринтинг) генов *IGF2/H19*.

На первом этапе, исследование генов проводилось в плаценте, при котором удалось выявить статистически значимые различия в уровне метилирования гена *TLR2* и ICR *IGF2/H19* (рисунок 33-37).

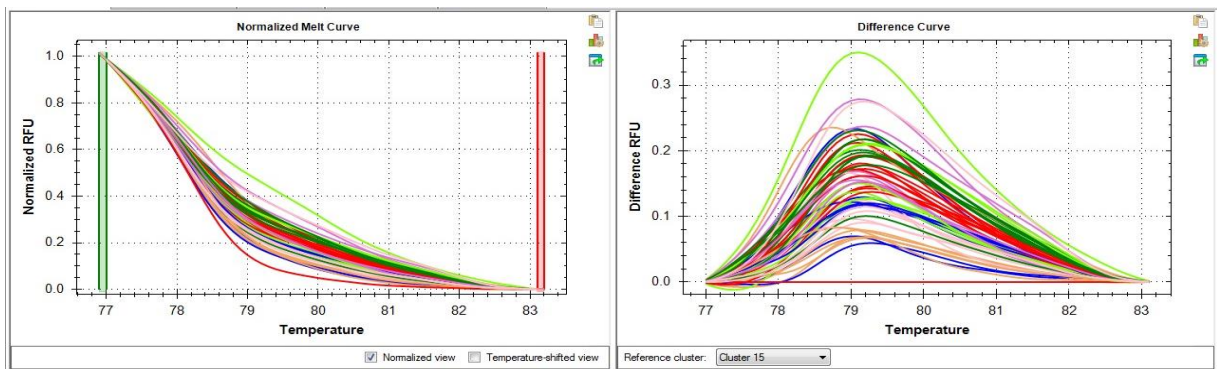


Рисунок 33. Кривые MS-HRM гена *TLR2*

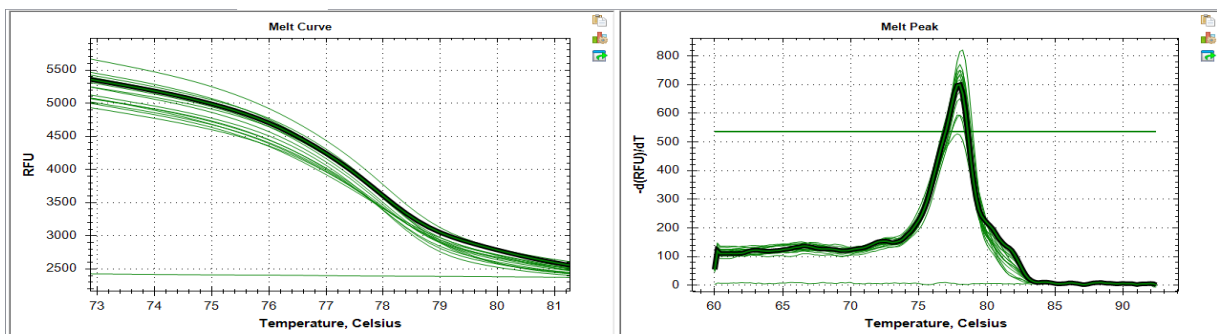


Рисунок 34. Кривые плавления гена *TLR2* после бисульфидной конверсии при преэклампсии и физиологически протекающей беременности

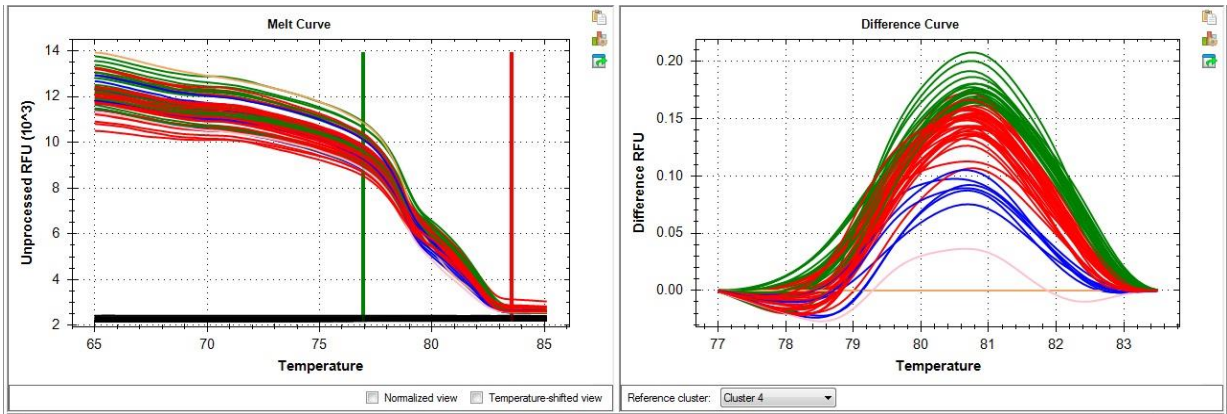


Рисунок 35. Кривые MS-HRM импринтинг контролирующей области ICR *IGF2/H19*

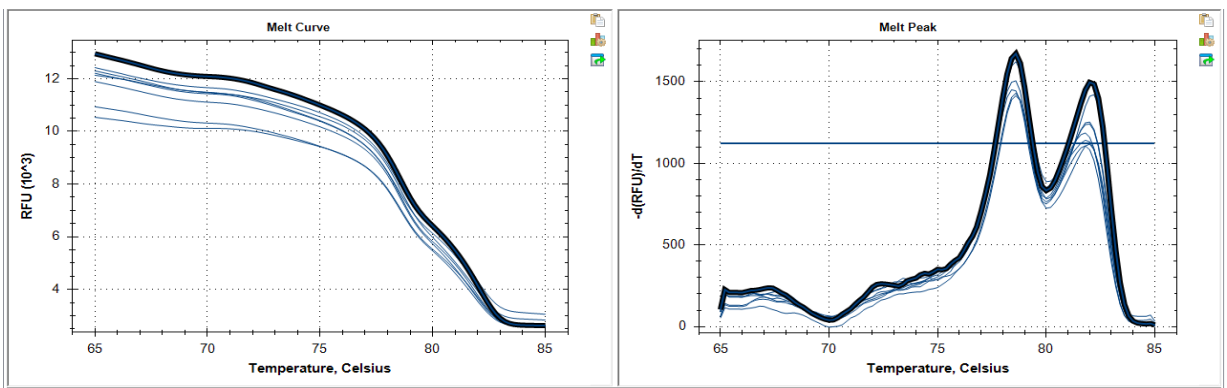


Рисунок 36. Кривые плавления ICR *IGF2/H19* после бисульфидной конверсии при физиологически протекающей беременности

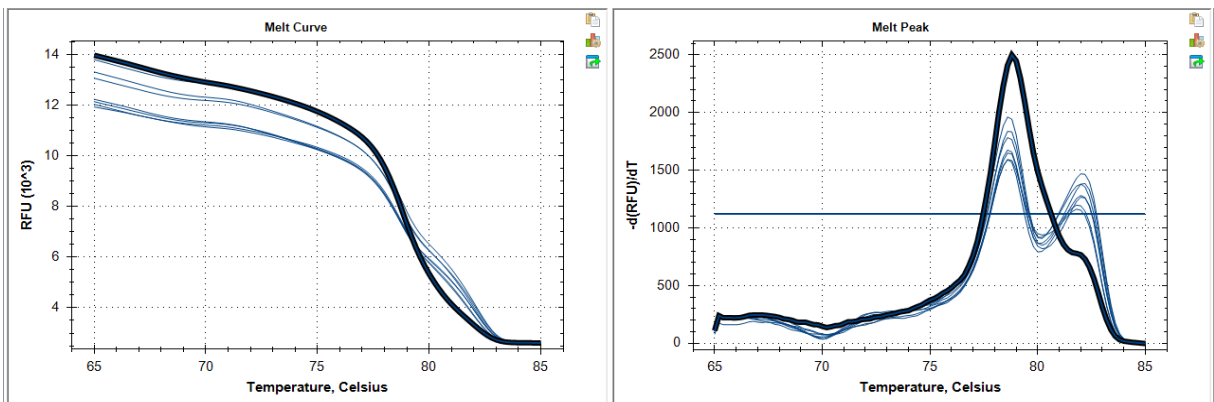


Рисунок 37. Кривые плавления ICR *IGF2/H19* после бисульфидной конверсии при преэклампсии

Относительный уровень метилирования гена *TLR2* в плаценте при преэклампсии и физиологически протекающей беременности представлен

на рисунке 38. При изучении кривых плавления было выявлено повышение уровня метилирования гена *TLR2* в группах УПЭ и ТПЭ относительно группы сравнения, однако статистически значимые различия наблюдались только при сравнении ТПЭ с физиологической беременностью ($p=0,003$). Уровень метилирования при УПЭ составил 0,18 (0,16;0,19), при ТПЭ – 0,23 (0,21;0,27) и в группе сравнения – 0,17 (0,15;0,22).

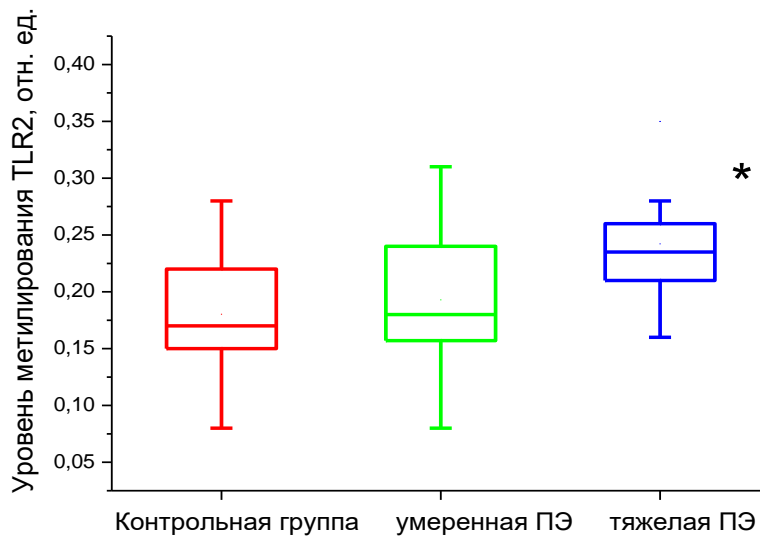


Рисунок 38. Относительный уровень метилирования гена *TLR2* в плаценте при преэклампсии и физиологически протекающей беременности * - $p<0,01$

При изучении ICR *IGF2/H19* было отмечено снижение уровня метилирования как при УПЭ, так и при ТПЭ ($p<0,001$). Уровень метилирования при УПЭ составил 0,18 (0,16;0,25), при ТПЭ – 0,16 (0,14;0,18) и в группе сравнения – 0,36 (0,31;0,38). Относительный уровень метилирования ICR *IGF2/H19* в плаценте при преэклампсии и физиологически протекающей беременности представлен на рисунке 39.

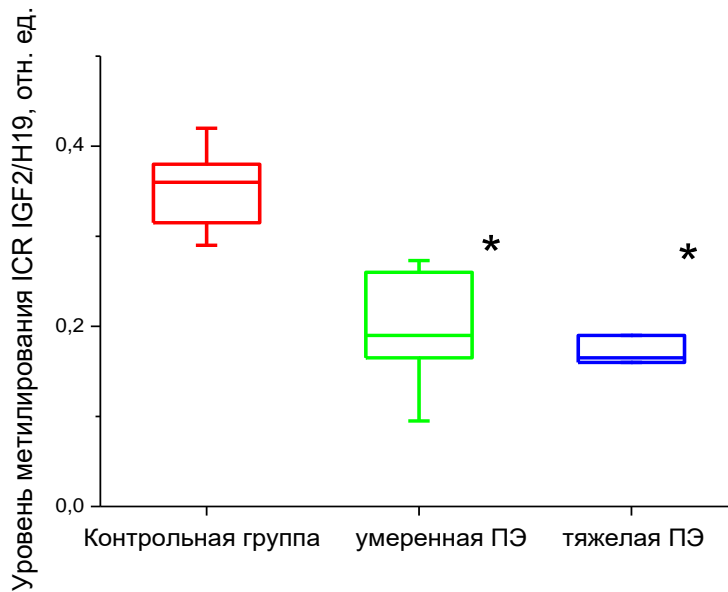


Рисунок 39. Относительный уровень метилирования ICR *IGF2/H19* в плаценте при преэклампсии и физиологически протекающей беременности * - $p < 0,01$

Принимая во внимание полученные данные, было проведено изучение гена *TLR2* и ICR *IGF2/H19* в плазме крови, для определения их прогностической значимости. Результаты представлены на рисунках 40 и 41.

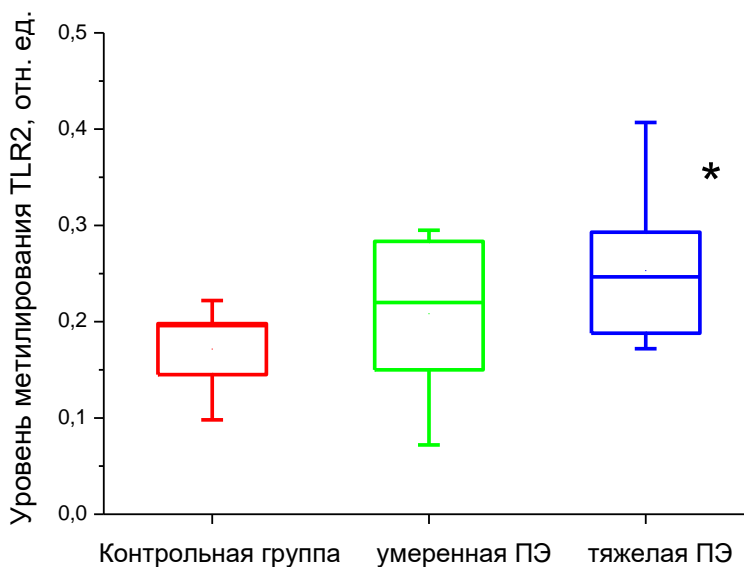


Рисунок 40. Относительный уровень метилирования гена *TLR2* в плазме при преэклампсии и физиологически протекающей беременности * - $p < 0,05$

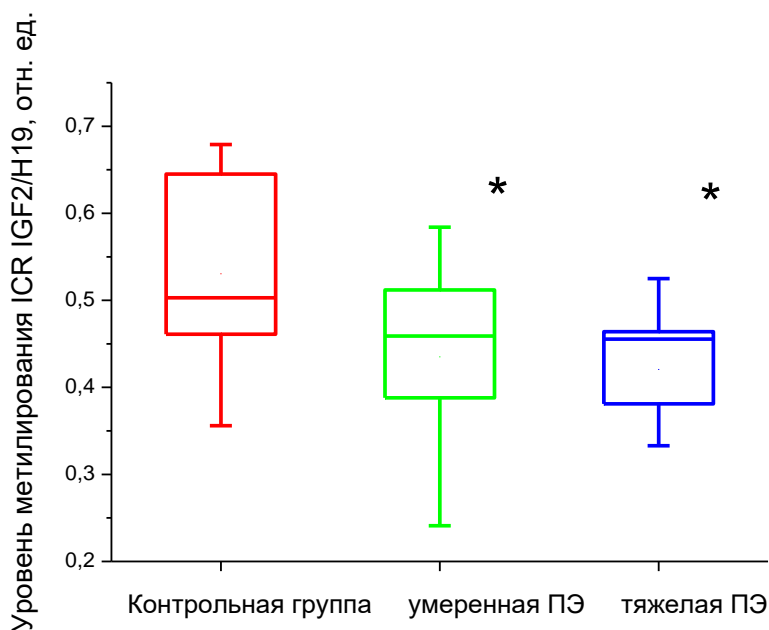


Рисунок 41. Относительный уровень метилирования ICR *IGF2/H19* в плазме при преэклампсии и физиологически протекающей беременности * - $p < 0,05$

В плазме пациентов как при УПЭ, так и при ТПЭ было выявлено снижение уровня метилирования гена *TLR2*, однако достоверные различия наблюдались только при сравнении ТПЭ с физиологической беременностью ($p=0,02$). Уровень метилирования при УПЭ составил 0,23 (0,15;0,28), при ТПЭ – 0,25 (0,17;0,29) и в группе сравнения – 0,19 (0,14;0,19). При изучении ICR *IGF2/H19* было выявлено статистически значимое снижение ее уровня метилирования как при УПЭ ($p=0,04$), так и при ТПЭ ($p=0,04$) относительно группы сравнения. Уровень метилирования при УПЭ составил 0,46 (0,38;0,51), при ТПЭ – 0,45 (0,37;0,47) и в группе сравнения – 0,5 (0,47;0,64).

