

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Морозова Екатерина Андреевна

**Клинические и молекулярно-генетические особенности развития  
преэклампсии на основании анализа транскриптома плаценты**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Никитина Наталья Александровна

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                              | 5  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                             | 15 |
| 1.1. Проблема преэклампсии в современном акушерстве.....                                                   | 15 |
| 1.2. Современные патофизиологические аспекты преэклампсии.....                                             | 18 |
| 1.3. Плацентарные нарушения при преэклампсии.....                                                          | 27 |
| 1.4. Современные возможности транскриптомики в изучении преэклампсии.....                                  | 34 |
| 1.5. Роль микроРНК в развитии преэклампсии.....                                                            | 39 |
| ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....          | 46 |
| 2.1. Дизайн исследования. Критерии включения и невключения в исследование.....                             | 46 |
| 2.2. Общеклинические методы.....                                                                           | 50 |
| 2.2.1. Сбор анамнеза и объективный осмотр.....                                                             | 50 |
| 2.2.2. Лабораторное обследование.....                                                                      | 51 |
| 2.2.3. Инструментальное обследование.....                                                                  | 52 |
| 2.2.4. Изучение состояния новорожденных.....                                                               | 53 |
| 2.3. Специальные методы исследования.....                                                                  | 53 |
| 2.3.1. Выделение РНК из плацентарных тканей.....                                                           | 53 |
| 2.3.2. Глубокое секвенирование плацентарных микроРНК плаценты.....                                         | 54 |
| 2.3.3. Определение уровней экспрессии микроРНК в плазме крови.....                                         | 54 |
| 2.3.4. Обратная транскрипция и количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ)..... | 55 |
| 2.3.5. Биоинформационный анализ.....                                                                       | 55 |
| 2.4. Статистические методы исследования.....                                                               | 55 |
| ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ.....      | 60 |

|                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.1. Клинико-anamнестическая характеристика пациенток.....                                                                                | 60  |
| 3.2. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода в исследуемых группах.....                                           | 67  |
| 3.3. Перинатальные исходы у пациенток с преэклампсией и течение раннего неонатального периода новорожденных.....                          | 79  |
| 3.4. Прогностическая модель развития ранней преэклампсии.....                                                                             | 82  |
| 3.5. Прогностическая модель развития поздней преэклампсии.....                                                                            | 85  |
| ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ ТРАНСКРИПТОМА МИКРОРНК ПЛАЦЕНТЫ.....                | 87  |
| 4.1. Клиническая характеристика пациенток с преэклампсией и физиологическим течением беременности.....                                    | 87  |
| 4.2. Клиническая характеристика обследованных женщин в зависимости от срока клинической манифестации преэклампсии (ранняя и поздняя)..... | 97  |
| 4.3. Сравнительный анализ транскриптома микроРНК плаценты при преэклампсии и физиологической беременности.....                            | 104 |
| 4.4. Корреляционный анализ уровней экспрессии плацентарных микроРНК с клиническими данными пациенток с преэклампсией.....                 | 110 |
| 4.5. Сравнительный анализ профиля экспрессии плацентарных микроРНК при ранней и поздней преэклампсии.....                                 | 113 |
| 4.6. Многофакторная модель развития ранней преэклампсии.....                                                                              | 119 |
| 4.7. Многофакторная модель развития поздней преэклампсии.....                                                                             | 121 |
| ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛЯ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ.....                                         | 122 |
| 5.1. Сравнительная клиническая характеристика пациенток анализируемых групп на III этапе.....                                             | 122 |
| 5.2. Сравнительный анализ экспрессии микроРНК в плазме крови пациенток анализируемых групп.....                                           | 136 |

|                                                                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.3. Корреляционный анализ уровней экспрессии плазменных микроРНК с клиническими данными пациенток с преэклампсией.....                          | 138 |
| 5.4. Многофакторная модель ранней диагностики преэклампсии на основе анализа уровней экспрессии плазменных микроРНК.....                         | 143 |
| 5.5. Многофакторная модель развития неблагоприятных перинатальных исходов при преэклампсии на основе анализа экспрессии плазменных микроРНК..... | 144 |
| ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....                                                                                                | 147 |
| 6.1. Ретроспективный анализ особенностей развития и течения ранней и поздней преэклампсии.....                                                   | 147 |
| 6.2. Молекулярные механизмы развития преэклампсии на основании анализа транскриптома микроРНК плаценты.....                                      | 158 |
| 6.3. Диагностический и прогностический потенциал патогенетически значимых при преэклампсии микроРНК, определяемых в плазме крови беременных..... | 175 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....                                                                                                                                  | 180 |
| ВЫВОДЫ.....                                                                                                                                      | 188 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                                                                                                                   | 190 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....                                                                                                   | 192 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                                                                           | 195 |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Клиническая значимость преэклампсии (ПЭ) обусловлена ее значимым вкладом в структуру материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1,2].

Установлено, что этиопатогенез ПЭ тесно связан с нарушением второй волны инвазии цитотрофобласта, отсутствием адекватной гестационной перестройки маточно-плацентарных артерий с формированием синдрома ишемии-реперфузии, последующим генерализованным повреждением эндотелия сосудов матери, ангиогенного и провоспалительного дисбаланса, полиорганной дисфункцией/недостаточностью [3].

Этиологические факторы и механизмы этих нарушений на сегодняшний день остаются не вполне ясны. При этом верификация этиологических факторов, способствующих формированию и прогрессированию ПЭ, является ключевой задачей для стратификации риска и имеет определяющее значение для установления патофизиологических механизмов и особенностей взаимодействия в системе «мать-плацента-плод». Однако, ни один из изученных на сегодняшний день биомаркеров не может служить надежным предиктором развития ПЭ, предложенные модели и алгоритмы не имеют необходимой прогностической и диагностической точности [4].

Как известно, плацента генетически идентична плоду, находится в непосредственном контакте с тканями и кровью матери, обеспечивая питание, газообмен, гормональную регуляцию, а также является в определенном смысле биологическим барьером от материнской иммунной системы. Большинство этих функций обеспечивается именно синцитиотрофобластом, расположенным в области материнско-плодового интерфейса [5].

В настоящее время большинство авторов придерживается 2-этапной модели развития ПЭ – плацентарный (доклинический) и материнский этапы. Кроме того,

выделяют раннюю и позднюю ПЭ с клинической манифестацией симптомов до или после 34 недель гестации. Ранняя ассоциирована с отсутствием адекватной перестройки маточно-плацентарных артерий, признаками плацентарной мальперфузии и высокой частотой задержки роста плода (ЗРП), поздняя - с дисфункцией материнской сердечно-сосудистой системы [6]. В то же время последние публикации постулируют [7], что аномальная плацентация на ранних сроках беременности (при ранней ПЭ) и неспособность плаценты поддерживать адекватное кровоснабжение на более поздних сроках (при поздней ПЭ) имеют общее конечное звено – «стресс» синцитиотрофобласта.

В связи с этим, возникла необходимость более глубокого и всестороннего исследования трофобласта плаценты с использованием инновационных высокопроизводительных технологий, которые позволяют одновременно оценить весь спектр патофизиологических изменений при ПЭ на молекулярном уровне.

Одним из таких подходов является планируемый в данной диссертационной работе сравнительный анализ паттернов плацентарного транскриптома, специфичного для ПЭ, и свойственного нормальной беременности.

Большая часть транскриптома человека (90%) состоит из некодирующих РНК [8], которые являются регуляторами экспрессии генов. За последние 10 лет особый научный интерес вызывают малые РНК, участвующие в посттранскрипционной регуляции (микроРНК).

Полногеномное профилирование транскриптома микроРНК плаценты обеспечивает беспристрастный подход к изучению нормальной физиологии беременности и патофизиологии плацентарных синдромов, включая ПЭ и задержку роста плода [9].

### **Степень разработанности темы исследования**

Современные исследования убедительно демонстрируют критичную роль экспрессии микроРНК в развитии и прогрессировании целого ряда социально-

значимых заболеваний, включая дефекты иммунной системы, кардиоваскулярные, метаболические, нейродегенеративные нарушения и онкопатологии [10-16].

Исследования последних десятилетий убедительно показывают важную роль микроРНК в развитие таких патологических процессов как эндотелиальная дисфункция, дисбаланс системы коагуляции, окислительный стресс, дисрегуляция иммунного ответа, системная воспалительная реакция, которые, согласно общепринятым представлениям, составляют патофизиологическую основу развития ПЭ [7].

Структурные особенности маточно-плацентарно-плодового комплекса создают единую коммуникативную систему, обеспечивающую возможность проникновения специфичных плацентарных «продуктов» как в материнский, так и в плодовый кровоток. Это обуславливает возможность обнаружения плаценто-специфичных микроРНК в различных биологических материалах, включая собственно ткань плаценты [17-19], кровь беременной женщины [20-23] и пуповинную кровь новорожденного [24-26]. Считается, что выявление дифференцированной экспрессии микроРНК в плаценте и плазме крови матери позволяет использовать эти молекулы в качестве прогностических и диагностических биомаркеров различных осложнений беременности.

### **Цель и задачи исследования**

Оптимизация диагностики преэклампсии и прогнозирования исходов беременности при данном осложнении на основании анализа транскриптома микроРНК плаценты и патогенетически значимых микроРНК периферической крови беременных.

1. Провести сравнительный анализ клинико-анамнестических факторов, особенностей течения беременности, родов и послеродового периода, а также

перинатальные исходы у беременных с ПЭ и с физиологическим течением беременности.

2. Изучить транскриптомный профиль микроРНК образцов плацентарной ткани при физиологической беременности и при ПЭ с выделением дифференциально экспрессируемых при ПЭ молекул.

3. Проанализировать уровни экспрессии дифференциально экспрессируемых при ПЭ плацентарных микроРНК в плазме крови пациенток с разными клиническими фенотипами ПЭ, ЗРП, а также у здоровых беременных с последующей оценкой их диагностической и прогностической значимости в отношении ПЭ и перинатальных исходов.

4. Усовершенствовать подходы к ранней диагностике и тактике ведения беременности, осложненной ПЭ, с учетом полученных клинических данных и определения патогенетических значимых микроРНК плазмы крови беременных.

### **Научная новизна**

Изучены особенности транскриптома микроРНК плаценты у пациенток с разными клиническими фенотипами ПЭ и при физиологически протекающей беременности.

Продemonстрирована роль выделенных дифференциально экспрессированных при ПЭ плацентарных микроРНК в патогенезе ранней и поздней ПЭ. С использованием электронных баз данных выявлен большой спектр биологических процессов, вовлеченных в развитие и прогрессирование ПЭ.

Проведен корреляционный анализ между уровнями дифференциально экспрессируемых при ПЭ плацентарных микроРНК и клиническими показателями, что позволило оценить патогенетическую значимость этих молекул в развитии клинических фенотипов ПЭ.

Показана возможность применения неинвазивного метода «жидкостной биопсии плаценты» с определением патогенетически значимых плацентарных микроРНК в плазме крови в качестве диагностических и прогностических биомаркеров для ранней диагностики ПЭ, а также для определения риска неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с ПЭ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании комплексной оценки анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных уточнены предикторы развития ранней и поздней ПЭ. Продемонстрированы отличительные клинические особенности течения и развития, разные материнские и перинатальные исходы у пациенток с различными по срокам вариантами клинической манифестации ПЭ, что позволяет классифицировать ПЭ как минимум на два клинических фенотипа (ранний и поздний).

Изучение транскриптомного профиля плаценты при ПЭ и последующий анализ аббертантно экспрессируемых плацентарных микроРНК свидетельствует о вовлечении в патофизиологию данного осложнения беременности чрезвычайно широкого спектра биологических процессов, определяющих вариабельность клинической картины и развитие разных клинических фенотипов ПЭ.

Разработаны математические модели, позволяющие проводить раннюю диагностику ПЭ, а также прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы при ПЭ на основании определения патогенетически значимых микроРНК в плазме крови беременных.

Полученные данные позволили усовершенствовать тактику ведения беременных с ПЭ с момента появления одного из ее симптомов. Своевременная диагностика ПЭ позволяют выбрать оптимальную тактику ведения и сроки

родоразрешения, тем самым снизить частоту акушерских осложнений и улучшить перинатальные исходы.

### **Методология и методы исследования**

Настоящее исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации с применением базовых принципов доказательной медицины. Теоретико-методологическими основами нашего исследования являлись базисные принципы организации и проведения ретроспективных и проспективных одномоментных сравнительных исследований.

Диссертационная работа выполнялась на базе кафедры акушерства и гинекологии №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ), факультет биологии и биотехнологии.

Для достижения цели исследования и реализации поставленных задач работа проводилась в три этапа. На I этапе проведен ретроспективный анализ 200 истории беременности и родов пациенток с ПЭ (n=100) и физиологически протекающей беременностью (n=100). Пациентки с диагнозом ПЭ были разделены на две подгруппы согласно сроку дебюта патологии: I подгруппу составили 35 женщин с

ранней ПЭ, II подгруппу – 65 пациенток с поздней ПЭ. На II этапе было проведено одномоментное когортное рандомизированное исследование в параллельных группах пациенток с ПЭ (основная группа, n=20) и физиологическим течением беременности (контрольная группа, n=20). Изучен транскриптом микроРНК ткани плаценты методом глубокого секвенирования (NGS) при разных клинических фенотипах ПЭ (ранней и поздней, сочетанной с ЗРП и без ЗРП). На III этапе проводился анализ микроРНК в плазме крови пациенток методом ПЦР в режиме реального времени. Анализ проводился у 20 здоровых беременных и 20 женщин с ПЭ, у которых исследовался транскриптом микроРНК плаценты, а также дополнительно набраны 20 здоровых беременных и 22 пациентки с ПЭ. Таким образом, в контрольную группу вошли 40 женщин с физиологическим течением беременности, в основную группу - 42 пациентки с ПЭ. Для уточнения специфической роли выявленных микроРНК в развитии плацентарных нарушений, набрана третья группа пациенток с ЗРП без ПЭ (группа сравнения, n=20).