Таким образом, при изучении профиля метилирования генов, включенных в исследование было выявлено aberrantное метилирование гена *TLR2* и ICR *IGF2/H19* в плаценте и плазме крови. Также было показано, что уровень метилирования гена *TLR2* и ICR *IGF2/H19* в плаценте коррелирует с уровнем их метилирования в плазме, что может указывать на перспективность использования данных генов для предикции ПЭ.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Преэклампсия является актуальной проблемой современного акушерства. Несмотря на многочисленные исследования в отношении поиска этиопатогенетических факторов, методов своевременной профилактики, диагностики и лечения, частота ее остается практически неизменной и по данным различных авторов осложняет 3-8% беременностей [36, 41, 50, 54, 312]. Последствия ПЭ отрицательно сказываются не только на здоровье матерей, но и влияют на развитие и качество последующей жизни новорожденных. На сегодняшний день единственным эффективным методом лечения ПЭ является родоразрешение. В связи с вышесказанным, представляется актуальным поиск новых звеньев патогенеза ПЭ с целью разработки высокоинформативных диагностических и прогностических тест-систем [8, 26, 33, 68, 185].

Согласно существующей классификации ПЭ имеет раннюю и позднюю формы манифестации, а также умеренное и тяжелое течение. Несмотря на схожесть клинической картины, предполагается что данные формы заболевания имеют разные патогенетические составляющие. Стоит отметить, что в последние годы отмечается разнообразие клинических форм и атипичность течения ПЭ, что может приводить к недооценке тяжести состояния беременной и постановке неверного диагноза. Исходя из этого, наряду с прогнозированием ПЭ актуальной задачей является своевременная диагностика и верификация степени ее тяжести [11, 20, 22, 28, 36, 59, 68, 185, 196, 207].

Все большее число исследователей рассматривают ПЭ с точки зрения мультисистемной патологии, в основе которой лежат иммунологические нарушения. С этих позиций изучение механизмов формирования системного воспалительного ответа, характеризующегося активацией моноцитарно-макрофагального компонента, представляет особый интерес.

Несмотря на значительное количество проведенных исследований в данной области, роль различных звеньев иммунной системы, взаимосвязь иммунных и метаболических нарушений при различной степени тяжести преэклампсии до настоящего времени изучены недостаточно.

Кроме того, в настоящее время плохо охарактеризован иммуногенетический профиль риска развития ПЭ. В связи с чем, изучение генов, кодирующих компоненты иммунной системы, является одним из наиболее важных и перспективных направлений в поиске клинически значимых иммуногенетических ассоциаций.

В связи с вышеизложенным нами была поставлена цель: оптимизация диагностики преэклампсии на основании изучения особенностей моноцитарно-макрофагального компонента и метилирования генов врожденного иммунитета.

С целью выявления наиболее значимых факторов риска у пациенток с ПЭ на первом этапе нашей работы были тщательно проанализированы данные семейного анамнеза, структура соматической и гинекологической заболеваемости, акушерский анамнез, особенности течения настоящей беременности, родов, послеродового периода, состояние здоровья новорожденных, а также результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования.

Все беременные строго соответствовали критериям включения и исключения и были сопоставимы по клинической характеристике. Возраст беременных варьировал в пределах от 18 до 45 лет и составил в основной группе 32 (28;37), в группе сравнения – 30 (27;32) лет ($p=0,001$). Рост пациенток в основной группе составил 166 (162;170), в группе сравнения – 167 (163;170) см ($p=0,58$), вес – 78 (69;88) и 70 (65;79) кг по группам соответственно ($p<0,001$). ИМТ в основной группе был статистически значимо выше, чем в группе сравнения и составил – 28,2 (24,9;31,2) и 25 (24,5;27,3) ($p<0,001$).

Принимая во внимание повышенный риск развития ПЭ в случае отягощенного семейного анамнеза [7], который может указывать на генетическую предрасположенность к данному осложнению, нами были проанализированы онкологические, эндокринные и сердечно-сосудистые заболевания у родственников первой линии родства. Среди последних в основной группе относительно физиологической беременности удалось установить более высокую частоту встречаемости АГ (28 случаев – 25,9%) и (1 – 0,9%), инсульты (13 – 12,0%) и (1 – 0,9%) и инфаркты (10 – 9,3%) и (1 – 0,9%) в молодом возрасте ($p < 0,05$). Венозные тромбоэмболические осложнения у родственников были выявлены только в основной группе и составили (8 случаев – 7,4%), ($p < 0,05$). что согласуется с литературными данными о факторах риска развития ПЭ у женщин с отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистой патологии [99, 227].

Принимая во внимание указание ряда авторов [1, 50, 57, 59, 61, 99, 136, 175] о высокой частоте развития ПЭ на фоне соматической патологии, была изучена ее структура в исследуемых группах. Анализ структуры экстрагенитальных заболеваний показал, что у беременных основной группы статистически значимо чаще относительно группы сравнения выявлялись: хронический гастрит (13 случаев – 12,0%) и (4 – 3,5%), нарушение жирового обмена (21 – 19,4%) и (1 – 0,9%), ($p < 0,05$). Наследственные тромбофилии (27 – 25,0%) и гипофункция щитовидной железы (9 – 8,3%) встречались только в основной группе ($p < 0,05$). Среди заболеваний мочеполовой системы отмечался более высокий процент хронического пиелонефрита (9 случаев – 8,3%) и (3 – 2,6%) и цистита (8 – 7,4%) и (4 – 3,5%) в основной группе, однако эта разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Таким образом, полученные данные указывают на более высокую частоту встречаемости заболеваний среди системы свертывания крови, органов пищеварения, эндокринной и мочевыделительной систем. Известно, что ПЭ ассоциирована с

соматическими заболеваниями матери, такими как метаболический синдром, сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия, заболевания почек. Отсутствие указаний на наличие хронической артериальной гипертензии, сахарного диабета, острых воспалительных заболеваний, включая тяжелую почечную патологию во всех группах были обусловлены критериями исключения данных заболеваний из исследования. В целом, полученные нами данные о структуре соматической патологии в основной группе согласуются с данными современной научной литературы, что позволяет использовать их для выделения группы риска по развитию ПЭ [2, 57, 62].

Известно, что отягощенный акушерско-гинекологический анамнез является предрасполагающим фоном для возникновения осложненного течения беременности, включающего и развитие ПЭ [5, 13, 17, 23, 31, 153]. В связи с чем, особый интерес представляло изучение состояния репродуктивного здоровья женщин. В основной группе было выявлено раннее начало менархе (21 случай – 19,4%) по сравнению с физиологической беременностью (9 – 7,9%) ($p=0,01$). Также стоит отметить, что у пациенток с ПЭ относительно группы сравнения статистически значимо чаще отмечалась альгоменорея (21 – 19,4%) и (10 – 8,8%) ($p=0,03$).

При анализе гинекологических заболеваний в группе с ПЭ была отмечена более высокая частота встречаемости эктопии шейки матки (8 случаев – 7,4%) и (1 – 0,9%), миомы матки (17 – 15,7%) и (5 – 4,4%) и бесплодия I в анамнезе (10 – 9,3%) и (1 – 0,9%), ($p<0,05$). Среди других проанализированных заболеваний, таких как: хронический сальпингоофорит, СПКЯ, апоплексия в анамнезе, дисфункция придаточного аппарата различного генеза, ВЗОМТ, НГЭ, аденомиоз, гиперплазия эндометрия, бесплодие II в анамнезе статистически значимых различий между группами обнаружить не удалось. Согласно данным литературы [23, 24, 31, 63, 68, 153], гинекологические заболевания могут увеличивать

частоту акушерских осложнений, в связи с чем, беременные с данной патологией должны быть отнесены в группу риска неблагоприятных исходов беременности и осуществлять более тщательный мониторинг течения всего гестационного периода.

Принимая во внимание данные литературы [13, 14, 23, 24, 43, 44, 153, 114, 235, 276] о связи ПЭ с наличием хронических инфекционных заболеваний, особый интерес представляло изучение возбудителей заболеваний мочеполовой системы у обследованных женщин. Среди возбудителей заболеваний мочеполовой системы отмечалось статистически значимое увеличение стрептококка группы В в основной группе (9 случаев – 8,3%) по сравнению с физиологической беременностью (2 – 1,7%), ($p < 0,05$). Частота кандидоза в основной группе составила (3 случая – 2,8%) и (11 – 9,6%) в группе сравнения, уреаплазмы (5 – 4,6%) и (9 – 7,9%), микоплазмы (4 – 3,7%) и (2 – 1,7%), хламидий (2 – 1,8%) и (6 – 5,3%), ВПГ (3 – 2,8%) и (2 – 1,7%), ВПЧ (5 – 4,6%) и (4 – 3,5%) по группам соответственно, ($p > 0,05$).

Ряд исследователей [2, 6, 7, 49, 149] указывает на более высокую частоту развития преэклампсии у первобеременных. В проведенном нами исследовании были получены аналогичные результаты. Количество первобеременных первородящих в основной группе составило (56 случаев – 51,8%) и (39 – 34,2%) в группе сравнения ($p = 0,009$). Кроме того, в основной группе при анализе исходов предыдущих беременностей была выявлена ПЭ в анамнезе у 9 (8,3%) пациенток, что также согласуется с данными литературы о факторах риска развития ПЭ. Что касается частоты искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, внематочных беременностей, спонтанных преждевременных родов и ЗРП в анамнезе, то достоверных различий между группами обнаружить не удалось. Антенатальная и постнатальная гибель плода не встречались ни в одной группе.

Учитывая полученные статистически значимые различия между сравниваемыми группами, особый интерес представляло проведение корреляционного анализа. При построении корреляционной матрицы с использованием метода ранговой корреляции Спирмена по данным клинико-anamnestического обследования было выявлено, что ИМТ положительно коррелировал с нарушением жирового обмена ($p < 0,05$, $r = 0,43$) и хроническим панкреатитом ($p < 0,05$, $r = 0,20$). Нарушение менструального цикла напрямую было связано с наличием хронического эндометрита ($p < 0,05$, $r = 0,21$) и хламидийной инфекцией в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,23$). Хронический эндометрит в свою очередь положительно коррелировал с хроническим сальпингоофоритом ($p < 0,05$, $r = 0,42$), уреаплазменной ($p < 0,05$, $r = 0,42$), микоплазменной ($p < 0,05$, $r = 0,22$) и хламидийной ($p < 0,05$, $r = 0,34$) инфекциями в анамнезе. Данные корреляционной матрицы показали, что эктопия шейки матки положительно коррелировала с бесплодием II в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,24$), носительством стрептококка группы В ($p < 0,05$, $r = 0,19$), неразвивающейся беременностью в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,23$) и преждевременными родами в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,37$). У пациенток с гиперплазией эндометрия в анамнезе была выявлена прямая корреляционная связь с бесплодием I в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,23$), внематочной беременностью в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,23$). Особый интерес представляло изучение развития осложнений в предыдущие беременности. Так ЗРП в анамнезе напрямую коррелировала с ПЭ в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,21$). Также ПЭ в анамнезе положительно коррелировала с ГАГ в анамнезе ($p < 0,05$, $r = 0,30$), а развитие ГСД в анамнезе с варикозной болезнью ($p < 0,05$, $r = 0,29$), хроническим гастритом ($p < 0,05$, $r = 0,26$), и нарушением жирового обмена ($p < 0,05$, $r = 0,22$).

В последнее время, в проведенных работах ряда авторов [5, 6, 20, 22, 270, 272] предпринимались попытки построения прогностической модели

развития ПЭ на основании выявленных клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных. Среди лабораторных показателей применялись: АФП, β -ХГЧ, РАРР-А и др. [39, 51, 85, 120, 134, 260, 268, 270, 272]. Среди инструментальных методов, к основным можно отнести измерение кровотока в маточных артериях с помощью доплерометрии, а также измерение артериального давления. Несмотря на достаточно многочисленные подтверждения ассоциации данных маркеров с развитием ПЭ, целесообразность их использования остается под вопросом ввиду низкого уровня их прогностической ценности. Согласно рекомендациям АСОГ [67], наиболее информативным является прогнозирование, основанное на выявлении клинико-анамнестических факторов риска развития ПЭ.

Принимая во внимание большое количество полученных взаимосвязей, применив метод множественной логистической регрессии, нами была разработана прогностическая модель развития ПЭ на основании выявленных значимых клинико-анамнестических факторов риска.

Модель определена по формуле:

$$P=1/(1+e^{-z})$$

где e – основание натурального логарифма и имеет значение 2,71828182845904;

$$z= -3,711 - 0,101 * X1 + 3,776 * X2 + 21,489 * X3 - 1,594 * X4 + 22,282 * X5 + 2,893 * X6 + 21,701 * X7 + 20,304 * X8$$

где $X1$ – возраст беременных старше 36 лет, $X2$ – артериальная гипертензия у родственников первой линии $X3$ – инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения у родственников первой линии в возрасте до 50 лет, $X4$ – эктопия шейки матки, $X5$ – носительство стрептококка группы В, $X6$ – нарушение жирового обмена, $X7$ – наследственные тромбофилии, $X8$ – преэклампсия в анамнезе.

Данная модель имеет чувствительность 70,3% и специфичность 95,6%.

Таким образом, на основании тщательного изучения клинико-анамнестических данных, были определены факторы риска развития ПЭ и разработана модель «отличного» качества, что подтверждает значимость анамнеза в риске развития ПЭ. Однако использование данной модели, в качестве единственного скринингового метода все же имеет недостаточную предсказательную способность, что определило необходимость проведения дальнейшего исследования, с целью оптимизации прогнозирования и диагностики ПЭ.

Принимая во внимание указание большинства исследователей [33, 50, 60, 63, 90, 185, 203, 232, 233] на высокую частоту осложнений в период беременности у пациенток с ПЭ и неблагоприятные перинатальные исходы, был проведен анализ течения беременности, родов, последового периода с учетом ранних неонатальных осложнений. Учитывая различную тяжесть течения данной патологии особый интерес представляло проведение межгруппового анализа с учетом тяжести ПЭ. Таким образом, мы продолжили изучение вышеописанных характеристик разделив основную группу (n=108) на 2 подгруппы с УПЭ (n=72) и ТПЭ (n=36).

При анализе особенностей течения I триместра настоящей беременности статистически значимо чаще выявлялись: ранний токсикоз при умеренной (38 случаев – 52,8%) и тяжелой (19 – 52,8%) ПЭ, относительно группы сравнения (14 – 12,3%) ($p<0,001$), угроза прерывания беременности (15 – 20,8%), (14 – 38,9%) и (4 – 3,5%) ($p<0,001$), ОРВИ (9 – 12,5%), (6 – 16,7%) и (2 – 1,7%) ($p\leq 0,002$) по группам соответственно. Стоит отметить, что угроза прерывания беременности с формированием ретрохориальной гематомы статистически значимо чаще встречалась только в группе ТПЭ (6 случаев – 17%) относительно физиологической беременности (1 – 0,9%), ($p<0,001$).

Из особенностей течения беременности во II триместре обращает на себя внимание более высокая частота угрозы прерывания беременности в группах умеренной (12 – 16,7%) и тяжелой (8 – 22,2%) ПЭ, относительно группы сравнения (2 – 1,7%) ($p < 0,001$). Частота встречаемости ИЦН не имела статистически значимых различий, однако, в группах с УПЭ и ТПЭ количество женщин с данной патологией было выше, чем при физиологической беременности (5 – 6,9%), (3 – 8,3%) и (2 – 1,7%) ($p > 0,05$). Анемия (8 – 11,1%), (1 – 2,8%) и (2 – 1,7%), ГСД (5 – 6,9%), (1 – 2,8%) и (0 – 0%), ОРВИ (12 – 16,7%), (3 – 8,3%) и (3 – 2,6%) имели достоверные различия только при сравнении УПЭ с физиологической беременностью ($p \leq 0,001$). Следует отметить, что в группе ТПЭ была диагностирована ЗРП в 13,9% (5 случаев), в то время, как в группе УПЭ был выявлен всего 1 случай – 1,4%.