В диссертационном исследовании использовались следующие методы: стандартное клинико-диагностическое обследование, молекулярно-генетические методы (NGS и ПЦР-RT), сравнительно-статистический анализ.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен поиск, анализ и систематизация литературных данных по изучаемой проблематике, определены актуальность и дизайн исследования. В ходе ретроспективного исследования диссертант проводил выборку историй родов пациенток с ПЭ и здоровых женщин с физиологической беременностью, подготовил электронную базу, содержащую сведения обо всех пациентках, и осуществил статический анализ данных. В рамках проспективного этапа работы согласно критериям включения/исключения был произведен отбор беременных пациенток в группы исследования. Автор лично принимал участие в

ведении части пациенток от момента поступления до выписки/перевода из стационара, проводил забор биологического материала. Диссертантом произведены систематизация и анализ полученных результатов, выполнена их статистическая обработка, сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Ранний и поздний фенотипы ПЭ отличаются по траекториям риска, выраженности и распространенности патологических нарушений, клиническим особенностям развития и прогрессирования, имеют разные материнские и перинатальные исходы, в связи с чем могут рассматриваться как два клинко-патогенетических варианта данного осложнения беременности.

2. ПЭ сопровождается значимыми изменениями транскриптома микроРНК плаценты, ассоциированных с большим числом сигнальных путей и биологических процессов. Различия микроРНОма плаценты при ранней и поздней ПЭ свидетельствуют о разных молекулярных механизмах их развития: при ранней ПЭ доминируют плацентарные нарушения с изменением экспрессии микроРНК, регулирующих рост и развитие плода, морфогенез и функционирование плаценты; при поздней ПЭ определяется дисбаланс микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми, эндокринными заболеваниями и метаболическими нарушениями со вторичным повреждением плаценты.

3. Определение патогенетически значимых при ПЭ микроРНК в сыворотке крови беременных может использоваться в качестве неинвазивного метода исследования функционального статуса плаценты и прогнозирования неблагоприятных исходов беременности. Разработанные панели микроРНК, ассоциированных с плацентарной дисфункцией, кардиоваскулярными, цереброваскулярными и метаболическими нарушениями, обладают высокой

диагностической и предиктивной ценностью в отношении ранней диагностики ПЭ и прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3 и 4 научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов нашего исследования подтверждается методологически обоснованными принципами работы, достаточным объемом и репрезентативностью выборки пациентов на первом этапе исследования, рандомизированным формированием групп на втором этапе исследования, использованием высокоинформативных методик исследования и сертифицированной аппаратуры, базовых принципов доказательной медицины. Полученные нами данные представлены в научных рецензируемых изданиях, критические комментарии отсутствуют.

Основные результаты исследования были представлены на XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (29 сентября - 1 октября 2021 г., Москва), VI Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (11-12 апреля 2022 г., Москва), XXIX Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до

менопаузы» (29-31 марта, 2023 г., Москва), I Сеченовском международном форуме материнства и детства (15-16 февраля 2024 г., Москва).

Практические рекомендации, основанные на результатах исследования, используются в работе акушерских отделений. Материалы и результаты, полученные в ходе работы, используются в учебном процессе в виде практических занятий и лекций для клинических ординаторов, аспирантов.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме настоящего исследования опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационное исследование изложено на 226 страницах компьютерного текста, иллюстрировано 65 таблицами и 9 рисунками; включает введение, литературный обзор, главу «Клиническая характеристика обследованных пациенток, материалы и методы исследования», 3 главы, посвященные результатам собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы (содержит 316 источников, из которых 29 российских и 287 зарубежных).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Проблема преэклампсии в современном акушерстве

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с начала XXI века показатель материнской смертности имел отчетливую тенденцию к снижению вплоть до пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 2020 году [1,27-29]. При этом в структуре основных причин материнской смертности многие годы лидируют экстрагенитальная патология, кровотечения, гипертензивные расстройства, включая преэклампсию (ПЭ) и эклампсию, септические осложнения и акушерские эмболии [1,31].

Согласно современным статистическим данным, показатель материнской смертности от ПЭ остается довольно неустойчивым. Непредотвратимыми в 2020 г. признаны лишь 37,5% летальных случаев от «гипертензии, протеинурии, отеков», 12,5% - предотвратимыми, 50% - условно предотвратимыми [31]. Анализ случаев ПЭ по данным стационаров и женских консультаций в России показал отчетливый прогрессивный рост частоты регистрации именно тяжелой ПЭ – в 2006 г она составляла 13,6%, в 2021 г – 18,6% среди всех случаев ПЭ [1,29,31].

Распространенность ПЭ в мире в целом, по различным оценкам, варьирует от 2 до 8% [30]. На сегодняшний день ПЭ определяется как специфическое осложнение второй половины гестации с поликомпонентным характером поражения организма беременной женщины, включая развитие артериальной гипертензии (АГ) ( $\geq 140/90$  мм. рт. ст.), протеинурии ( $>0,3$  г/л в сутки), отеков и полиорганной дисфункции/недостаточности [31]. Мультисистемный характер поражения при ПЭ обусловлен развитием генерализованной эндотелиальной дисфункции, системной воспалительной реакции, дисрегуляцией иммунной системы и системы комплемента, вовлечением системы гомеостаза [32].

Отсутствие высоко эффективных скрининговых программ предикции и ранней диагностики ПЭ, ограниченные возможности лечения и профилактики определяют показатели материнской и перинатальной смертности. Кроме того, современные особенности ПЭ, такие как атипичность, полисиндромальность, часто внезапное быстрое прогрессирование симптомов, отсутствие четкой этапности развития, являются основой недооценки степени тяжести, поздней диагностики и запоздалого родоразрешения. Поражение органов и тканей матери при этом носит полиорганный/полисистемный характер, с возможным развитием острой почечной недостаточности, отека лёгких, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ишемического или геморрагического инсульта, эклампсии, HELLP-синдрома, преждевременной отслойки плаценты, антенатальной смерти плода и других тяжелых осложнений [33,34].

Проведенные крупные исследования и метаанализы показали, что ПЭ в 2-4 раза увеличивает риск развития как сердечно-сосудистых заболеваний, так и неблагоприятных кардиоваскулярных исходов, в том числе летальных случаев [35].