При анализе течения беременности у обследованных женщин в III триместре достоверно чаще была отмечена угроза ПР в группах умеренной (6 случаев – 8,3%) и тяжелой (5 – 13,9%) ПЭ, относительно группы сравнения (1 – 0,9%) ($p \leq 0,01$), анемия (15 – 20,8%), (7 – 19,4%) и (4 – 3,5%) ($p < 0,001$), ЗРП (6 – 8,3%), (8 – 22,2%) и (1 – 0,9%) ($p \leq 0,01$). Количество женщин с диагнозом ГСД в обеих группах с ПЭ увеличилось почти в 2 раза, но достоверно чаще они встречались только в группе УПЭ (8 – 11,1%), ($p < 0,001$).

Учитывая сопряженность тяжести ПЭ с клинико-лабораторными показателями, было решено провести корреляционный анализ для установления статистически значимых корреляционных взаимосвязей между анализируемыми параметрами. Наиболее значимые корреляционные связи были установлены между: абсолютным количеством нейтрофилов и маркерами ПЭ sFlt-1/PlGF ($p < 0,05$, $r = -0,33$); относительным количеством моноцитов и суточным диурезом ($p < 0,05$, $r = -0,44$); абсолютным количеством моноцитов и АЛТ ($p < 0,05$, $r = -0,34$), ЩФ ($p < 0,05$, $r = -0,42$); уровнем креатинина и sFlt-1/PlGF ($p < 0,05$, $r = 0,37$); АСТ и фибриногеном

($p < 0,05$, $r = 0,60$), КК ($p < 0,05$, $r = 0,61$), показателями разовой ($p < 0,05$, $r = 0,33$) и суточной ($p < 0,05$, $r = 0,41$) протеинурии, суточным диурезом ($p < 0,05$, $r = 0,43$); фибриногеном и sFlt-1/PIGF ($p < 0,05$, $r = 0,36$), уровне разовой протеинурии ($p < 0,05$, $r = 0,44$), показателями суточного диуреза ($p < 0,05$, $r = 0,43$); PIGF и разовой протеинурией ($p < 0,05$, $r = 0,31$).

Срок родоразрешения в группе с УПЭ составил 37,0 (35,7;39,0) недель и 35,0 (29,7;37,0) – с тяжелой, что было статистически значимо раньше в сравнении с контрольной группой 39,0 (38,1;39,4) недель ($p < 0,001$). Выписка пациенток из стационара при УПЭ осуществлялась на 7 (6;10) сутки, при ТПЭ на 8 (7;11), в группе сравнения на 3 (3;4) сутки ($p < 0,001$). При проведении сравнительного анализа была установлена более высокая частота абдоминального родоразрешения в группах как УПЭ, так и ТПЭ. Частота экстренного кесарева сечения в группе ТПЭ составила (22 случая – 61,1%), при УПЭ (29 – 40,3%) ($p < 0,001$), в то время как пациентки группы сравнения в 93,0% (106 случаев) были родоразрешены в плановом порядке путем физиологических родов ($p < 0,001$). Плановое родоразрешение путем операции кесарева сечения имело место статистически значимо чаще в группе УПЭ (20 случаев – 27,8%) по сравнению с контрольной группой (2 – 1,7%), ($p = 0,002$). Среди основных показаний к оперативному родоразрешению преобладали: нарастание тяжести ПЭ и ухудшение состояния плода. Кровопотеря во время родов во всех группах не превышала допустимую норму с учетом метода родоразрешения. Измерение массы плаценты было доступно у 39 женщин с УПЭ, 22 женщин с ТПЭ и 69 женщин из группы сравнения. Медиана составила 475 (389;545), 400 (238;509) и 470 (365;520) граммов, по группам соответственно ($p \geq 0,03$). Изучение послеродового периода в группах не выявило значимых различий. Случаев послеоперационных осложнений, как в раннем, так и в позднем послеродовом периодах выявлено не было.

В связи с патологическим влиянием ПЭ на состояние плода и новорожденного [26, 37, 38, 48, 92, 175], особый интерес представляло изучение течения раннего неонатального периода. Во время анализа неонатальных исходов были очевидны лучшие показатели в группе женщин с физиологически протекающей беременностью. Все дети были рождены живыми. Масса тела новорожденных в группе УПЭ составила 2904 ± 740 г, в группе ТПЭ 2080 ± 942 г, в группе сравнения 3392 ± 456 г. Рост новорожденных – $49 \pm 4,5$, $43 \pm 6,9$, $52 \pm 2,3$ см, по группам соответственно. Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах также значимо различалась во всех исследуемых группах. На 1-й минуте в группе ТПЭ этот показатель был ниже и составил $6,7 \pm 1,5$ баллов, в группе УПЭ $7,6 \pm 1$ баллов и $8 \pm 0,3$ баллов в группе сравнения ($p < 0,001$). На 5-й минуте $8,5 \pm 1,1$, $7,9 \pm 0,8$, $8,9 \pm 0,4$ баллов по группам соответственно ($p < 0,001$). Более того, в группах УПЭ (28 детей – 38,9%) и ТПЭ (24 – 66,7%) были рождены недоношенными ($p < 0,001$). Очевидно, что дети, рожденные от матерей с УПЭ и ТПЭ имели более низкую массу тела при рождении и более низкую оценку по шкале Апгар, что вероятно связано с более ранними сроками родоразрешения и осложненным течением беременности в группах с ПЭ. В связи с указанными различиями адаптационный период и выписка новорожденных происходила значительно позже в группах пациенток УПЭ на ($8,3 \pm 6,5$) и ТПЭ ($27 \pm 29,0$) сутки в сравнении с контролем (на $4,5 \pm 2,1$) сутки ($p < 0,001$).

Согласно данным литературы [15, 19, 23, 25, 32, 56, 71, 129, 278, 280], патологическая плацентация при ПЭ связана с нарушением инвазии трофобласта и неполноценной перестройкой спиральных артерий, в результате чего может возникать патологический кровоток в плодово-плацентарных и маточно-плацентарных сосудах, приводящий к задержке развития и роста плода. По нашим данным нарушение кровотоков и ЗРП так же были выявлены статистически значимо чаще в основной группе, преимущественно за счет пациенток с тяжелой ПЭ. Перечисленные

осложнения влекут за собой высокий уровень индуцированного родоразрешения и, как следствие, преждевременных родов, что на ранних сроках ассоциировано с высоким риском для новорожденного [184, 185]. В проведенном нами исследовании значимая часть пациенток основной группы была досрочно родоразрешена в экстренном порядке, при этом преобладающими были пациентки с тяжелой ПЭ. Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы, согласно которым при умеренной ПЭ родоразрешение в большинстве случаев происходит своевременно, и дети рождаются с нормальными массо-ростовыми показателями [2, 60, 63, 67, 305, 314, 315].

Общая неонатальная заболеваемость была закономерно выше у детей, из групп УПЭ и ТПЭ, при этом в группе ТПЭ эта закономерность была более выражена. НМТ при рождении в группе УПЭ составила (8 случаев – 11,1%), при ТПЭ (4 – 11,1%), группе сравнения (2 – 1,7%), ($p \leq 0,01$). ОНМТ (3 – 8,3%), и ЭНМТ при рождении (3 – 8,3%) была выявлена только в группе ТПЭ ($p \leq 0,01$). В структуре неонатальной заболеваемости статистически значимо чаще в группах умеренной и тяжелой ПЭ относительно физиологической беременности выявлялись: врожденная пневмония – (9 – 12,5%), (12 – 33,3%) и (1 – 0,9%), РДС – (5 – 6,9%), (5 – 13,9%) и (1 – 0,9%), анемия – (6 – 8,3%), (7 – 19,4%) и (1 – 0,9%) по группам соответственно ($p < 0,01$). Асфиксия легкой – (3 – 4,2%), (3 – 8,3%) и средней – (2 – 2,8%), (5 – 13,9%) степени тяжести, ВЖК I степени – (2 – 2,8%), (3 – 8,3%), дискинезия ЖКТ – (3 – 4,2%), (3 – 8,3%), были выявлены только в группах умеренной и тяжелой преэклампсии ($p < 0,01$). ДВС-синдром был диагностирован только в группах умеренной (в 1 случае – 0,9%) и тяжелой (3 – 8,3%) ПЭ ($p = 0,013$).

Очевидно, что неонатальные исходы были самыми тяжелыми в группе ТПЭ. Безусловно, основные осложнения неонатального периода, наблюдаемые среди этих детей, обусловлены глубокой недоношенностью.

Ранние сроки родоразрешения явились причиной более высокой частоты РДС, врожденной пневмонии и ВЖК в данной группе пациентов, что привело к их более длительному нахождению в ОРИТН и ОПН и, как следствие, более поздней выписке.

Таким образом, проведенный анализ клинико-anamnestических данных, акушерских и перинатальных исходов, подтвердил их значимость для выявления групп риска развития ПЭ.

Несмотря на общедоступность и простоту использования в качестве прогностических и диагностических критериев клинические показатели и факторы риска, их предсказательную способность нельзя признать достаточно высокой [2, 148, 203, 232]. В связи с этим, поиск маркеров, отражающих истинные патогенетические детерминанты развития ПЭ является весьма актуальной задачей. Опираясь на данные литературы, свидетельствующие о важной роли иммунной системы и воспалительного ответа в реализации ПЭ, наше исследование было направлено на изучение двух составляющих: с одной стороны моноцитарно-макрофагального компонента, как показателя состояния активности иммунной системы, что может быть использовано в качестве диагностики и верификации степени тяжести ПЭ; с другой – метилирования генов врожденного иммунитета, отражающих патогенетические звенья ПЭ, что может являться прогностической компонентой данного осложнения.

Как было описано выше, системный воспалительный ответ играет важную роль в развитии ПЭ и связан с активностью периферических гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов [154, 198, 248, 267]. Моноциты являясь ведущими клетками иммунного ответа, обеспечивают поглощение и презентацию антигенов Т-лимфоцитам, а также активацию синтеза цитокинов, принимая непосредственное участие в развитии системного воспалительного ответа [47, 50, 58, 59, 71, 192, 317]. Согласно классификации, предложенной Международным союзом

иммунологических обществ, моноциты разделены на три популяции по фенотипическим признакам. В зависимости от уровня экспрессии рецептора липополисахарида (LPS), CD14, и Fcγ-III рецептора CD16 определены классические CD14⁺⁺CD16⁻, промежуточные CD14⁺⁺CD16⁺ и неклассические CD14⁺CD16⁺⁺ моноциты [317]. Эти субпопуляции имеют различные свойства. Классические моноциты CD14⁺⁺ считаются зрелыми, они проявляют выраженную фагоцитарную активность и способны продуцировать активные формы кислорода и цитокины за счет активации сигнального пути TLR [192, 248]. Ключевой ролью CD14⁺⁺ является удаление мертвых клеток и их фрагментов. Неклассические CD16⁺⁺ клетки не продуцируют активных форм кислорода, но лучше справляются с выработкой провоспалительных цитокинов. CD16⁺⁺ клетки – это патрулирующие моноциты, которые постоянно оценивают состояние эндотелия и инфильтрируют ткани в нормальных условиях и при воспалительных процессах [192, 248, 317]. Роль промежуточной популяции моноцитов изучена недостаточно, однако известно, что, их функции включают производство АФК, презентацию антигена, участие в пролиферации и стимуляции Т-клеток, воспалительных ответах и ангиогенезе [141]. Также известно, что моноциты экспрессируют лейкоцитарный антиген – DR (HLA-DR), молекулу, опосредующую антигенную презентацию Т-клеткам, а комбинация поверхностных маркеров CD14, CD16 и HLA-DR позволяет наиболее точно отличать моноциты от лимфоцитов и других лейкоцитов. Несмотря на то, что моноцитам в периферической крови при ПЭ уделяется большое внимание, четкого распределения моноцитов по группам ранее сделано не было [182]. У здоровых людей приблизительно 80-90% моноцитов представляют собой CD16-негативные классические моноциты. Остальные 10-20% моноцитов являются CD16-положительными промежуточными и неклассическими моноцитами. При здоровой беременности наблюдается незначительное

снижение числа классических моноцитов и увеличение числа промежуточных моноцитов [248]. В литературе имеются разноречивые данные об изменении соотношения субпопуляций моноцитов при некоторых воспалительных и инфекционных заболеваниях, ишемической болезни сердца, а также некоторой патологии беременности, включая ПЭ [178].

В ходе изучения моноцитарно-макрофагального компонента крови с помощью проточной цитофлуориметрии были идентифицированы три субпопуляции моноцитов с учетом лейкоцитарного антигена: классические CD14⁺⁺CD16⁻HLA-DR⁺, промежуточные CD14⁺⁺CD16⁺HLA-DR⁺ и неклассические CD14⁺CD16⁺⁺HLA-DR⁺. В группах пациентов с УПЭ и ТПЭ наблюдалось достоверное снижение классических CD16-негативных моноцитов относительно группы сравнения. Причем в группе с ТПЭ содержание классических моноцитов было значительно ниже, чем в группе с УПЭ. Таким образом, было показано, что относительное содержание классических CD16-негативных моноцитов в периферической крови имеет обратную корреляцию с тяжестью ПЭ. Содержание классических CD16-негативных моноцитов в контрольной группе составило 56,6% у женщин с УПЭ – 40,7% $p=0,01$, у женщин с ТПЭ – 17,4% $p=0,001$. Далее с целью выявления прогностической значимости определения относительного содержания классических CD16-негативных моноцитов в периферической крови был проведен ROC-анализ, согласно которому при УПЭ площадь под кривой составила $AUC=0,81$ (95% CI 0,63-0,98), что указывает на «хорошее» качество модели. Оптимальный порог составил 49,8 при уровне чувствительности 86% и специфичности 80% ($p<0,001$). Согласно проведенному ROC-анализу, при ТПЭ площадь под кривой составила $AUC=0,96$ (95% CI 0,87-1), что указывает на «отличное» качество данной модели. Оптимальный порог составил 19,8 при уровне чувствительности 83% и специфичности 100% ($p<0,001$).

Содержание неклассических и промежуточных CD 16-положительных моноцитов в периферической крови было повышено в группах с УПЭ и ТПЭ. В случае неклассических моноцитов их содержание в периферической крови составило в контрольной группе 12,7%, у женщин с УПЭ – 16,1% и ТПЭ – 26,1%. Однако, достоверные различия наблюдались только при сравнении ТПЭ с контрольной группой. Согласно проведенному ROC-анализу, при ТПЭ площадь под кривой составила $AUC=0,65$ (95% CI 0,42-0,89), что указывает на «удовлетворительное» качество данной модели. Оптимальный порог составил 12,3 при уровне чувствительности 85% и специфичности 55% ($p<0,001$). В случае промежуточных моноцитов их содержание в периферической крови составило в контрольной группе 31,5%, у женщин с УПЭ – 40,3% и ТПЭ – 49,2%. Достоверные различия наблюдались также только при сравнении ТПЭ с контрольной группой. Согласно проведенному ROC-анализу, площадь под кривой составила $AUC=0,7$ (95% CI 0,5-0,91), что указывает на «хорошее» качество данной модели. Оптимальный порог составил 48,9 при уровне чувствительности 43% и специфичности 90% ($p<0,001$).

Согласно полученным результатам было установлено, что наибольшей прогностической значимостью в отношении верификации степени тяжести ПЭ обладают классические CD16-негативные моноциты. Таким образом удалось установить, что относительное содержание CD16-негативных моноцитов в периферической крови беременных с ПЭ ниже пороговой отметки 49,8, но выше 19,8 свидетельствует о течение заболевания в умеренной форме. При относительном содержании CD16-негативных моноцитов в периферической крови ниже пороговой отметки 19,8 могут быть использованы для верификации тяжелой степени ПЭ.