Важное значение в развитии осложнений при ПЭ имеет место повышение проницаемости капилляров и гидрофильности тканей, снижение объема циркулирующей крови, гиповолемия с повышением реабсорбции воды и натрия в почечных канальцах и еще большему нарастанию отеков, а также активация внутрисосудистой коагуляции и процессов микротромбообразования [36]. В случае тромбирования капилляров почек происходит нарушение оксигенизации нефронов почек, которое впоследствии служит причиной дистрофических и некротических нарушений, заканчивающихся развитием острой почечной недостаточности. Кроме того, у пациенток, имеющих в анамнезе ПЭ, достоверно чаще диагностируются изменения со стороны сосудистой стенки (увеличение толщины комплекса «интима-медиа» коронарных сосудов и бедренных артерий) по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности [37,38].

После перенесенной ПЭ у женщин на 60% возрастает вероятность развития ишемического инсульта головного мозга [39].

По имеющимся статистическим данным перинатальная смертность при беременности, осложненной ПЭ, составляет 25-30%, ранняя неонатальная смертность - в среднем 7,5 на 1000 живорожденных [40,41].

Анализ неонатальных исходов при ПЭ, особенно с ранним дебютом (до 34 недель), свидетельствует о высокой частоте рождения гипотрофичных и недоношенных детей, повышенном риске развития респираторных, гематологических нарушений (анемия, полицитемия и тромбоцитопения новорожденных), внутричерепных кровоизлияний, некротизирующего энтероколита, инфекционных осложнений, что часто диктует необходимость наблюдения и лечения ребенка в отделениях интенсивной терапии, последующего перевода в детские больницы на второй этап выхаживания [42].

Кроме того, согласно данным литературы, ПЭ у матери повышает риск развития психоневрологических нарушений у детей [43]. Так, исследование когорты детей, рожденных от матерей с ПЭ, продемонстрировало повышенную частоту синдрома дефицита внимания и гиперактивности и олигофрении [44]. В других исследованиях авторы отмечают, что ПЭ ассоциируется с достоверно более высоким риском возникновения обструктивного апноэ во сне, эпилепсией и церебрального паралича у потомства [45].

Таким образом очевидно, что проблема снижения МС и частоты тяжелых осложнений ПЭ остается актуальной и до конца не решенной. Дефекты диагностики и оценки степени тяжести, отсутствие высоко эффективных инструментов прогнозирования тяжелого течения ПЭ, ошибки в ведении этой категории женщин во многом обусловлены отсутствием понимания истинной причины ПЭ, глубоких патофизиологических механизмов на молекулярном уровне. Этим же обусловлено и отсутствие эффективных методов лечения и профилактики ПЭ в практическом акушерстве. Данный факт не может не мотивировать к научному поиску, переосмыслению и систематизации имеющихся знаний и представлений.

## 1.2. Современные патофизиологические аспекты преэкламсии

Сложность и многогранность проблемы этиопатогенеза ПЭ подтверждается существованием множества концепций развития данного осложнения беременности [46-48]. Несмотря на имеющиеся многочисленные клинико-экспериментальные исследования, способствовавшие расширению знаний о некоторых аспектах происхождения гипертензивных расстройств у беременных, до настоящего времени отсутствует единое представление о природе данной проблемы, в связи с чем ПЭ по сей день остается «болезнью теорий» [49-51].

На сегодняшний день фокус внимания исследователей сосредоточен на теории плацентарной ишемии, иммунологической и генетической концепции развития ПЭ.

Известно, что ключевым событием физиологического развития плаценты является цитотрофобластическая инвазия в стенки спиральных артерий децидуального и миометриального сегментов, от успешности которой зависит адекватное формирование маточно-плацентарного кровотока, а соответственно рост и развитие плода на протяжении всей беременности [52,53].

Первые данные о взаимосвязи ПЭ с недостаточной гестационной перестройкой спиральных артерий матки были опубликованы более 40 лет назад [54,55]. Согласно современным представлениям, патологическая плацентация с аберрантным ремоделированием маточно-плацентарных артерий обнаруживается при широком спектре осложнений беременности, относящихся к группе «больших акушерских синдромов» («Great Obstetrical Syndromes») [56-59]. Объединить такие осложнения беременности, как ПЭ, ЗРП, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, поздний самопроизвольный выкидыш, отслойка плаценты позволила возникшая более 10 лет назад концепция об общности патофизиологических механизмов, которая на текущий момент подтверждается сходством медицинских и демографических факторов риска,

эпидемиологическими показателями, а также результатами лабораторных и инструментальных исследований [60-62].

Инвазия цитотрофобласта представляет собой сложный и многоэтапный процесс, механизмы реализации которого находятся под контролем большого количества сигнальных молекул, осуществляющих различные виды регуляции межмолекулярных и межклеточных взаимодействий [63]. Во время первой волны инвазии клетки вневорсинчатого цитотрофобласта достигают спиральных артерий эндометрия и постепенно окружают стенки децидуальных капилляров, что приводит к формированию вокруг этих сосудов цитотрофобластического «щита» [64]. Сначала внутрисосудистый цитотрофобласт, замещающий эндотелиоциты, располагается на внутренней поверхности сосудистых стенок, затем его комплексы из разрозненных и примыкающих друг к другу клеток частично перекрывают просвет артерии с формированием обтурирующих цитотрофобластических «пробок». Показано, что эти изменения предотвращают гиперперфузию формирующихся ворсин трофобласта, снижают интенсивность перекисного окисления липидов в клетках эндотелия спиральных артерий, что создает оптимальные условия для органогенеза плода. Ключевая роль образования обтурирующих цитотрофобластических «пробок» в капиллярах децидуальной ткани заключается в обеспечении защиты эмбриона от высокого сосудистого давления в лакунах [65]. При этом эффекторные свойства местных тканевых факторов, включая тромбомодулин, тканевой фактор, активатор плазминогена, позволяют эффективно регулировать локальный гемостаз, предотвращая процесс тромбообразования [66].

Примерно с 8-й недели беременности отмечается резкое повышение парциального давления кислорода в трофобласте, что обусловлено усилением перфузии материнской крови и ростом активности антиоксидантных комплексов [67]. Данные процессы имеют решающее значение в запуске дифференцировки плаценты. В то же время стоит подчеркнуть, что недостаточность или нарушение функциональной активности антиоксидантных ферментов способно привести к дефектам формирования фето-материнского комплекса, ассоциированного с

осложненным течением беременности как на ранних, так и на поздних сроках гестации [68,69].

С 16-ой недели беременности начинается вторая волна инвазии цитотрофобласта в радиальные сосуды миометрия. Интерстициальный цитотрофобласт распространяется вдоль сосудов по межмышечным промежуткам до внутренней трети миометрия [70], происходит постепенная потеря мышечного слоя средней и внутренней оболочек артерий, последняя из которых замещается фибриновыми депозитами. Клетки цитотрофобласта постепенно приобретают фенотипические свойства эндотелиальных [71].