В ряде работ проводилось фенотипирование моноцитов при ПЭ [71, 117, 134, 248, 249]. Так T.S. Kapellos et al. [154] показали, что количество промежуточных моноцитов увеличивается, а классических моноцитов

уменьшается при ПЭ по сравнению со здоровой беременностью [154]. Однако, в данной работе не был использован моноцитарный маркер HLA-DR и не было деления ПЭ на умеренную и тяжелую. В результате при ПЭ относительное содержание классических моноцитов было снижено на несколько процентов. В исследовании М.Х. Tang et al. [279], были предоставлены результаты по промежуточным и неклассическим моноцитам, которые показали, что содержание промежуточных моноцитов коррелирует с тяжестью ПЭ, при этом классические моноциты не были описаны [279]. Эти данные косвенно подтверждают наши результаты. Также в работе коллег из Великобритании Е. Al-Ofi et al. [71], было продемонстрировано повышенное количество неклассических моноцитов у женщин с ПЭ по сравнению с физиологически протекающей беременностью [71]. По-видимому, разноречивость полученных результатов может быть связана с использованием разных методов, а также этническими различиями беременных исследуемых групп. В проведенном нами исследовании было выявлено значительное снижение содержания классических CD16-негативных моноцитов при УПЭ – на 15,9%, и при ТПЭ – на 39,2%. При этом обе субпопуляции CD16-положительных (неклассических и промежуточных) моноцитов увеличивались, но не было четкой направленности к одной из них. Данный факт может быть обусловлен наличием реакции организма беременной на полуаллогенный плод, обусловленный врожденным иммунитетом. В процессе физиологической беременности наблюдается иммунологическая толерантность, выражающаяся в отсутствии у матери иммунной реакции на развивающийся плод и плаценту. В случае ПЭ снижение классических CD16-негативных моноцитов, показанное в данной работе, подтверждает теорию о причине ПЭ как недостаточной толерантности иммунной системы матери к плоду [8, 149, 167, 169, 291]. Генерализованное воспаление является хорошо известной особенностью ПЭ при котором наблюдаются

изменения не только количества моноцитов, но и фенотипа их субпопуляций [149, 150, 240, 287]. В связи с тем, что моноциты циркулируют в крови лишь в течение нескольких дней, изменение их количества и состава может отражать тяжесть клинического состояния больного. Обобщение вышеописанных данных позволяет сделать вывод о том, что наблюдаемые ПЭ-ассоциированные изменения в составе моноцитов крови в сторону снижения классических и преобладания неклассических и промежуточных субпопуляций свидетельствуют о прогрессировании воспалительного ответа в материнском организме и ухудшении состояния беременной [198, 248]. На сегодняшний день ни один из существующих тестов достоверно не оценивает риски возникновения ухудшения состояния при ПЭ. Учитывая, что фенотипирование моноцитов методом проточной цитометрии является простой процедурой, можно ожидать появления моноцитарных тестов для диагностики состояния беременной с ПЭ в качестве рутинной практики. Безусловно, это потребует проведения дополнительного проспективного исследования для более точной оценки прогностической ценности показателей моноцитарного профиля в крови беременной женщины с ПЭ и абсолютную стандартизацию всех манипуляций.

Наряду с фенотипическими особенностями моноцитов важным является определение их активации. Механизмы, участвующие в активации моноцитов во время физиологической беременности и при ПЭ остаются неизвестными. Самое очевидное предположение заключается в том, что ключевую роль в данной активации играет плацента [209, 210, 298, 301, 303]. Периферические моноциты циркулируют по плацентарному кровотоку и вступают в тесный контакт с полуаллогенным ворсинчатым СТБ [65, 88, 155, 161, 182], что предположительно может являться триггером активации моноцитов. Это представление подтверждается тем фактом, что моноциты активируются во время их прохождения через

плаценту [69, 75, 82, 88, 110, 113, 161, 166, 182]. Однако неясно, происходит ли эта активация моноцитов вследствие прямого контакта с клетками ворсинчатого дерева, поскольку некоторые растворимые плацентарные продукты, такие как цитокины, плацентарные микрочастицы, фетальная ДНК, высвобождаемые в материнский кровоток, также могут активировать моноциты. В ряде работ было показано, повышение выработки различных провоспалительных цитокинов, таких как: TNF-а, IL-1 β , IL-18, в плаценте у женщин с ПЭ [87, 108, 237, 240, 298], в то время как уровень противовоспалительного цитокина IL-10 в плаценте у женщин с ПЭ был снижен [209, 298, 306]. Повышенный уровень вышеуказанных цитокинов в плаценте может также отвечать за активацию моноцитов у пациентов с ПЭ [87, 237, 240, 306]. Поскольку моноциты сами по себе являются мощными продуцентами цитокинов, их дополнительная стимуляция плацентарными и другими факторами может запускать «порочный цитокиновый круг», что характеризуется стойкой гиперактивацией моноцитов и развитием СВО [105, 149, 206]. Также в литературе имеются немногочисленные данные [164, 189, 193] о том, что моноциты являются причиной разрушения клеток трофобласта, что может косвенно указывать на их путь активации через прямой контакт с плодовыми клетками [238]. Таким образом можно предположить, что моноциты могут проникать в плаценту и их активация происходит непосредственно внутри ворсин. В связи с чем, в данном исследовании было решено изучить содержание CD68+ клеток внутри ворсин плаценты в исследуемых группах. CD68 (кластер дифференцировки 68, макросиалин) является гликопротеином из семейства LAMP, который экспрессируется на моноцитах крови и тканевых макрофагах, и используется в качестве маркера данных клеток. Для изучения применялся метод иммуногистохимии. При подсчете клеток расчет проводили по 10 полям зрения с каждого среза. Рассчитывали содержание CD68+ клеток в

ворсинах плацент в % от общего количества клеток ворсин с использованием программы ImageJ (USA).

Был проведен сравнительный анализ между всеми группами. В основной группе было выявлено статистически значимое увеличение содержания CD68+ клеток внутри ворсин плаценты по сравнению с физиологической беременностью. Содержание CD68+ клеток внутри ворсин плаценты в группе с ПЭ составило 7,9% (10,3;6,3), в группе сравнения – 5,1% (2,5;5,3) ($p < 0,001$). При сравнительном анализе содержания CD68+ клеток внутри ворсин в группах УПЭ и ТПЭ относительно физиологической беременности также были получены статистические различия между группами. Содержание CD68+ клеток внутри ворсин плаценты в группе УПЭ составило 7,5% (5,6;8,3), ТПЭ – 9,1% (6,5;10,8), в группе сравнения – 5,1% (2,5;5,3) ($p < 0,001$). Полученные данные иммуногистохимии были подтверждены методом вестерн-блот. При сравнительном анализе основной группы с физиологической беременностью удалось установить статистически значимые различия в уровне экспрессии белка CD68. Относительный уровень экспрессии CD68 в группе с ПЭ составил $57,2 \pm 11,9$ отн.ед., в группе сравнения – $42,5 \pm 7,4$ отн.ед., ($p < 0,01$).

Таким образом, в проведенном исследовании было показано, что по мере прогрессирования степени тяжести преэклампсии происходит достоверное увеличение количества CD68+ клеток внутри ворсин плаценты, что предположительно может указывать на потенциальную роль плаценты в активации моноцитарно-макрофагального компонента крови в патогенезе данного осложнения.

Предполагается, что плацента является ключевым фактором, связанным с развитием ПЭ. Идентификация генов, по-разному экспрессируемых в плаценте при ПЭ и физиологической беременности, необходима для понимания молекулярных механизмов, вовлеченных в

этиологию данного осложнения. Известно, что нарушение формирования и функционирования плаценты связано с развитием различных акушерских осложнений [71, 278], причем такие патологические изменения характеризуются нарушением генной экспрессии, которые могут быть следствием aberrантного метилирования ДНК. Было проведено несколько исследований, в которых изучалась роль эпигенетических модификаций, в частности метилирования ДНК в плацентах беременных, осложненных ПЭ. Эти исследования показали, что ряд областей генов гипер- и/или гипометилированы в плацентах при ПЭ по сравнению с контрольными [22, 30, 39, 45, 72, 102, 108, 125, 144, 145, 176, 177, 257, 258, 286, 289, 293].

На сегодняшний день известно порядка 100 генов-кандидатов, ассоциированных с развитием ПЭ. К ним относятся гены врожденного иммунитета, метаболизма, главного комплекса гистосовместимости, липидного обмена, цитокинов и ростовых факторов, системы гемостаза, регуляции функции эндотелия, сосудистой системы и другие [104, 127, 170, 201, 263]. Учитывая многообразие патогенетических механизмов и клинических признаков характерных для ПЭ можно предположить, что список существующих генов-кандидатов является не полным. В то же время известные гены, ассоциированные с ПЭ изучены недостаточно [177, 257, 258, 286, 289]. В ранних исследованиях оценивались значительные массивы сайтов метилирования ДНК всего генома с использованием ДНК чипов, таких как Infinium Human Methylation 450 [112, 115, 116, 256]. В исследовании R. Yuen et al. [115] было показано, что в плаценте с ПЭ присутствуют значительные изменения в статусе метилирования генов по сравнению с плацентами при физиологической беременности. L. Anton et al. [112] также продемонстрировали, что плаценты женщин с ранней ПЭ имеют повышенное количество дифференциально метилированных генов по сравнению с неосложненной беременностью. При этом разные авторы выделяли различные гены, которые в дальнейшем предлагались как

прогностические и диагностические маркеры. Так R. Yuen et al. [115], выделили: CAPG, GLI2, KRT13 и TIMP3; L. Anton et al. [112] – COL5A1, NCAM1 и TNF; R.Z. Jia et al. [256] – TAPN2, EPHX2, ADORA2B, SOX7, TXTL1 и TDX1; K.R. Yeung et al. [116] – WNT2, SPESP1, NOX5, ALTAM. Различные вариации полученных генов могут говорить, с одной стороны о несовершенстве методов оценки метилирования, а с другой стороны о высокой гетерогенности плацент при ПЭ, которая может зависеть от популяционного состава и от географии мест набора материала. В целом можно отметить, что обнаруженные гены были связаны с системным воспалительным ответом. В наше исследование также были отобраны гены врожденного иммунитета, ассоциированные с воспалительным ответом, способные играть роль в развитии ПЭ. Был изучен профиль метилирования следующих генов: *HLAG*, *GNA12*, *VEGF*, *TIMP2*, *MMP2*, *DAPK3*, *LEP*, *SOCS2*, *MEST*, *DKK3*, *TLR2*, *BMP6*, *RASSF1*, *CEBPA*, *CDO1*, *DFNA5*, *CTCF*, *PITX2*, *PTEN*, *SEPT9*, *CDH1*, ICR *IGF2/H19*.

На первом этапе изучение уровня метилирования генов проводилось в плаценте, при котором удалось выявить статистически значимые различия в уровне метилирования гена *TLR2* и ICR *IGF2/H19*. При изучении кривых плавления было выявлено повышение уровня метилирования гена *TLR2* в группах УПЭ и ТПЭ относительно группы сравнения, однако статистически значимые различия наблюдались только при сравнении ТПЭ с физиологической беременностью ($p=0,003$). Уровень метилирования при УПЭ составил 0,18 (0,16;0,19), при ТПЭ – 0,23 (0,21;0,27) и в группе сравнения – 0,17 (0,15;0,22). При изучении ICR *IGF2/H19* было отмечено снижение ее уровня метилирования как при УПЭ, так и при ТПЭ ($p<0,001$). Уровень метилирования ICR *IGF2/H19* при УПЭ составил 0,18 (0,16;0,25), при ТПЭ – 0,16 (0,14;0,18) и в группе сравнения – 0,36 (0,31;0,38). Далее уровни метилирования гена *TLR2* и ICR *IGF2/H19* были изучены в плазме крови с целью определения их потенциальной прогностической значимости.

В плазме пациентов как при УПЭ, так и при ТПЭ было выявлено снижение уровня метилирования гена *TLR2*, однако достоверные различия наблюдались только при сравнении ТПЭ с физиологической беременностью ($p=0,02$). При изучении ICR *IGF2/H19* было выявлено статистически значимое снижение ее уровня метилирования как при УПЭ ($p=0,04$), так и при ТПЭ ($p=0,04$) относительно группы сравнения.

Гены, о которых известно, что они проявляют явление импринтинга, играют важную роль во время развития плаценты и связанных с ней патологий. Геномный импринтинг – это эпигенетический механизм, при котором экспрессируется только один из двух родительских аллелей. ICR *IGF2/H19* регулирует экспрессию импринтированных генов *IGF2* и *H19*. Существуют публикации, показывающие снижение метилирования ICR *IGF2/H19* при ЗРП [249, 255, 284], однако данные о снижении метилирования данной области при ПЭ отсутствуют. При этом показано, что при ПЭ в плаценте может наблюдаться потеря импринтинга с увеличением экспрессии гена *H19* [284], что может быть связано с деметилированием ICR *IGF2/H19*. Известно, что мРНК *H19* в клетках выполняет противовоспалительную и противоапоптотическую функцию [101, 151, 281]. Это позволяет предположить, что снижение метилирования ICR *IGF2/H19* происходит, как ответная реакция на повышенную активность иммунной системы при ПЭ для адаптации клеток плаценты. Ранее в работе М.И. Грачевой и соавт. [11] было показано, что при ПЭ наблюдается повышенная активность иммунной системы, приводящая к апоптозу в плаценте и увеличения содержания фетальной ДНК в крови матери [11, 101, 126, 254]. Также в работе L. Yu et al. [284] было показано, что потеря импринтинга гена *H19* в тканях плаценты у пациентов с ПЭ может быть связана с развитием тяжелой гипертензии. Аналогичные данные были получены в работе D. Zhao et al. [151]. Авторы утверждают, что потеря импринтинга *H19* наблюдалась в плацентах женщин с ПЭ. Полученные

результаты могут быть связаны с материнским артериальным давлением, что подразумевает участие гена *H19* в патогенезе ПЭ и его потенциальную связь с тяжестью заболевания [151, 249, 255, 284].

Системные воспалительные заболевания, сопровождающиеся обширным повреждением тканей, характеризуются значительными изменениями в иммунной системе. Активация материнского врожденного иммунитета может быть вызвана различными чужеродными микроорганизмами или эндогенными лигандами, которые обнаруживаются специфическими рецепторами. Предполагается, что TLR играют важную роль в процессах распознавания патогенов и других патофизиологических механизмах при ПЭ [174, 283, 299]. В проведенном нами исследовании были получены результаты, указывающие на повышение метилирования гена *TLR2* при ТПЭ, что может свидетельствовать о его более низкой экспрессии в плаценте. Известно, что *TLR2* экспрессируется на поверхности определенных клеток и распознает различные бактериальные и вирусные патогены, являясь важным звеном иммунной защиты. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что нарушение экспрессии данного гена может приводить к неправильному распознаванию инфекционных патогенов и увеличению их количества в плаценте при ПЭ. Вышеописанные изменения могут играть важную роль в реализации патологического иммунного ответа, что также может являться пусковым фактором для развития ПЭ. Как уже описывалось выше, некоторыми авторами была отмечена роль инфекционных агентов в патогенезе ПЭ [13, 17, 23, 31, 43, 44, 84, 94, 114, 153, 159, 179]. В данном исследовании, инфекционно-воспалительные заболевания были выявлены среди заболеваний желудочно-кишечного тракта и органов мочеполовой системы у женщин в группе с ПЭ. Полученные результаты могут являться предрасполагающим фоном для активации иммунокомпетентных клеток, что также согласуется с данными литературы о роли врожденной иммунной

системы матери в развитии тяжелых гипертензивных расстройств во время беременности [111, 114, 159, 270].