Нарушение дилатации терминальных сегментов маточно-плацентарных артерий способствует сохранению неадекватной (сниженной) скорости кровотока, что приводит к снижению поступления кислорода и гипоксическому повреждению ворсин плаценты. Нарушение структуры и васкуляризации ворсин плаценты сопровождается развитием окклюзии сосудов и инфарктов в плаценте, а также способствует появлению некротических фрагментов плаценты в материнском кровотоке [44]. Морфологическое исследование плаценты при ПЭ выявляет многочисленные плацентарные инфаркты и склеротическое сужение артериол [72,73]. Дефект ремоделирования миометриальных сегментов спиральных артерий и наличие обструктивных сосудистых поражений позволяет объяснить частое сочетание ПЭ и ЗРП с инфарктами плаценты.

В аспекте рассмотрения вопроса развития плаценты особый интерес представляют иммунные процессы, обеспечивающие в первую очередь иммунологическую толерантность иммунной системы матери к полуаллогенному для нее плоду и плаценте. Известно, что в регуляции иммунного ответа при беременности важная роль отводится главному комплексу тканевой совместимости человека (HLA). В отличие от циркулирующих материнских лимфоцитов, несущих на своей поверхности полиморфные антигены HLA I и II классов, клетки инвазивного цитотрофобласта экспрессируют на своей поверхности неклассические, молекулы HLA-G и HLA-E, препятствующие лизису клеток

цитотрофобласта децидуальными натуральными киллерами (NK-клетками) и макрофагами [74].

Еще в 1994 году Colbern G. и соавт. показали, что в случае развития ПЭ имеет место достоверное снижение уровня HLA-G, ассоциированное с нарушением инвазии трофобласта [75]. Другие исследователи установили, что неправильное аллогенное распознавание отцовских HLA-C, экспрессирующихся на поверхности трофобласта, с киллерными иммуноглобулин-подобными рецепторами (KIR) на NK-клетках матери могут негативно влиять на процессы инвазии трофобласта и ремоделирования маточных сосудов [76,77]. Таким образом, определенные комбинации генотипов HLA-C и материнского KIR могут быть причиной патологической плацентации с последующим развитием системной воспалительной реакции и генерализованной эндотелиальной дисфункции, лежащих в основе ПЭ.

В рамках изучения вопросов иммунологии ПЭ, особое внимание уделяется роли отца в возникновении данного осложнения беременности [78,79]. Все больше ученых сходятся во мнении, что ПЭ обусловлена отсутствием или недостаточностью иммунологической толерантности матери к антигенным детерминантам плода отцовского генеза.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования демонстрируют, что семенная жидкость играет важную роль в обеспечении имплантации эмбриона и оптимальном развитии плаценты. Наличие в семенной жидкости отцовских HLA I и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), способствует привлечению лейкоцитов и регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), обеспечивая тем самым адаптацию сосудов матки и формирование толерантности к отцовским антигенам [80,81].

В процессе формирования плаценты синцитиотрофобласт постоянно контактирует с материнской кровью, взаимодействуя с клетками врождённого и адаптивного иммунитета. Показано, что плацентарные макрофагальные клетки, осуществляя фагоцитоз продуктов апоптоза после процесса реконструкции трофобласта, секретируют противовоспалительные медиаторы (в частности, IL-

10), тем самым формируя иммунологическую толерантность матери к плодово-плацентарному «аллотрансплантату» [82]. При ПЭ макрофаги, составляющие треть от общего числа иммуноцитов плаценты, путем секреции провоспалительных цитокинов индуцируют патологический иммунный ответ организма матери в виде гиперэргического воспаления [83]. Согласно данным литературы, цитокиновый профиль при ПЭ характеризуется более высокими концентрациями IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и сниженным уровнем IL-10 [84-86]. Некоторые из описанных медиаторов воспаления способны действовать в качестве хемоаттрактантов, способствуя усиленной активации и мобилизации лейкоцитов [87].

В исследованиях системы Т-лимфоцитов при беременности выявлено, что успешные взаимоотношения в системе «мать-плацента-плод» во многом обеспечиваются нормальной функциональной активностью Т-хелперов 2 типа (Th2). При этом в случае беременности, осложненной ПЭ, баланс Т-клеточного звена иммунитета смещается в сторону Т-хелперных реакций 1 типа (Th1) [59]. Данные иммунологические отклонения ассоциированы с нарушением процесса инвазии трофобласта и развитием гиперпродукции провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, приводящей к дисфункции материнского эндотелия и синцитиотрофобласта. Таким образом, дисбаланс регуляторных процессов на любом этапе плацентации может predispose к развитию ПЭ.

Согласно мнению других авторов, воспалительный процесс при ПЭ целесообразно рассматривать как результат возникшего дисбаланса между Th1, Th2, Th17 и Treg клетками. Так, активация Th17 клеток сопровождается секрецией провоспалительных цитокинов, индуцирующих воспаление [88,89]. Напротив, Treg, будучи антагонистами Th17, подавляют продукцию цитокинов, а также цитотоксическую активность клеток врожденного звена иммунитета, что в свою очередь приводит к развитию толерантности иммунной системы.

Последние годы фокус внимания исследователей прикован к генетическим и эпигенетическим аспектам развития осложнений беременности. Имеющаяся на сегодняшний день генетическая карта ПЭ достаточно разнообразна и включает

гены метаболизма, системы гемостаза, HLA, медиаторов воспаления, а также гены эндотелия и сосудистой системы [90-92].

В 2012 году М. Johnson и соавт. впервые провели полногеномное секвенирование пациенток с ПЭ [93]. Результаты данного исследования продемонстрировали значимую ассоциацию для полиморфных локусов rs 7579169 и rs 12711941 гена ингибина В, продуктом которого является гликопротеин, синтезируемый в клетках Сертоли семенных канальцев яичек мужчин и гранулезных клетках фолликулов яичников женщин.

В 2020 году крупный опубликованный метаанализ, в который включено почти 9515 женщин с ПЭ и 157719 здоровых беременных, показал, что геном беременной с ПЭ во многом схож с геномом пациенток с хронической артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, диабетом 2 типа и ожирением; авторами выявлена значимая связь полиморфизма гена растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в геноме плода с развитием ПЭ [94].

В 2023 г в американском журнале довольно большой группой авторов уже опубликован анализ полногеномного секвенирования ДНК 20064 женщин с преэклампсией и 703117 здоровых беременных. Ими идентифицировано 18 независимых локусов, связанных с ПЭ/эклампсией и гестационной гипертензией. Это локусы, связанные с передачей сигналов натрийуретических пептидов, ангиогенеза, функций почечных клубочков, развития трофобласта и иммунной дисрегуляции. Авторами разработаны и предложены полногеномные полигенные шкалы риска для прогнозирования ПЭ [95], которые, к сожалению, пока не могут применяться в широкой клинической практике, тем более в качестве методы скрининга.