Несмотря на то, что были достигнуты большие успехи в понимании роли генетического вклада в развитие ПЭ, исследования эпигенетических модификаций генов в плаценте и их связи с дисфункцией плаценты при ПЭ остаются далекими от завершения. Общеизвестно, что изменения в метилировании генов приводят к изменениям в экспрессии генов и, следовательно, к функциональным изменениям внутри плаценты, однако связь между измененным ген-специфическим метилированием ДНК и ПЭ-ассоциированной дисфункцией плаценты еще предстоит полностью выяснить. Полученные нами результаты позволяют предположить, что эпигенетические модификации генов в плаценте, могут происходить на ранних сроках беременности и способствовать дисфункции плаценты, которая в конечном итоге приводит к развитию ПЭ.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования были определены факторы риска развития преэклампсии и разработана модель ее прогноза, что позволит своевременно выявлять группу риска. При изучении моноцитарно-макрофагального компонента были получены диагностически значимые результаты, указывающие на изменение субпопуляционного состава моноцитов при преэклампсии, что может быть использовано для верификации ее тяжести. Кроме того, выявленная корреляция между увеличением содержания CD68+ клеток в ворсинах плаценты и тяжестью преэклампсии может указывать на роль плаценты в активации моноцитарно-макрофагального компонента крови в ее патогенезе. Установлены изменения в уровне метилирования генов врожденного иммунитета в плаценте и плазме крови при преэклампсии, что свидетельствует о целесообразности и перспективности исследования гена *TLR2* и *ICR IGF2/H19* в качестве возможных предикторов преэклампсии. Полученные результаты чрезвычайно важны для практического применения в клинической практике для снижения акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития преэклампсии являются: возраст старше 36 лет, отягощенный анамнез, по преэклампсии и сердечно-сосудистым заболеваниям, нарушение жирового обмена, эктопия шейки матки, носительство стрептококка группы В, наследственные тромбофилии.

2. В I триместре беременности преэклампсия ассоциируется с ранним токсикозом – 52,8%, угрозой прерывания – 26,8%, ОРВИ – 13,9%; во II – с угрозой прерывания с формированием истмико-цервикальной недостаточности – 18,5%, задержкой роста плода – 4,6%, гестационным диабетом – 5,5%, анемией – 8,3% и ОРВИ – 13,9%; в III – с угрожающими преждевременными родами – 10,2%, задержкой роста плода – 12,9% и анемией – 20,4%, ($p < 0,05$).

3. Преэклампсия характеризуется высокой частотой осложнений в раннем неонатальном периоде в виде: асфиксии – 12,0%, респираторного дистресс-синдрома – 9,2%, врожденной пневмонии – 19,4%, внутрижелудочковых кровоизлияний I степени – 4,6%, ДВС-синдрома – 3,7%, анемии новорожденных – 12,0% и дискинезии желудочно-кишечного тракта новорожденных – 5,6% ($p < 0,05$).

4. Выявлено значительное снижение содержания классических CD16-негативных моноцитов при умеренной преэклампсии – на 15,9%, а при тяжелой – на 39,2% ($p < 0,05$), при этом содержание неклассических и промежуточных моноцитов было повышено только при тяжелой преэклампсии на 13,4% и 17,7% ($p < 0,05$).

5. Разработанная модель, включающая определение относительного содержания CD16-негативных моноцитов в периферической крови обладает высокой диагностической ценностью для верификации степени тяжести преэклампсии с чувствительностью 83% и специфичностью 100%.

6. Установлено, что содержание CD68+ клеток в ворсинах плаценты статистически значимо увеличивалось по мере прогрессирования тяжести

преэклампсии и составило при умеренной преэклампсии – 7,5% (5,6;8,3), при тяжелой – 9,1% (6,5;10,8) и 5,1% (2,5;5,3) в группе сравнения ($p < 0,001$).

7. При преэклампсии выявлено aberrантное метилирование гена *TLR2* и области контролирующей импринтинг ICR *IGF2/H19* в плаценте и плазме крови. Установленная корреляционная связь между уровнем метилирования гена *TLR2* и импринтинг контролирующей области ICR *IGF2/H19* в плаценте и плазме крови указывает на их прогностический потенциал.

8. Алгоритм прогнозирования и диагностики преэклампсии, включающий выявление группы риска, определение относительного содержания CD16-негативных моноцитов, уровня метилирования гена *TLR2* и импринтинг контролирующей области ICR *IGF2/H19* в плазме крови, позволит снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы.

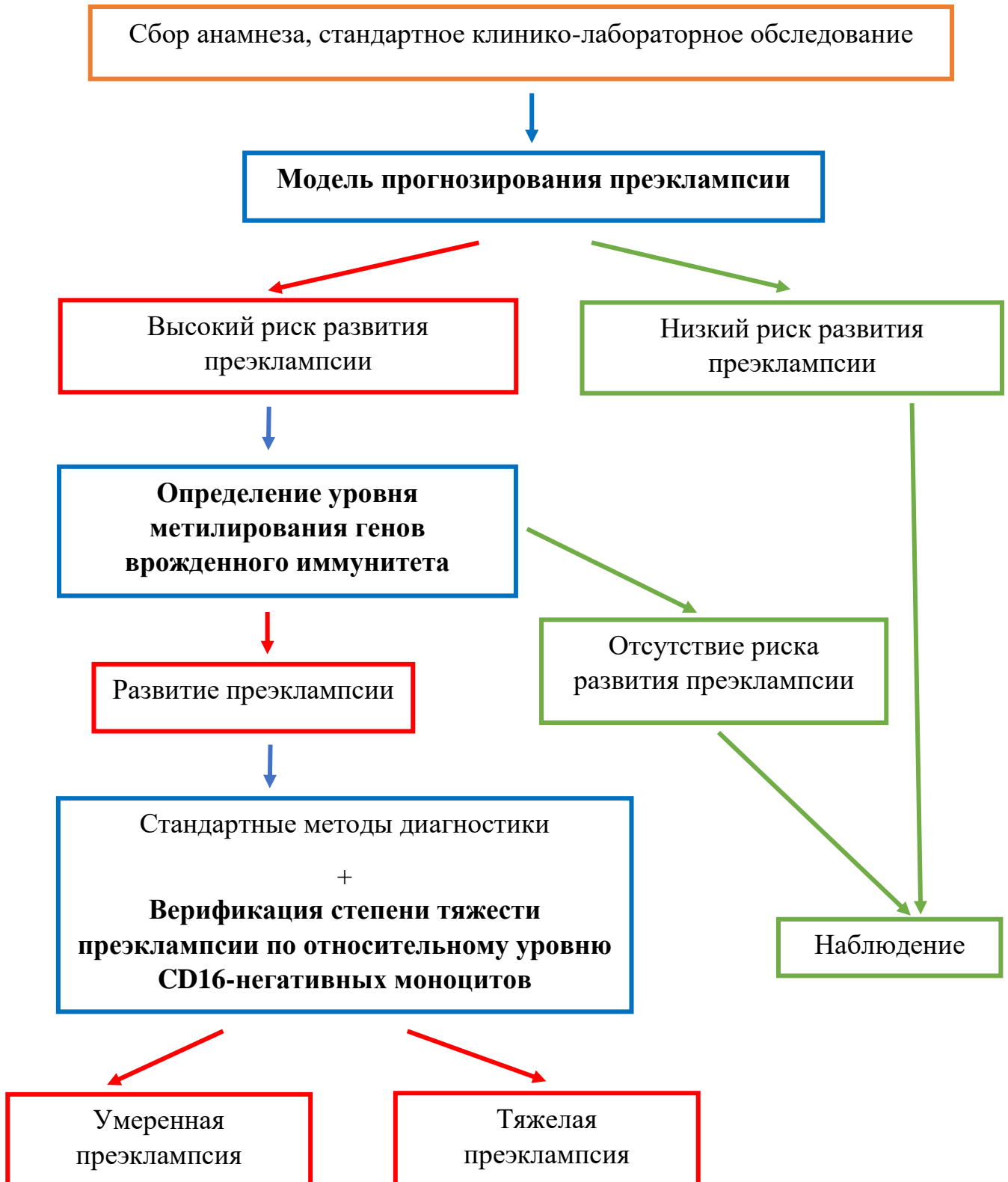
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления группы риска по развитию преэклампсии предложено использовать разработанную модель прогноза, позволяющую определить вероятность развития преэклампсии с высокой чувствительностью 70,3% и специфичностью 95,6%.

2. Беременным с преэклампсией рекомендуется определение относительного содержания CD16-негативных моноцитов в периферической крови для верификации степени ее тяжести, что способствует улучшению диагностики и определяет выбор тактики ведения пациенток с данной патологией.

3. Целесообразно определение уровня метилирования гена *TLR2* и импринтинг контролирующей области ICR *IGF2/H19* в плазме крови у женщин группы риска для предикции развития преэклампсии.

4. Рекомендовано ведение беременных группы риска по развитию преэклампсии согласно разработанному алгоритму.

Алгоритм прогнозирования и диагностики преэклампсии

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ** – артериальная гипертензия
- АД** – артериальное давление
- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
- АПФ** – ангиотензин-превращающий фермент
- АСТ** – аспартатаминотрансфераза
- АТ I и II** – ангиотензин I и II
- АФК** – активные формы кислорода
- АФП** – альфа-фетопроtein
- АФС** – антифосфолипидный синдром
- ВВЦТ** – вневорсинчатый цитотрофобласт
- ВЖК** – внутри желудочковое кровоизлияние
- ВЗОМ** – воспалительные заболевания органов малого таза
- ВОЗ** – всемирная организация здравоохранения
- ВПГ** – вирус простого герпеса
- ВПЧ** – вирус папилломы человека
- ГСД** – гестационный сахарный диабет
- ДАД** – диастолическое артериальное давление
- ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗРП** – задержка роста плода
- ИМТ** – индекс массы тела
- ИТФ** – интерстициальный трофобласт
- ИЦН** – истмико-цервикальная недостаточность
- ЛГ** – лютеинизирующий гормон
- ЛДГ** – лактатдегидрогеназа
- мРНК** – микро рибонуклеиновая кислота
- МКБ** – международная классификация болезней
- МПК** – маточно-плацентарное кровообращение

- НГЭ** – наружный генитальный эндометриоз
- ОНМК** – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОРВИ** – острая респираторно-вирусная инфекция
- ПГ** – прогестерон
- ПЭ** – преэклампсия
- ПОНРП** – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- РДС** – респираторный дистресс-синдром
- САД** – систолическое артериальное давление
- СВО** – системный воспалительный ответ
- СД** – сахарный диабет
- СКВ** – системная красная волчанка
- СПКЯ** – синдром поликистозных яичников
- СТБ** – синцитиотрофобласт
- УЗИ** – ультразвуковое исследование
- ФПК** – фето-плацентарное кровообращение
- ХАГ** – хроническая артериальная гипертензия
- ХГЧ** – хорионический гонадотропин человека
- ЦТБ** – цитотрофобласт
- ЭВТ** – эндovasкулярный трофобласт
- AUC** – площадь под кривой
- ACOG** – Американский колледж акушерства и гинекологии
- CD** – кластер дифференцировки
- CRH** – кортикотропин-рилизинг гормон
- CUTT OF** – порог отсечки
- EDHF** – эндотелиновый фактор деполяризации
- EGF** – эпидермальный фактор роста
- HLA** – антигены основного комплекса гистосовместимости человека
- IL** – интерлейкин

- ICAM** – молекула внутриклеточной адгезии
- IGF** – инсулиноподобный фактор роста
- ICR**– импринтинг контролирующая область
- IgSF** – мембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов
- KDR**– рецептор фактора роста сосудистого эндотелия, тип 2
- LEP** – лептин
- NKB** – нейрокинин В
- NO** – оксид азота
- PAPP-A** – ассоциированный с беременностью протеин А плазмы
- PGI2** – простаглицлин
- PGH2** – простагландин H2
- PLGF** – плацентарный фактор роста
- PP13** – плацентарный белок 13
- PTX3** – пентраксин 3
- RCOG** – Королевский колледж акушерства и гинекологии
- sEng** – растворимый эндоглин
- sFlt** – растворимая fms-связанная тирозинкиназа
- TGF** – трансформирующий фактор роста
- TLR**– толл лайк рецептор
- TNF**– опухоль-некротизирующий фактор
- TxA2** – тромбоксан A2
- NK** – маточные натуральные киллеры
- VEGF** – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Н.К. Нейроиммунные аспекты преэклампсии / Н.К. Абдуллаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 18-21.
2. Айламазян, Э. К. Акушерство: национальное руководство / Э.К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 764 с.
3. Анализ причин материнской смертности: Руководство для врачей / Под ред. А.П. Милованова. – М.: МДВ, 2008. – 28 с.
4. Апоптоз и экспрессия генов ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии / Г.Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 11-15.
5. Буштырева, И.О. Прогностические критерии преэклампсии / И.О. Буштырева, М.П. Курочка, О.В. Гайда // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 2. – С. 59-63.
6. Возможности прогнозирования преэклампсии в первой половине беременности / О. Ю. Иванова [и др.] // Гинекология. Эндокринология. – 2017. – № 7 (136). – С. 33-37.
7. Генетические факторы развития преэклампсии / И.Н. Фетисова [и др.] // Вопросы общей патологии. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 13-16.
8. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: Клинические рекомендации (протокол лечения). – М., 2016. – 72 с.
9. Головченко, О.В. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии / О.В. Головченко // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 5, №4. – С. 139-149.
10. Гомазков, О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево» / О.А. Гомазков // Природа. – 2000. – № 5. – С. 38–46.

11. Грачева, М.И. Роль внеклеточной фетальной ДНК в ранней диагностике осложнений беременности / М.И. Грачева, Н.Е. Кан, А.М. Красный // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 10. – С. 5-10.
12. Добродомова, И.С. Изучение ассоциаций молекулярно-генетических маркеров ренин-ангиотензиновой системы с формированием преэклампсии: автореф. дис. канд. мед. наук / И.С. Добродомова. – Белгород, 2012. – 20 с.
13. Долгушина, Н.В. Вирусные инфекции у беременных / Н.В. Долгушина, А.Д. Макацария. – М.: Триада-Х, 2004. – 144 с.
14. Долгушина, Н.В. Иммунологические аспекты развития плацентарной недостаточности и невынашивания беременности у пациенток с хроническими вирусными инфекциями / Н.В. Долгушина // *Акушерство и гинекология*. – 2008. – № 4. – С. 16-19.
15. Елыкова, А.В. Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с морфологическими характеристиками плаценты у беременных с преэклампсией / А.В. Елыкова, В.С. Орлова // *Вестник РГМУ*. – 2013. – Спец. вып. №2. – С. 127-128.
16. *Здравоохранение в России: Стат. сб. Росстат.* / Г.К. Оксенойт [и др.]. — М., 2017. – 170 с.
17. Изменения локального и системного иммунитета при оппортунистических инфекциях влагалища у беременных / В.Л. Тютюнник [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 8. – С. 25-29.
18. Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе? / Г.М. Савельева [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2013. – № 2. – С. 73-76.
19. Клинико-anamнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 4. – С. 25-31.

20. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных / Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 39-44.
21. Клиническое значение изменений трансмиграционной активности лейкоцитов в диагностике тяжелой преэклампсии / И.А. Панова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 8. – С. 77-84.
22. Комплексный подход к прогнозированию преэклампсии с учетом молекулярно-генетических и клинических факторов / Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4. – С. 35-41.
23. Кулаков, В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция / В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник. – М., 2004. – 494 с.
24. Лейкоциты плацентарной крови функционально и фенотипически отличаются от периферических лейкоцитов во время родов человека / Р. Вега-Санчес [и др.] // Репродуктивная иммунология. – 2010. – Т. 84 (1). – С. 100-110.
25. Макацария, А.Д. Тяжелые формы преэклампсии как проявление тромботической микроангиопатии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина С.В. // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 21-26.
26. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных / В.Г. Левченко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 3. – С. 21-35.
27. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей / В.Н. Серов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
28. Нециевская, М.А. Клинико-иммунологические критерии прогнозирования гестоза : автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2000. – 24 с.
29. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности / А.М. Красный [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – С. 90-95.