Большое значение имеют работы, направленные на поиск ассоциаций полиморфных вариантов отдельных групп генов-кандидатов, кодирующих биологические пути, вовлеченные в патогенез ПЭ [96-98]. По данным, представленным за последнее время, более 100 полиморфных вариантов генов ассоциированы с ПЭ. Согласно многочисленным данным литературы важную роль

в патогенезе ПЭ играют гены вазоактивных гормонов (eNOS, ACE, AGT, AT1R, REN) [99].

Достижениями последних десятилетий была продемонстрирована фундаментальная роль эпигенетических изменений, определяющих степень активности определённых генов. Эпигенетическая регуляция лежит в основе геномного импринтинга - феномена, который характеризуется дифференциальной экспрессией гена в зависимости от его родительского происхождения – матери или отца. Показано, что около 20% из числа протестированных импритированных генов участвуют в формировании и развитии нервной системы, тогда как более 50% регулируют процессы роста эмбриона и плаценты. Интересно, что импритингованные ген, активные на материнской хромосоме, подавляют рост плода, в то время как отцовские гены, напротив, усиливают эти процессы [100]. Между тем наши знания в отношении генетических и эпигенетических механизмов формирования акушерской патологии все еще остаются фрагментарными.

Несмотря на разнообразие концепций развития ПЭ, большинство авторов сходятся во мнении, что ключевым звеном ее патогенеза является системное повреждение эндотелия сосудов микроциркуляции матери с развитием эндотелиальной дисфункции.

Известно, что эндотелий как активный эндокринный орган выполняет широкий спектр функций, включая поддержание баланса системы гемостаза и процессов фибринолиза, регуляцию сосудистого тонуса и проницаемости сосудов, модуляцию каскадов реакций воспаления [44]. Важной функцией интактного эндотелия в норме является ингибирование образования внутрисосудистых тромбов и активации тромбоцитов, что реализуется благодаря наличию отрицательно заряженной поверхности с различными антикоагулянтными свойствами. Установлено, что выстилающий эндотелиальную поверхность просвета сосудов отрицательно заряженный слой гликозаминогликанов подавляет синтез тромбина за счет взаимодействия с эндогенными циркулирующими антикоагулянтами и параллельно блокирует адгезию лейкоцитов и тромбоцитов. Важными компонентами процесса ингибирования активации тромбоцитов и

противодействия вазоконстрикции выступают также оксид азота и простациклины. Кроме того, физиологическая экспрессия эндотелиальными клетками различных антикоагулянтов, таких как тромбомодулин, эндотелиальный рецептор протеина С и таких веществ, как активатор тканевого плазминогена, представляет собой важное событие для запуска фибринолитической системы и активации протеина С [101,102].

Имеются сведения о деградации эндотелиального гликокаликса при ПЭ. Уменьшение степени экспрессированности тромбомодулина, которое зафиксировано при ПЭ, выступает достоверным маркером дисфункции эндотелия в ответ на острую воспалительную реакцию [103]. При этом отмеченное снижение физиологической плацентарной концентрации тромбомодулина демонстрирует достоверные корреляционные связи с уровнями антиангиогенных факторов. Дисбаланс в системе плацентарных ангиогенных факторов, характеризующийся избыточным уровнем растворимой *fms*-подобной тирозинкиназой 1 (sFlt-1) и растворимого эндоглина (sEng), в сочетании со снижением концентрации эндотелиального (VEGF) и плацентарного (PlGF) факторов роста обуславливает дополнительные нарушения процесса плацентации.

Развивавшаяся при ПЭ эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, сопровождается повышенным высвобождением эндотелиальных внеклеточных везикул, опосредующих провоспалительные и протромботические реакции. Показано, что указанные везикулы способны запускать каскады патологических сигнальных путей на тромбоцитах, нейтрофилах и других лейкоцитах [104]. В недавних исследованиях получены данные, свидетельствующие об активации под влиянием внеклеточных везикул механизмов НЕТоза – формирования так называемых внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs). За последние годы в научной литературе появились публикации, указывающие на иницирующую роль NETs в запуске эффекторных функций нейтрофилов при развитии онкологических, аутоиммунных заболеваний, метаболических и гематологических нарушений [105-107]. NETs представляют собой сети хроматина, гистоновых и негистоновых

белков, продуцируемых активированными нейтрофилами, и являются одним из связующих звеньев систем воспаления и коагуляцией [108].

Еще одним предполагаемым пусковым механизмом в формировании эндотелиальной дисфункции при ПЭ является иммунное повреждение сосудов, связанное с попаданием в системный кровоток матери продуктов ишемизированной плаценты. Прогрессирующая ишемия плаценты инициирует выброс множества частиц, образовавшихся в результате разрушения клеточных мембран («мусор» плаценты), в частности, апоптотических микрофрагментов синцитиотрофобласта, внеклеточной эмбриональной ДНК и цитоплазматических белков. Указанные молекулы по своей природе являются аллоантигенами для материнского организма и могут служить причиной нарушения иммунной толерантности [109]. Помимо того, апоптотические микрофрагменты синцитиотрофобласта могут выступать в качестве дополнительного источника sFlt-1 и sEng.

Особый интерес также представляют современные данные о связи метаболических нарушений и ПЭ [110-112]. Обсуждаются данные об общности формирования эндотелиальной дисфункции при ПЭ и гестационном сахарном диабете [113]. Сигналы, поступающие из плаценты и жировой ткани, могут способствовать системному воспалительному ответу матери с последующим возникновением сосудистого повреждения [114]. Перекрестное взаимодействие между вовлеченными органами может способствовать дальнейшему генерализации патологических сосудистых процессов при обоих акушерских осложнениях.

Установлена линейная зависимость между увеличением индекса массы тела и повышением риска развития ПЭ. Дисрегуляция в жировой ткани может усиливать провоспалительное состояние с высвобождением провоспалительных медиаторов, таких как резистин, TNF- $\alpha$  и IL-6. Окислительный стресс жировой ткани с выбросом большого количества окисленных липидов и белков в кровоток матери дополнительно повреждает эндотелий сосудов матери – процесс, сходный с патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, сердечная

недостаточность) и сахарного диабета 2 типа. Возникающие в результате системные нарушения имеют тяжелые кардиометаболические последствия для здоровья матери в будущем [115].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция при ПЭ ассоциирована с развитием провоспалительных изменений, вазоконстрикцией, гиперкоагуляцией, снижением репарационного потенциала эндотелия, повышенной адгезией и агрегацией форменных элементов крови, что имеет принципиальное значение в формировании долгосрочных последствий для матери и плода.