30. Павлова, К.К. Молекулярно-генетический анализ маркера M235T гена ангиотензиногена в популяциях различного этнического происхождения при гестозе / К.К. Павлова, Е.А. Трифонова, А.А. Едачева // Сиб. мед. журнал. – 2011. – Т. 26, № 3 (Вып. 1). – С 74-78.
31. Патогенетические аспекты гестоза у беременных с воспалительной патологией гениталий / Т.Ю. Пестрикова [и др.] // Проблемы беременности. – 2001. – №3. – С. 57-58.
32. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии / И.С. Липатов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 64-71.
33. Патоморфологические особенности повреждений мозга при тяжелой преэклампсии и эклампсии / И.С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – №3. – С. 44-48.
34. Перипартальная кардиомиопатия и «клинические маски» тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и тактики ведения / И.В. Игнатко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – №11. – С. 114-122.
35. Пикаускайте, Д.О. Преэклампсия: этиология, патогенез, клиника, генетика // Медицинская генетика. – 2006. - Т. 5, № 7 (49). – С. 9-20.
36. Преэклампсия / Под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.
37. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности / М.П. Шувалова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С. 81-87.
38. Преэклампсия. Выбор акушерской тактики ведения / Ю.Э. Доброхотова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV. – Вып. 2. – С. 16-23.

39. Прогнозирование развития преэклампсии на основе клинико-генетических предикторов / С.Г. Цахилова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – С. 63-68.
40. Растворимая форма молекулы межклеточной адгезии-1 и эндотелин- неспецифические маркеры эндотелиальной дисфункции при гестозе / М.В. Макулова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 27-32.
41. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности в Российской Федерации в 2014 году: методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.10.2015 № 15-4/10/2-5993 / О.С. Филиппов [и др.]. – М., 2015. – 50 с.
42. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии [Электронный ресурс]. - ВОЗ, 2014. // URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/> (дата обращения: 23.05.2016).
43. Репина, М.А. Эклампсия. Ошибки акушерской тактики / М.А. Репина. – М.: Специальное издательство медицинских книг, 2014. – 245 с.
44. Роль инфекционно-воспалительного фактора в нарушении иммунологической толерантности при преэклампсии / Н.В. Низяева [и др.] // Успехи современной биологии. – 2016. –Т. 136, № 6. – С. 580-585.
45. Роль полиморфизмов генов eNOS, ACE и MTHFR в развитии гестоза в якутской популяции / К.К. Павлова [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2010. - № 3 (31). - С. 28-31.
46. Роль регуляторных участков гена SYDE1 в формировании наследственной предрасположенности к преэклампсии / В.Н. Сереброва [и др.] // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18 (1). – С. 35-38.
47. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением / Н.Б. Чабанова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 10. – С. 12-18.

48. Роль системных нарушений в формировании гестационных осложнений и их генетическая составляющая / О.Н. Садекова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 4-2. – С.21-28.
49. Рябова, Е.С. Особенности течения беременности у первородящих с преэклампсией / Е.С. Рябова, Л.М. Бадалова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2017. – № 1. – С. 80-85.
50. Серов, В.Н. Преэклампсия / В.Н. Серов, В.В. Ветров, В.А. Воинов. – СПб.: Алина, 2011. – 312 с.
51. Серов, В.Н. Прогностическое значение отношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста у беременных с преэклампсией. / В.Н. Серов, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 6. – С.5-10.
52. Сидорова, И.С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 1. – С. 72-78.
53. Сидорова, И.С. Перспективы лечения преэклампсии / И.С. Сидорова, Н. А. Никитина // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 6. – С. 5-10.
54. Сидорова, И.С. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, А.Л. Унанян // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 1. – С. 107-112.
55. Сидорова, И.С. Преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс? / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // *Status Praesens. Акушерство, гинекология, бесплодный брак*. – 2013. – № 2 (13). – С. 17-24.
56. Синцитиотрофобласт ворсин плаценты в норме и при преэклампсии / А.И. Щеголев А.И. [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 6. – С. 21-28.

57. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза / Г.М. Савельева [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2001. – № 3 (5). – С. 66-72.
58. Соколов, Д.И. Роль различных субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов при беременности / Д.И. Соколов, О.И. Степанова, С.А. Сельков // Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18 (6). – С. 521-536.
59. Сухих, Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 128-136.
60. Течение и исходы беременности, осложненной преэклампсией, в зависимости от типа центральной материнской гемодинамики / Д.Л. Гурьев [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 7-2. – С. 14-19.
61. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В.О. Бицадзе [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 5. – С. 22-29.
62. Тяжелая преэклампсия и эклампсия – критические состояния для матери и плода / И.С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 12. – С. 34-40.
63. Ходжаева, З.С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика / З.С. Ходжаева, А.М. Холин, Е.М. Вихляева // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 10. – С. 4-11.
64. A microfluidics assay to study invasion of human placental trophoblast cells [Electronic resource] / Y. Abbas [et al.] // J.R. Soc. Interface. – 2017. – Vol. 14 (130). // URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454302>.
65. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia / M. Silasi [et al.] // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. – 2010. – Vol. 37 (2). – P. 239-253.

66. Accelerated placental aging in early onset preeclampsia pregnancies identified by DNA methylation / B.T. Mayne [et al.] // *Epigenomics*. – 2017. – Vol. 9 (3). – P. 279-289.
67. ACOG Practice Bulletin № 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 133 (1). – P. e1-e25.
68. Advances in the pathophysiology of preeclampsia and related podocyte injury / T.L. Weissgerber [et al.] // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 86 (2). – P. 445.
69. Aggregated transthyretin is specifically packaged into placental nano-vesicles in preeclampsia/ M. Tong [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 6694.
70. Ahmad, I.M. Oxidative stress in early pregnancy and the risk of preeclampsia / I.M. Ahmad, M.C. Zimmerman, T.A. Moore // *Pregnancy Hypertens.* – 2019. – Vol. 18. – P. 99-102.
71. Al-ofi, E. Monocyte subpopulations from pre-eclamptic patients are abnormally skewed and exhibit exaggerated responses to Toll-like receptorligands [Electronic resource] / E. Al-ofi, S.B. Coffelt, D.O. Anumba // *PLoS One*. 2012. – Vol. 7 (7). // URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0042217>.
72. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 122. – P. 1122–1131.
73. Angiogenic Markers and Cardiovascular Indices in the Prediction of Hypertensive Disorders of Pregnancy / S. Verlohren [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69 (6). – P. 1192-1197.
74. Asiltas, B. Prediction of first-trimester preeclampsia: Relevance of the oxidative stress marker MDA in a combination model with PP-13, PAPP-A

and beta-HCG / B. Asiltas, E. Surmen-Gur, G. Uncu // *Pathophysiology*. – 2018. – Vol. 25 (2). – P. 131-135.

75. Aspirin and P2Y₁₂ Inhibitors in Platelet-Mediated Activation of Neutrophils and Monocytes / W.C. Schrottmaier [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2015. – Vol. 114. – P. 478–489.

76. Assessment of maternal cerebral blood flow in patients with preeclampsia / V. Mandić [et al.] // *Med. Pregl.* – 2005. – Vol. 58 (1-2). – P. 68-71.

77. Assessment of Relationship of Serum Neurokinin-B Level in the Pathophysiology of Pre-eclampsia: A Case-Control Study / H. Salman [et al.] // *Adv. Ther.* – 2018. – Vol. 35 (7). – P. 1114-1121.

78. Assessment of β -human-derived chorionic gonadotrophic hormone (β HCG) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) levels as predictive factors of preeclampsia in the first trimester among Iranian women: a cohort study. / M. Honarjoo [et al.]. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 464.

79. Association of increased serum heat shock protein 70 and C-reactive protein concentrations and decreased serum alpha(2)-HS glycoprotein concentration with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count / A. Molvarec [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol. 73 (2). – P. 172-179.

80. Associations between Fetal Imprinted Genes and Maternal Blood Pressure in Pregnancy / C.J. Petry [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 68 (6). – P. 1459-1466.

81. Beckers, K.F. Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia / K.F. Beckers, J.L. Sones // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2020. – Vol. 318 (1). – P. H1-H10.

82. Belkaid, Y. Role of the microbiota in immunity and inflammation / Y. Belkaid, T.W. Hand // *Cell*. – 2014. – Vol. 157. – P. 121-141.

83. Bell, M.J. A systematic review of endoglin gene expression in preeclampsia / M.J. Bell, Y.P. Conley // *Biol. Res. Nurs.* – 2013. – Vol. 15 (2). – P. 129-136.
84. Bellos, I. Infection increases the risk of developing preeclampsia: A meta-analysis of observational studies / I. Bellos, G. Daskalakis, V. Pergialiotis // *Int. J. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 72 (2).
85. Beta 2-glycoprotein I is a good indicator of certain adverse pregnancy conditions / Z. Ulcová-Gallová [et al.] // *Int. J. Fertil. Womens Med.* – 2001. – Vol. 46 (6). – P. 304-308.
86. Bhattacharya, S. The incidence of severe complications of preeclampsia / S. Bhattacharya, D.M. Campbell // *Hypertens Pregnancy.* – 2005. – Vol. 24 (2). – P. 181-190.
87. Boeldt, D.S. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia / D.S. Boeldt, I.M. Bird // *J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 232 (1). – P. R27-R44.
88. Borzychowski, A.M. Inflammation and pre-eclampsia / A.M. Borzychowski, I.L. Sargent, C.W. Redman // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2006. – Vol. 11 (5). – P. 309-316.
89. Brennan, L.J. Vascular dysfunction in preeclampsia / L.J. Brennan, J.S. Morton, S.T. Davidge // *Microcirculation.* – 2014. – Vol. 21 (1). – P. 4-14.
90. Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? / F.S. Baptista [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 11. – P. 81-86.
91. Cao, G. MicroRNA regulation of transthyretin in trophoblast bio function and preeclampsia / G. Cao, R. Cui, C. Liu // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2019. – Vol. 676. – P. 108-129.
92. Characteristics and outcome of severe preeclampsia / eclampsia concurrent with or complicated by acute pancreatitis: a report of five cases and

literature review / C. Sang [et al.] // *Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32 (4). – P. 633-640.

93. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. / R.N. Taylor [et al.]. – Amsterdam: Academic Press, 2014. – 484 p.

94. Chlamydia trachomatis infection modulates trophoblast cytokine/chemokine production / E. de la Torre [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182, № 6. – P. 3735-3745.

95. Choudhury, M. Epigenetics and microRNAs in preeclampsia / M. Choudhury, J. E. Friedman // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2012. – Vol. 34, № 5. – P. 334-341.

96. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance / C.J. Kim [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213 (Suppl. 4). – P. 53-69.

97. CircRNA-0004904, CircRNA-0001855, and PAPP-A: Potential Novel Biomarkers for the Prediction of Preeclampsia / M. Jiang [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2018. – Vol. 46 (6). – P. 2576-2586.

98. Clinical Course, Associated Factors, and Blood Pressure Profile of Delayed-Onset Postpartum Preeclampsia / E.K. Redman [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 134 (5). – P. 995-1001.

99. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies / E. Bartsch [et al.] // *Br. Med. J.* – 2016. – Vol. 353. – P. i1753.

100. Competing endogenous RNA expression profiling in pre-eclampsia identifies hsa_circ_0036877 as a potential novel blood biomarker for early pre-eclampsia / X. Hu [et al.] // *Clin. Epigenetics.* – 2018. – Vol. 10. – P. 48.

101. Comprehensive analysis of DNA methylation and gene expression of placental tissue in preeclampsia patients / J. Xuan [et al.] // *Hypertens. Pregnancy.* – 2016. – Vol. 35 (1). – P. 129-38.

102. Comprehensive analysis of preeclampsia-associated DNA methylation in the placenta [Electronic resource] / T. Chu [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (9). // URL: https://pdfs.semanticscholar.org/fc96/6e95d616ebb6c250347879ef1f0f50fba070.pdf?_ga=2.30863478.859260700.1595437592-1560952140.1595437592.

103. Conde-Agudelo, A. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo, J. Villar, M. Lindheimer // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 198 (1). – P. 7-22.

104. Consensus strategy in genes prioritization and combined bioinformatics analysis for preeclampsia pathogenesis / E. Tejera [et al.] // BMC Med. Genomic. – 2017. – Vol. 10 (1). – P. 50.

105. Cornelius, D.C. Preeclampsia: From inflammation to immunoregulation [Electronic resource] / D.C. Cornelius // Clin. Med. Insights Blood Disord. – 2018. – Vol. 11. // URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Preeclampsia%3A-From-Inflammation-to-Immunoregulation-Cornelius/72d3712f90bd5bcfadbf1ef557cd7fa1ef3408611>.

106. Cross-Talk between Oxidative Stress and Inflammation in Preeclampsia [Electronic resource] / M.B. Tenório [et al.] // Oxid. Med. Cell Longev. – 2019. // URL: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/8238727>.

107. Cumulative exposure to paternal seminal fluid prior to conception and subsequent risk of preeclampsia / A.F. Saftlas [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2014. – Vol. 101-102. – P. 104-110.

108. Davis, F.M. Epigenetic Mechanisms in Monocytes/Macrophages Regulate Inflammation in Cardio metabolic and Vascular Disease / F.M. Davis, K.A. Gallagher // ArteriosclerThromb. Vasc. Biol. – 2019. – Vol. 39 (4). – P. 623-634.

109. Decidual cell regulation of trophoblast is altered in pregnancies at risk of pre-eclampsia / L.B. James-Allan [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 60 (3). – P. 239-246.
110. Dekker, G.A. Immunology preeclampsia / G.A. Dekker, B.M. Sibai // *Semin Perinatol.* – 1999. – Vol. 23 (1). – P. 24-33.
111. Deregulated inflammasome signaling in disease / M. Lamkanfi [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2011. – Vol. 243 (1). – P. 163-173.
112. Differential methylation of genes associated with cell adhesion in preeclamptic placentas / L. Anton [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (6). – P. e100148.
113. Disruption in the Regulation of Immune Responses in the Placental Subtype of Preeclampsia / J. Geldenhuys [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1659.
114. Dragosloveanu, C. High-risk human papillomavirus and risk of preeclampsia: a possible connection? / C. Dragosloveanu, S. Vladareanu, R. Vlădăreanu // *Romanian Society of Ultrasonography In Obstetrics and Gynecology.* – 2014. – Vol. 10, № 3. – P. 93-97.
115. DNA methylation profiling of human placentas reveals promoter hypomethylation of multiple genes in early-onset preeclampsia / R. Yuen [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2010. – Vol. 18. – P. 1006–1012.
116. DNA methylation profiles in preeclampsia and healthy control placentas / K.R. Yeung [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Tirc. Physiol.* – 2016. – Vol. 310 (10). – P. 1295-1303.
117. Dual role of YM1+ M2 macrophages in allergic lung inflammation / C. Draijer [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 5105.
118. Dymara-Konopka, W. Preeclampsia - Current Management and Future Approach / W. Dymara-Konopka, M. Laskowska, J. Oleszczuk // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2018. – Vol. 19 (10). – P. 786-796.

119. Early onset preeclampsia in a model for human placental trophoblast / M.A. Sheridan [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2019. – Vol. 116 (10). – P. 4336-4345.

120. Early onset pre-eclampsia is associated with altered DNA methylation of cortisol-signalling and steroidogenic genes in the placenta [Electronic resource] / K. Hogg [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (5). // URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23667551/>

121. Effect of Placenta Previa on Preeclampsia [Electronic resource] / H. Ying [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (1). // URL: https://pdfs.semanticscholar.org/7adf/1f75f767248772a426e611ba832e3c60a590.pdf?_ga=2.65598951.859260700.1595437592-1560952140.1595437592.

122. Effects of calcium, magnesium, low-dose aspirin and low-molecular-weight heparin on the release of PP13 from placental explants / Y.I. Grimpel [et al.] // Placenta. – 2011. – Vol. 32 (Suppl). – P. 55-64.

123. Endocrine disruptors, environmental oxygen, epigenetics and pregnancy / J.C. Robins [et al.] // Front. Biosci. – 2011. – Vol. 3. – P. 690-700.

124. Epigenetic and non-epigenetic regulation of syncytin-1 expression in human placenta and cancer tissues / Q. Huang [et al.] // Cell Signal. – 2014. – Vol. 26 (3). – P. 648-656.

125. Epigenetic modifications at DMRs of placental genes are subjected to variations in normal gestation, pathological conditions and folate supplementation / B. Rahat [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7. – P. 40774.