Описанная многогранность проблемы обуславливает тот факт, что этиологические факторы и молекулярные механизмы развития ПЭ на сегодняшний день остаются до конца не изучены. При этом очевидна необходимость четкой верификации факторов, способствующих инициированию и прогрессированию данного осложнения беременности, что имеет принципиальное значение для понимания патофизиологических механизмов и путей взаимодействия матери и плода.

### 1.3. Плацентарные нарушения при преэклампсии

Учитывая патофизиологические и клинические особенности развития и прогрессирования ПЭ, в настоящее время концептуально выделяют два ее фенотипа (Таблица 1) – ранняя (плацентарная) и поздняя (материнская) [116].

Таблица 1 - Клинические и патогенетические особенности ранней и поздней ПЭ [6]

|                          | Ранняя ПЭ                                                                                    | Поздняя ПЭ                                                                                  |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Патогенетический вариант | «Плацентарный синдром»<br>(отсутствие гестационной перестройки маточно-плацентарных артерий) | «Материнский синдром»<br>(гестационная перестройка маточно-плацентарных артерий адекватная) |
| Распространенность       | 0,38% (12% всех ПЭ)                                                                          | 2,72% (88% всех ПЭ)                                                                         |
| Степень тяжести          | Тяжелое течение                                                                              | Умеренное/реже тяжелое                                                                      |

Продолжение таблицы 1

|                                                             |         |        |
|-------------------------------------------------------------|---------|--------|
| HELLP                                                       | 40%     | 11,1%  |
| ЗРП                                                         | 60-80 % | 25%    |
| Малый для гестационного срока                               | 66,7%   | 31,9%  |
| Неонатальная смертность/тяжелая неонатальная заболеваемость | 27,7%   | 2,2%   |
| Повышение PI в маточных артериях                            | 88,6%   | 48,6%  |
| Патологические значения sFLT/PLGF                           | 80-90%  | 40-50% |

Ранняя ПЭ клинически манифестирует в более ранние сроки беременности, часто сопровождается ЗРП (задержкой роста плода), характеризуется плацентарной дисфункцией, нарушением перфузии, поверхностной инвазией трофобласта, неадекватной конверсией спиральных артерий, тяжелым стрессом синцитиотрофобласта, повышенными уровнями sFlt-1, снижением PLGF, а также высоким периферическим сосудистым сопротивлением и низким сердечным выбросом у матери.

Поздняя ПЭ обычно возникает в более поздние сроки беременности на фоне дисбаланса функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы матери и растущих требований развивающегося плода и плаценты, может развиваться и при макросомии плода, многоплодной беременности или перенашивании беременности. Дисфункция плаценты при этом выражена умеренно, соотношение sFlt-1/PLGF может быть нормальным или несколько повышенным, периферическое сосудистое сопротивление у матери низкое, сердечный выброс высокий, но возможности компенсации и адаптации не адекватны.

Подавляющее большинство случаев ПЭ (80–95%) относятся к позднему фенотипу, при котором гестационные преобразования маточно-плацентарных артерий происходят в полном объеме и темпы роста плода как правило не нарушены, в связи с чем поздняя ПЭ рассматривается как чисто материнский синдром. Однако проведенные исследования свидетельствуют о возможности рождения даже более тяжелых детей у некоторых женщин с поздней ПЭ, близкой к доношенному сроку [117]. При этом характерных изменений кровотока в сосудах

фетоплацентарного комплекса не обнаруживается. Эти данные были подтверждены еще в 2014 году Verlohren S. и соавт., которые на когорте более 26.000 женщин показали прямую корреляцию между высоким индексом резистентности в маточных артериях и ЗРП независимо от развития ПЭ [118].

Ранняя ПЭ на фоне недостаточности инвазии трофобласта развивается не более, чем в 5-20 % всех случаев ПЭ. Более того, в опубликованных исследованиях показано, что неспособность трофобласта к глубокой инвазии и полноценному ремоделированию спиральных артерий обнаруживается не только при ПЭ, но и при идиопатической ЗРП [119].

Кроме того, недавние исследования свидетельствуют о том, что ремоделирование спиральных и радиальных артерий матки может быть трофобласт-независимым и не ассоциируется с глубиной инвазии цитотрофобласта [120]. Данный процесс опосредуется децидуальными макрофагами и НК-клетками, которые секретируют множество факторов, способствующих лизису мышечного и эластического компонента, разрушению эндотелия спиральных артерий. Это связано со способностью эндотелиоцитов спиральных артерий реагировать на сигналы клеток инвазивного трофобласта выбросом хемокинов, которые рекрутируют НК-клетки и макрофаги.

Последние публикации постулируют [7], что аномальная плацентация на ранних сроках беременности и неспособность плаценты поддерживать адекватное кровоснабжение на более поздних сроках имеют общее конечное звено – «стресс» синцитиотрофобласта, который описан и при ранней (первичный), и при поздней ПЭ (вторичный). Важнейшие маркеры стресса представлены в Таблице 2.

В частности, нарушение функций митохондрий и стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР) приводят к остановке клеточного цикла, активации апоптоза, аутофагии и некрозу. Стресс синцитиотрофобласта сопровождается также повышенным выбросом внеклеточным везикул (экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца), способных специфически влиять на клетки-мишени.

Таблица 2 - Маркеры «стресса» синцитиотрофобласта при ПЭ [7]

| Маркеры «стресса» синцитиотрофобласта           | Пояснения                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Синцитиальные узелки                            | Маркер стресса, скопление транскрипционно неактивных ядер, норма для доношенной плаценты                                                 |
| Митохондриальный стресс                         | Набухание митохондрий, нарушение энергетического обеспечения клеток                                                                      |
| Стресс ЭПР («ответ несвернутых белков»)         | Неправильное сворачивание белков, компенсаторные реакции, остановка клеточного цикла                                                     |
| Воспалительный стресс                           | Повышенная продукция провоспалительных цитокинов                                                                                         |
| Окислительный стресс                            | Свободные радикалы (доноры электронов), NO, перекиси липидов, недостаточность антиокислительной защиты                                   |
| Апоптоз                                         | Удаление поврежденных клеток, клеток с поврежденной ДНК, образуются апоптотические тельца                                                |
| Аутофагия                                       | Деградация клеточных органелл в лизосомах                                                                                                |
| Некроз                                          | Полное разрушение клеток                                                                                                                 |
| Отложение компонентов комплемента               | Материнская иммунная «атака» на синцитиотрофобласт                                                                                       |
| Депозиты фибрина в межворсинчатом пространстве  | Звено материнской плацентарной мальперфузии<br>Маркер воспаления, ограничение фокальных синцитиальных повреждений                        |
| Старение плаценты                               | Остановка клеточного цикла (пролиферации), поддерживает гипохроическое воспаление, дисфункция теломер                                    |
| Выброс внеклеточных везикул                     | «Стрессовая» реакция клетки. Обладают специфическими сигнальными функциями на клетки-мишени (за счет содержания - ДНК, микроРНК, липиды) |
| Примечание: ЭПР – эндоплазматический ретикулум. |                                                                                                                                          |

Синцитиальные «ростки» и узелки — это два типа синцитиальных многоядерных агрегатов, которые легко визуализируются при проведении микроскопии. Первые состоят из выростов поверхности синцития, являются транскрипционно активными и нормальными структурами и присутствуют на ранних стадиях беременности. Синцитиальные узелки — это скопления транскрипционно неактивных ядер, число которых возрастает с увеличением срока беременности, а также при нарушениях маточно-плацентарного кровотока, в том

числе при ПЭ [121]. В работах *in vitro* увеличение числа синцитиальных узелков было экспериментально получено под действием факторов гипоксии и реактивных форм кислорода, выброс которых рассматривается как один из видов стрессового ответа.