126. Epigenetics and Preeclampsia: Defining Functional Epimutations in the Preeclamptic Placenta Related to the TGF- β Pathway [Electronic resource] / E. Martin [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10 (10). // URL: https://pdfs.semanticscholar.org/20cf/8e3ab46f67841c4966708486b94d41f01c8e.pdf?_ga=2.35117160.859260700.1595437592-1560952140.1595437592.

127. Epigenetics and Preeclampsia: Programming of Future Outcomes / A.B. Peixoto [et al.] // Methods Mol. Biol. – 2018. – Vol. 1710. – P. 73-83.

128. Epigenome-wide association data implicate fetal/maternal adaptations contributing to clinical outcomes in preeclampsia / T. Wang [et al.] // *Epigenomics*. – 2019. – Vol. 11 (9). – P. 1003-1019.
129. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia / P.J. Correa [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2016. – Vol. 35 (3). – P. 280-294.
130. Evaluation of Some Cytokines and Gene Expressions in Preeclampsia / A.M. Ahmed [et al.] // *Pak. J. Biol. Sci.* – 2019. – Vol. 22 (3). – P. 148-153.
131. Exosomal microRNA profiling in early and late onset preeclamptic pregnant women reflects pathophysiology / P. Pillay [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2019. – Vol. 14. – P. 5637-5657.
132. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia / D.F. Benyo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86 (6). – P. 2505-2512.
133. Expressional and epigenetic alterations of placental serine protease inhibitors: SERPINA3 is a potential marker of preeclampsia / S.T. Chelbi [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49 (1). – P. 76-83.
134. Faas, M.M. Maternal monocytes in pregnancy and preeclampsia in humans and in rats / M.M. Faas, P. de Vos // *J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 119. – P. 91-97.
135. Fetal hydrops and the risk of severe preeclampsia / R.M. Burwick [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2019. – Vol. 32 (6). – P. 961-965.
136. Filipek, A. Preeclampsia - a disease of pregnant women / A. Filipek, E. Jurewicz // *Postepy Biochem.* – 2018. – Vol. 64 (4). – P. 232-229.
137. First trimester PTX3 levels in women who subsequently develop preeclampsia and fetal growth restriction / I. Cetin [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2009. – Vol. 88 (7). – P. 846-849.
138. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated

with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTERTrial) / L. Dugoff [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 191 (4). – P. 1446-1451.

139. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia / R. Romero [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 199 (2). – P. 122.e1-122.e11.

140. Fisher, S.J. Why is placentation abnormal in preeclampsia? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213 (4 Suppl.). – P. 115-122.

141. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets / K.L. Wong [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 118. – P. 16-31.

142. Genetic Aspects of Preeclampsia: The Role of Polymorphisms in the Genes of the Renin-Angiotensin System / E.V. Timokhina [et al.] // *Biochemistry.* – 2019. – № 84 (2). – P. 181-186.

143. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants nearFLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis / K.J. Gray [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (2). – P. 211-218.

144. Genetic Risk Score for Essential Hypertension and Risk of Preeclampsia / C.J. Smith [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 29 (1). – P. 17-24.

145. Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis / A.J. Buurma [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2013. – Vol. 19 (3). – P. 289-303.

146. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review / E. Abalos [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 170 (1). – P. 1-7.

147. Gordon, S. Monocyte and macrophage heterogeneity / S. Gordon, P.R. Taylor // *Nat. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 5 (12). – P. 953-964.

148. Grotegut, C.A. Prevention of preeclampsia / C.A. Grotegut // *J. Clin. Invest.* – 2016. – Vol. 126 (12). – P. 4396-4398.

149. Guerin, L.R. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? / L.R. Guerin, J.R. Prins, S.A. Robertson // *Hum. Reprod. Update.* – 2009. – Vol. 15 (5). – P. 517-535.
150. Guilliams, M. Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes / M. Guilliams, A. Mildner, S. Yona // *Immunity.* – 2018. – Vol. 49 (4). – P. 595-613.
151. H19 expression in placenta with pre-eclampsia / D. Zhao [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2009. – Bd. 44 (2). – S. 87-90.
152. Haram, K. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome [Electronic resource] / K. Haram, J.H. Mortensen, B. Nagy // *J. Pregnancy.* – 2014. // URL: <https://www.hindawi.com/journals/jp/2014/910751/>
153. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature / M. Nourollahpour Shiadeh [et al.] // *Infection.* – 2017. – Vol. 45 (5). – P. 589-600.
154. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases / T.S. Kapellos [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2035.
155. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems / M. Knöfler [et al.] // *Cell Mol. Life Sci.* – 2019. – Vol. 76 (18). – P. 3479-3496.
156. Huppertz, B. The Critical Role of Abnormal Trophoblast Development in the Etiology of Preeclampsia / B. Huppertz // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2018. – Vol. 19 (10). – P. 771-780.
157. Hutcheon, J.A. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy / J.A. Hutcheon, S. Lisonkova, K.S. Joseph // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25 (4). – P. 391-403.
158. Hypertensive Disorders of Pregnancy and DNA Methylation in Newborns / N. Kazmi [et al.] // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 74 (2). – P. 375-383.

159. Immunology of preeclampsia / L. Matthiesen [et al.] // *Chem. Immunol. Allergy.* – 2005. – Vol. 89. – P. 49-61.
160. Immunomodulation and preeclampsia / M.P. Rambaldi [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2019. – Vol. 60. – P. 87-96.
161. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation / N. Ishihara [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 186. – P. 158-166.
162. Influence of peripheral blood micro particles of pregnant women with preeclampsia on the phenotype of monocytes / D.I. Sokolov [et al.] // *Transl. Res.* – 2016. – Vol. 170. – P. 112-123.
163. Is the risk of preeclampsia higher in donor oocyte pregnancies? A systematic review and meta-analysis / J.E. Schwarze [et al.] // *JBRA Assist. Reprod.* – 2018. – Vol. 22 (1). – P. 15-19.
164. Italiani, P. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. / P. Italiani, D. Boraschi // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 514.
165. Jafri, S. Immune regulation of systemic hypertension, pulmonary arterial hypertension, and preeclampsia: shared disease mechanisms and translational opportunities / S. Jafri, M.L. Ormiston // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2017. – Vol. 313 (6). – P. R693-R705.
166. Jannesari, R. Level of high sensitive C-reactive protein and procalcitonin in pregnant women with mild and severe preeclampsia / R. Jannesari, E. Kazemi // *Adv. Biomed. Res.* – 2017. – Vol. 6. – P. 140.
167. Jørgensen, N. The Tolerogenic Function of Regulatory T Cells in Pregnancy and Cancer / N. Jørgensen, G. Persson, T.V.F. Hviid // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 911.
168. Kalafat, E. Cardiovascular origins of preeclampsia / E. Kalafat, B. Thilaganathan // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 29 (6). – P. 383-389.

169. Kenny, L.C. Immunological Tolerance, Pregnancy, and Preeclampsia: The Roles of Semen Microbes and the Father/ L.C. Kenny, D.B. Kell // *Front. Med.* –2018. – Vol. 4. – P. 239.
170. Laivuori, H. Genetic aspects of preeclampsia / H. Laivuori // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 12. – P. 2372-2382.
171. Lam, C. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia / C. Lam, K.H. Lim, S.A. Karumanchi // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 1077-1085.
172. Leeman, L. Hypertensive Disorders of Pregnancy / L. Leeman, L.T. Dresang, P. Fontaine // *Am. Fam. Physician.* – 2016. – Vol. 93 (2). – P. 121-127.
173. Levels of sex steroid hormones and their receptors in women with preeclampsia // K.C. Lan [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 12.
174. Li, X. Bioinformatics identification of potential genes and pathways in preeclampsia based on functional gene set enrichment analyses / X. Li, Y. Fang // *Exp. Ther. Med.* – 2019. – Vol. 18 (3). – P. 1837-1844.
175. Lisonkova, S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease / S. Lisonkova, K.S. Joseph // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 209. – P. 544.e1–544.e12.
176. Lisowska, M. Preeclampsia and Related Cardiovascular Risk: Common Genetic Background / M. Lisowska, T. Pietrucha, A. Sakowicz // *Curr. Hypertens. Rep.* –2018. – Vol. 20 (8). – P. 71.
177. Lokki, A.I. The Immunogenic Conundrum of Preeclampsia / A.I. Lokki, J.K. Heikkinen-Eloranta, H. Laivuori // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2630.
178. Longitudinal measurement of cytokines in pre-eclamptic and normotensive pregnancies / C.S. Kronborg [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2011. – Vol. 90. – P. 791-796.

179. Luis, M.G. Trophoblast infection with *Chlamydia pneumoniae* and adverse pregnancy outcomes associated with placental dysfunction / M.G. Luis, S. Parry // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200, № 5. – P. 526.e1-526.e7.
180. Luppi, P. Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize pro-inflammatory cytokines / P. Luppi, J.A. Deloia // *Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118 (2-3). – P. 268-275.
181. Lyall, F. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome / F. Lyall, S.C. Robson, J.N. Bulmer // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 62 (6). – P. 1046-1054.
182. Malyshev, I. Current Concept and Update of the Macrophage Plasticity Concept: Intracellular Mechanisms of Reprogramming and M3 Macrophage “Switch” Phenotype / I. Malyshev, Y. Malyshev // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 201. – P. 1-22.
183. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study / S. Cnattingius [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2004. – Vol. 130A (4). – P. 365-371.
- 1
184. Maternal and foetal prognostic during severe toxemia / R. Rachdi [et al.] // *Tunis Med.* – 2005. – Vol. 83 (2). – P. 67-72.
185. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes [Electronic resource] / C.H. Backes [et al.] // *J. Pregnancy.* – 2011. // URL: <http://downloads.hindawi.com/journals/jp/2011/214365.pdf>.
186. Maternal Serum Concentrations of Corin, Endoglin, PP13, and sFlt-1 and their Changes with Advancement of Pregnancy and Correlation with Doppler of Uterine Arteries / K.I. Chalova [et al.] // *Folia Med. (Plovdiv).* – 2018. – Vol. 60 (4). – P. 558-564.

187. Maternal uterine vascular lesions in the hypertensive complications of pregnancy / W.B. Robertson [et al.] // *Perspect. Nephrol. Hypertens.* – 1976. – Vol. 5. – P. 115-127.
188. Methylation profiles in preeclampsia and healthy control placentas / K.R. Yeung [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2016. – Vol. 310 (10). – P. 1295-1303.
189. Microchimerism of Maternal Origin Persists into Adult Life / S. Maloney [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 1999. – Vol. 104. – P. 41-47.
190. MicroRNAs in Preeclampsia / G. Skalis [et al.] // *Microna.* – 2019. – Vol. 8 (1). – P. 28-35.
191. Mikhaleva, L.M. The clinical and anatomical aspects of preeclampsia: current features of its course / L.M. Mikhaleva, N.A. Gracheva, A.E. Biryukov // *Arkh. Patol.* – 2018. – Vol. 80 (2). – P. 11-17.
192. Mildner, A. Murine Monocytes: Origins, Subsets, Fates, and Functions / A. Mildner, G. Marinkovic, S. Jung // *Microbiol. Spectr.* – 2016. – Vol. 4. – P. 1-11.
193. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. / S.L. Deshmane [et al.] // *J. Interferon. Cytokine Res.* – 2009. – Vol. 29 (6). – P. 313-326.
194. Moradi, M.T. New insight into the role of long non-coding RNAs in the pathogenesis of preeclampsia / M.T. Moradi, Z. Rahimi, A. Vaisi-Raygani // *Hypertens Pregnancy.* – 2019. – Vol. 38 (1). – P. 41-51.
195. O'Brien, M. Endothelial Dysfunction in Severe Preeclampsia is Mediated by Soluble Factors, Rather than Extracellular Vesicles / M. O'Brien, D. Baczyk, J.C. Kingdom // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 5887.
196. Obstetrics and gynecology guidelines: Foundation for Medical Education and Research [Electronic resource] / Ed. A. Campana. – Geneva, 2020 // URL: https://www.gfmer.ch/Guidelines/Pregnancy_newborn/Preeclampsia_eclampsia_hypertension_in_pregnancy.htm.

197. Onyangunga, O.A. Maternal and perinatal outcomes after caesarean delivery in early and late onset preeclampsia with HIV positive and HIV negative South African Women / O.A. Onyangunga, T.A. Naicker, J. Moodley // *NigerJ. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 22 (5). – P. 591-597.
198. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases / R. Aouache [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19 (5). – P. 1496.
199. Paauw, N.D. Cardiovascular Sequels During and After Preeclampsia / N.D. Paauw, A.T. Lely // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 1065. – P. 455-470.
200. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia / M.S. Esplin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344 (12). – P. 867-872.
201. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component [Electronic resource] / F.J. Valenzuela [et al.] // *Pregnancy.* – 2012. // URL: <http://downloads.hindawi.com/journals/jp/2012/632732.pdf>.
202. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction / T. Tomimatsu [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2017. – Vol. 40 (4). – P. 305-310.
203. Perinatal outcomes of severe preeclampsia/eclampsia and associated factors among mothers admitted in Amhara Region referral hospitals, North West Ethiopia, 2018 / M.F. Melese [et al.] // *BMC Res. Notes.* – 2019. – Vol. 12 (1). – P. 147.
204. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia / M.T. Gervasi [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 85 (4). – P. 792-797.
205. Piletič, K. Epigenetic signatures in human disease / K. Piletič, T. Kunej // *Arch. Toxicol.* – 2016. – Vol. 90 (10). – P. 2405-2419.

206. Placental CX3CL1 is Deregulated by Angiotensin II and Contributes to a Pro-Inflammatory Trophoblast-Monocyte Interaction / O. Nonn [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – P. 461.

207. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia / G.J. Burton [et al.] // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30 (Suppl. A). – P. 43-48.

208. Placental epigenetic clocks: estimating gestational age using placental DNA methylation levels / Y. Lee [et al.] // *Aging.* – 2019. – Vol. 11 (12). – P. 4238-4253.

209. Placental Fractalkine is Up-Regulated in Severe Early-Onset Preeclampsia / M. Siwetz [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2015. – Vol. 185. – P. 1334-1343.

210. Placental Fractalkine Mediates Adhesion of THP-1 Monocytes to Villous Trophoblast / M. Siwetz [et al.] // *Histochem. Cell Biol.* – 2015. – Vol. 143. – P. 565-574.

211. Placental imbalance of Th1- and Th2-type cytokines in preeclampsia. / M. Dong [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2005. – Vol. 84 (8). – P. 788-793.

212. Placental protein 13 (PP13/galectin-13) undergoes lipid raft-associated subcellular redistribution in the syncytiotrophoblast in preterm preeclampsia and HELLP syndrome / A. Balogh [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205 (2). – P. 156.e1-e14.

213. Planned early delivery or expectant management for late preterm preeclampsia (PHOENIX): a randomized controlled trial / L.C. Chappell [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394 (10204). – P. 1181-1190.

214. Plasma concentrations of soluble endoglin in the maternal circulation are associated with maternal vascular malperfusion lesions in the placenta of

women with preeclampsia / M.J. Schmella [et al.] // *Placenta*. – 2019. – Vol. 78. – P. 29-35.

215. Poole, J.A. Immunology of pregnancy. Implications for the mother / J.A. Poole, H.N. Claman // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2004. – Vol. 26 (3). – P. 161-170.

216. Potential value of placental angiogenic factors as biomarkers in preeclampsia for clinical physicians / H. Boulanger [et al.] // *Nephrol. Ther.* – 2019. – Vol. 15 (6). – P. 413-429.

217. PP13 and PAPP-A in the First and Second Trimesters: Predictive Factors for Preeclampsia? [Electronic resource] / N. Moslemi Zadeh [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2012. // URL: <http://downloads.hindawi.com/archive/2012/263871.pdf>.

218. Prediction of preeclampsia by placental protein 13 and background risk factors and its prevention by aspirin / H. Meiri [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2014. – Vol. 42 (5). – P. 591-601.

219. Predictive value of sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and PAPP-A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. / C. Birdir [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 12. – P. 124-128.

220. Pre-eclampsia / E.A.P. Steegers [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376 (9741). – P. 631–644.

221. Pre-eclampsia and expression of heparin-binding EGF-like growth factor / R.E. Leach [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360 (9341). – P. 1215-1219.

222. Preeclampsia is associated with decreased serum alpha (2)-HS glycoprotein (fetuin-A) concentration / A. Molvarec [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2009. – Vol. 32 (8). – P. 665-669.

223. Preeclampsia is associated with impaired regulation of the placental nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway by corticotrophin-releasing hormone (CRH) and CRH-related peptides / E. Karteris [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90 (6). – P. 3680-3687.

224. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology / T. Chaiworapongsa [et al.] // *Nat Rev Nephrol.* – 2014. – Vol. 10 (8). – P. 466-4680.
225. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health / E. Abalos [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 121 (Suppl. 1). – P. 14-24.
226. Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors / T. Tomimatsu [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20 (17). – P. 4246.
227. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / E.A. Phipps [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2019. – Vol. 15 (5). – P. 275-289.
228. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications / G.J. Burton [et al.] // *Br. Med. J.* – 2019. – Vol. 366. – P. 12381.
229. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives / S. Rana [et al.] // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 124 (7). – P. 1094-1112.
230. Preeclampsia-associated alteration of DNA methylation in fetal endothelial progenitor cells / L. Brodowski [et al.] // *Front Cell Dev. Biol.* – 2019. – Vol. 7. – P. 32.
231. Preeclampsia-related increase of interleukin-11 expression in human decidual cells / M. Basar [et al.] // *Reproduction.* – 2010. – Vol. 140 (4). – P. 605-612.
232. Pregnancy-Related Acute Kidney Injury in Preeclampsia: Risk Factors and Renal Outcomes / F.I. Conti-Ramsden [et al.] // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 74 (5). – P. 1144-1151.
233. Pre-pathogenesis, novel diagnostics and therapies / E.A. Phipps [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2019. – Vol. 15 (5). – P. 275-289.
234. Proton Pump Inhibitors Decrease Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Soluble Endoglin Secretion, Decrease Hypertension, and Rescue

Endothelial Dysfunction / K. Onda [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69 (3). – P. 457-468.

235. Radicals, Oxidative / Nitrosative Stress and Preeclampsia / S. Taysi [et al.] // *Mini. Rev. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 19 (3). – P. 178-193.

236. Ramos, J.G.L. Preeclampsia / J.G.L. Ramos, N. Sass, S.H.M. Costa // *Rev. Bras. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 39 (9). – P. 496-512.

237. Redman, C.W. Latest advances in understanding preeclampsia / C.W. Redman, I.L. Sargent // *Science*. – 2005. – Vol. 308. – P. 1592–1594.

238. Redman, C.W. Placental Stress and Pre-eclampsia: A Revised View / C.W. Redman, I.L. Sargent // *Placenta*. – 2009. – Suppl. A. – P. 38-42.

239. Redman, C.W. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. / C.W. Redman, I.L. Sargent // *Semin. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24 (6). – P. 565-570.

240. Redman, C.W. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy / C.W. Redman, G.P. Sacks, I.L. Sargent // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 180. – P. 499-506.

241. Regulation of steroid hormones in the placenta and serum of women with preeclampsia / Y.Y. Shin [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – Vol. 17 (2). – P. 2681-2688.

242. Relationship between Neurokinin B and endothelin-1 and Hypertensive Disorders Complicating Pregnancy / Zhi-Min Li [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2008. – Bd. 43 (8). – S. 584-588.

243. Repeated measures of inflammation and oxidative stress biomarkers in preeclamptic and normotensive pregnancies / K.K. Ferguson [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 216 (5). – P. 527.e1-527.e9.

244. Roberts, J.M. Endothelial dysfunction in preeclampsia / J.M. Roberts // *Semin. Reprod. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 16 (1). – P. 5-15.

245. Roberts, J.M. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? / J.M. Roberts, M.J. Bell // *J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 99 (1-2). – P. 1-9.
246. Roberts, J.M. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme / J.M. Roberts, C.A. Hubel // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30 (Suppl. A). – P. 32-37.
247. Robertson, S.A. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy / S.A. Robertson, A.S. Care, L.M. Moldenhauer // *J. Clin. Invest.* – 2018. – Vol. 128 (10). – P. 4224-4235.
248. Role of the Monocyte-Macrophage System in Normal Pregnancy and Preeclampsia / P. Vishnyakova [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20 (15). – P. 3695.
249. Role of Toll-Like Receptor3 Polymorphisms in Preeclampsia / A. Chen [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* – 2015. – Vol. 37 (5). – P. 1927-1933.
250. Roles of microRNAs in preeclampsia / Y. Lv [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2019. – Vol. 234 (2). – P. 1052-1061.
251. Saftlas, A.F. Immunogenic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review / A.F. Saftlas, H. Beydoun, E. Triche // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 106 (1). – P. 162-172.
252. Sahay, A.S. Regional changes of placental vascularization in preeclampsia: a review / A.S. Sahay, D.P. Sundrani, S.R. Joshi // *IUBMB Life.* – 2015. – Vol. 67 (8). – P. 619-625.
253. Sanguansermisri, D. Pregnancy immunology: decidua immune cells / D. Sanguansermisri, S. Pongcharoen // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2008. – Vol. 26 (2-3). – P. 171-181.
254. Schiessl, B. Inflammatory response in preeclampsia / B. Schiessl // *Mol. Aspects Med.* – 2007. – Vol. 28 (2). – P. 210-219.

255. Screening of genes associated with the pathogenesis of preeclampsia / Y.H. Yan [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 17 (22). – P. 3083-3094.
256. Screening for differential methylation status in human placenta in preeclampsia using a CpG island plus promoter microarray / R.Z. Jia [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 30. – P. 133-141.
257. Seremak-Mrozikiewicz, A. Genetic background of preeclampsia / A. Seremak-Mrozikiewicz, K. Drews // *Ginekol. Pol.* – 2007. – Bd. 78 (10). – P. 802-806.
258. Serrano, N.C. Immunology and genetic of preeclampsia / N.C. Serrano // *Clin. Dev. Immunol.* – 2006. – Vol. 13 (2-4). – P. 197-201.
259. Serum levels of the adipokine zinc- α 2-glycoprotein are increased in preeclampsia / H. Stepan [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2012. – Vol. 35 (6). – P. 562-565.
260. Serum protein marker panel for predicting preeclampsia / L. Cui [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 14. – P. 279-285.
261. Shah, D.M. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia / D.M. Shah // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2005. – Vol. 288 (4). – P. 614-625.
262. Sibai, B.M. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia / B.M. Sibai, C.L. Stella // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200 (5). – P. 481.e1-481.e7.
263. Sifakis, S. Cell-free fetal DNA and pregnancy-related complications (review) / S. Sifakis, Z. Koukou, D.A. Spandidos // *Mol. Med. Rep.* – 2015. – Vol. 11 (4). – P. 2367-2372.
264. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia / R.J. Levine [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355 (10). – P. 992-1005.

265. Soluble endoglin as a marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse outcomes / A. Leñanos-Miranda [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 74 (4). – P. 991-997.

266. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia / S. Venkatesha [et al.] // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12 (6). – P. 642-649.

267. Sprangers, S. Monocyte Heterogeneity: Consequences for Monocyte-Derived Immune Cells / S. Sprangers, T.J. de Vries, V. Everts // *J. Immunol. Res.* – 2016. – Vol. 3. – P. 1-10.

268. Strizhakov, A.N. The clinico-diagnostic importance of evaluating the blood flow in the mother-placenta-fetus system in EPH gestosis / A.N. Strizhakov, Z.M. Musaev // *Akush. Ginekol. (Mosk)*. – 1993. – № 3. – S. 12-14.

269. Surace, A.E.A. The Role of Epigenetics in Autoimmune / Inflammatory Disease / A.E.A. Surace, C.M. Hedrich // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1525.

270. Systemic inflammatory response markers in preeclampsia / E. Çintesun [et al.] // *Lab. Physicians*. – 2018. – Vol. 10 (3). – P. 316-319.

271. Szpera-Gozdziewicz, A. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia / A. Szpera-Gozdziewicz, G.H. Breborowicz // *Front. Biosci.* – 2014. – Vol. 19. – P. 734-746.

272. Tarasevičienė, V. sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and uterine artery Doppler for preeclampsia diagnostics / V. Tarasevičienė, R. Grybauskienė, R. Mačiulevičienė // *Medicina*. – 2016. – Bd. 52 (6). – S. 349-353.

273. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2011. – Vol. 204. – P. 193–201.

274. The association between abnormal coagulation testing in preeclampsia, adverse pregnancy outcomes, and placental histopathology / O. Feldstein [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2019. – Vol. 38 (3). – P. 176-183.

275. The association between first trimester AFP to PAPP-A ratio and placentally-related adverse pregnancy outcome / A.E. Hughes [et al.] // *Placenta*. – 2019. – Vol. 81. – P. 25-31.

276. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: A meta-analysis / L. Yan [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97 (36). – P. e12192.

277. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP / A.L. Tranquilli [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2014. – Vol. 4. – P. 97-104.

278. The clinical heterogeneity of preeclampsia is related to both placental gene expression and placental histopathology / S.J. Benton [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 219 (6). – P. 604.e1-e25.

279. The content of CD14⁺⁺ CD16⁺ HLA-DR⁺ monocytes in peripheral blood is quantitatively correlated with the severity of preeclampsia / M.X. Tang [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 74 (2). – P. 116-122.

280. The Critical Role of Abnormal Trophoblast Development in the Etiology of Preeclampsia / B. Huppertz [et al.] // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2018. – Vol. 19 (10). – P. 771-780.

281. The effects of placental long noncoding RNA H19 polymorphisms and promoter methylation on H19 expression in association with preeclampsia susceptibility / M. Harati-Sadegh [et al.] // *IUBMB Life*. – 2020. – Vol. 72 (3). – P. 413-425.

282. The expression and activation of sex steroid receptors in the preeclamptic placenta / M.N. Park [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2018. – Vol. 41 (5). – P. 2943-2951.

283. The expression toll-like receptors is increased in placentas in patients with preeclampsia // A. Pineda [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2011. – Vol. 42 (5). – P. 382-391.

284. The H19 gene imprinting in normal pregnancy and pre-eclampsia / L. Yu [et al.] // *Placenta*. – 2009. – Vol. 30 (5). – P. 443-447.

285. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / L.C. Poon [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 145 (Suppl. 1). – P. 1-33.

286. The Norwegian preeclampsia family cohort study: a new resource for investigating genetic aspects and heritability of preeclampsia and related phenotypes / L.T. Rote [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2015. – Vol. 5. – P. 319.

287. The placenta in toxicology. Part II: Systemic and local immune adaptations in pregnancy / J. Svensson-Arvelund [et al.] // *Toxicol. Pathol.* – 2014. – Vol. 42 (2). – P. 327-338.

288. The prediction of early preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study [Electronic resource] / A.L. Tarca [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14 (6). // URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0217273>.

289. The prediction of late-onset preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study [Electronic resource] / O. Erez [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12 (7). // URL: https://pdfs.semanticscholar.org/64ec/bb184fb2bacfe448e384abffe18a4fbfc110.pdf?_ga=2.5299706.859260700.1595437592-1560952140.1595437592.

290. The reduction in circulating levels of estrogen and progesterone in women with preeclampsia / J. Wan [et al.] // *Pregnancy Hypertension*. – 2017. – Vol. 11. – P. 18-25.

291. The role of corticotrophin-releasing hormone in blastocyst implantation and early fetal immunotolerance / S.N. Kalantaridou [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2007. – Vol. 39 (6). – P. 474-477.

292. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia / I. Udenze [et al.] // *Pan. Afr. Med. J.* – 2015. – Vol. 20. – P. 219.
293. The Role of DNA Methylation in Human Trophoblast Differentiation / K.J.B. Teena [et al.] // *Epigenetics.* – 2018. – Vol. 13 (12). – P. 1154-1173.
294. The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia / C. Apicella [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20 (11). – P. 2837.
295. The Role of Interleukin-10 in the Pathophysiology of Preeclampsia / H. Cubro [et al.] // *Curr. Hypertens Rep.* – 2018. – Vol. 20 (4). – P. 36.
296. The role of macrophage-derived IL-1 in induction and maintenance of angiogenesis / Y. Carmi [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183 (7). – P. 4705-4714.
297. The role of NUDT21 in microRNA-binding sites of EZH2 gene increases of the risk preeclampsia / X. Lang [et al.] // *J. Cell Mol. Med.* – 2019. – Vol. 23 (5). – P. 3202-3213.
298. TNF-Alpha Alters the Inflammatory Secretion Profile of Human First Trimester Placenta / M. Siwetz [et al.] // *Lab. Investig.* – 2016. – Vol. 96. – P. 428.
299. Toll-like receptor4: a potential link between "dangersignals," the innate immune system, and preeclampsia? / Y.M. Kim [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 193 (3 Pt. 2). – P. 921-927.
300. Trophoblast invasion: new and unexpected routes and functions / G. Moser [et al.] // *Histochem. Cell Biol.* – 2018. – Vol. 150 (4). – P. 361-370.
301. Trophoblast Plugs: Impact on Utero-Placental Hemodynamics and Spiral Artery Remodelling / J.L. James [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33 (8). – P. 1430-1441.
302. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF Ratio in Singleton Pregnancies / I. Herraiz [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.* – 2018. – Vol. 43 (2). – P. 81-89.

303. Urokinase Receptor is Up-Regulated in Endothelial Cells and Macrophages Associated with Fibrinoid Deposits in the Human Placenta / C. Pierleoni [et al.] // *Placenta*. – 2003. – Vol. 24. – P. 677-685.

304. Uteroplacental vascular pathology [Electronic resource] / W.B. Robertson [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1975. // URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Uteroplacental-vasculature-Robertson/0a6f48fae9537e86f8fd4731a66df0806785f5d8>.

305. Van Dijk, M. STOX1: Key player in trophoblast dysfunction underlying early onset preeclampsia with growth retardation / M. van Dijk, C.B. Oudejans // *J. Pregnancy*. – 2011. – Vol. 201. – P. 152-166.

306. Vascular IL-10: a protective role in preeclampsia / S. Kalkunte [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 88 (2). – P. 165-169.

307. Vitoratos, N. Molecular mechanisms of preeclampsia / N. Vitoratos, D. Hassiakos, C. Iavazzo // *J. Pregnancy*. – 2012. – Vol. 201. – P. 229-243.

308. Wang, A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis / A. Wang, S. Rana, S.A. Karumanchi // *Physiology*. – 2009. – Vol. 24. – P. 147-158.

309. Wang, Y. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation / Y. Wang [et al.] // *J. Cell Biol.* – 2009. – Vol. 184 (2). – P. 205-213.

310. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. / K.S. Khan [et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367 (9516). – P. 1066-1074.

311. Women with preeclampsia have increased serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin A, activin A and soluble E-selectin / N.A. Bersinger [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2003. – Vol. 22 (1). – P. 45-55.

312. World Health Organization. WHO Recommendations for prevention, treatment of pre-eclampsia, and eclampsia [Electronic resource]. – Geneva, 2011.

// URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/?report=reader#!po=16.6667>.

313. Yang, F. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface / F. Yang, Q. Zheng, L. Jin // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2317.

314. Young, B.C. Pathogenesis of preeclampsia / B.C. Young, R.J. Levine, S.A. Karumanchi // *Annu. Rev. Pathol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 173-192.

315. Žák, P. Correlation of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and interleukin 10 with blood pressure, risk of preeclampsia and low birth weight in gestational diabetes / P. Žák, M. Souček // *Physiol. Res.* – 2019. – Vol. 68 (3). – P. 395-408.

316. Zhong, Y. Serum Screening in First Trimester to Predict Pre-Eclampsia, Small for Gestational Age and Preterm Delivery: Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Zhong, F. Zhu, Y. Ding // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2015. – Vol. 15 (1). – P. 191.

317. Ziegler-Heitbrock, L. Monocyte subsets in man and other species / L. Ziegler-Heitbrock // *Cell. Immunol.* – 2014. – Vol. 28 (9). – P. 135-139.