К числу органелл, реагирующих на окислительный стресс, относят эндоплазматический ретикулум (ЭПР), митохондрии и ядра. Митохондрии и ЭПР, традиционно, рассматриваются как энергетические и белковые центры клеток, способные генерировать реактивные формы кислорода (ROS). Эти две органеллы тесно взаимодействуют друг с другом и могут обмениваться ROS, которые, в свою очередь, являются нормальным побочным продуктом кислородного метаболизма и при низких концентрациях способствуют клеточной сигнализации. Однако, быстро и многократно нарастающая концентрация ROS может привести к развитию окислительного стресса, сопровождающегося повреждением содержимого клетки.

Гистологическим признаком стресса ЭПР является расширение органеллы, что было отмечено еще 40 лет назад при изучении синцитиотрофобласта преэклампсических плацент [122]. Известно, что в ЭПР происходит большая часть трансляционного синтеза белка. Имеющий место в последующем фолдинг белков зависит от гликозилирования и образования сульфгидрильных связей, которые представляют по своей природе окислительные процессы. «Стресс» ЭПР возникает, когда белок неправильно свернут и не может быть экспортирован в аппарат Гольджи, производство белка блокируется. Это так называемый «ответ не сложенного белка» (unfolded protein response, UPR). UPR генерирует «факторы спасения», такие как шапероны и антиоксиданты, которые приводят к элиминации неправильно свернутых белков посредством деградации [123]. Поскольку ЭПР является основным резервуаром внутриклеточного кальция, то нарушение его гомеостаза дополнительно способствует распространению «стрессового» сигнала на другие клеточные компартменты.

В последнее время в синцитиотрофобласте также были обнаружены ядерный [124] и митохондриальный [125] стрессы. Митохондрии имеют собственную ДНК и синтезируют митохондриальные белки. При стрессе в них развивается

митохондриальный стресс, который сигнализирует о нарушении работы других органелл. Ядерный стресс проявляется в наличии окисленного пурина, 8-гидроксидезокси-игуанозина, что подтверждается иммуногистохимическими исследованиями. Таким образом, «стресс» митохондрий и ЭПР зачастую возникает одновременно и в совокупности вносит весомый вклад в общий уровень клеточного стресса.

Повреждение ДНК (ядерный «стресс») обычно является ответом на возникший в клетке окислительный «стресс» и представляет значительную опасность для функционирования клеток. Если клетка не может восстановить ДНК, она теряет способность к делению и свою нормальную функцию обновления ткани, частью которой она является. Ядерный «стресс» четко охарактеризован с помощью супрессоров опухолей, наиболее известным из которых является p53. Их основная функция - остановить пролиферацию поврежденной клетки («арест» клеточного цикла) или инициировать клеточную гибель.

Таким образом, если гомеостаз клетки не может быть восстановлен, запускаются адаптационные механизмы надклеточного уровня, такие как аутофагия и/или апоптоз, предохраняющий ткани и организм в целом от дисфункциональных и потенциально жизнеугрожающих нарушений. ЭПР и митохондрии могут индуцировать аутофагию, которая рассматривается как консервативный процесс деградации внутриклеточных структур лизосомальными ферментами. Аутофагия была продемонстрирована в синцитиотрофобласте плаценты женщин с ПЭ и ЗРП [126]. Апоптоз, в свою очередь, представляет собой тип запрограммированной клеточной смерти, которая может быть вызвана внеклеточными или внутриклеточными механизмами. В инициации и развитии апоптотической гибели задействован ряд протеолитических ферментов (каспаз), которые под действием регуляторных механизмов разрушают клетку. Итогом апоптоза является разрушение клетки на субклеточные мембраносвязанные везикулы, которые высвобождаются в виде апоптотических тел [127].

Общие реакции клеток на стресс очень разнообразны не только по причинам их возникновения, но и по механизмам ответа. Относительно недавно, в частности,

появились исследования, посвященные процессам высвобождения внеклеточных везикул (EVs). EVs включают экзосомы (диаметром около 100 нм), микровезикулы (0,1-1 мкм) и апоптотические тельца (0,5-5 мкм). В состав EVs входят различные мембранные белки, фосфолипиды и фрагменты геномной ДНК и РНК. Высвобождаемые EVs отражают характеристики клеток и выступают звеньями сигнальной системы межклеточной коммуникации [128].

Имеющиеся литературные данные указывают на взаимосвязь ПЭ с увеличением общего количества плацентарных EVs в плазме крови [129]. Представленные данные могут объясняться повышенной скоростью апоптоза синцитиотрофобласта при ПЭ по сравнению с физиологической беременностью. Интересен тот факт, что количество экзосом у пациенток с ранним дебютом ПЭ значительно выше, чем при поздней ПЭ. Salomon C. соавт. указывают, что повышение концентрации плацентарных EVs в условиях локальной ишемии сопряжено с нарушением плацентации [130].

Пациентки с ПЭ характеризуются более низкими уровнями плацентарных EVs, несущих NO-синтазы. Кроме того, при ПЭ увеличивается число EVs, экспрессирующих неприлизин – протеолитический фермент, имеющий важное значение при развитии АГ, сердечной недостаточности и иных кардиоваскулярных патологиях [131]. Kohli S. и соавт. показали, что EVs способны индуцировать тромботические и воспалительные реакции в плаценте посредством NLRP3-инфламмасомы. Активация инфламмасомы в клетках трофобласта стимулирует окислительный стресс, каскад воспалительных реакций, развитие эндотелиальной дисфункции, ассоциированные с нарушением плацентарно-маточного кровотока, АГ и почечной дисфункцией [132].

Согласно имеющимся данным, определяющую роль в развитии «стресса» синцитиотрофобласта при ПЭ представляют процессы клеточного старения (сенесценции), в результате которых происходит необратимая остановка клеточного цикла соматических клеток, способных к пролиферации. «Стареющие» клетки остаются метаболически активными, поддерживают гипозэргическую воспалительную реакцию с так называемым «секреторным» фенотипом,

ассоциированным со старением, который лежит в основе хронических воспалительных состояний в пожилом возрасте [133, 134]. Одной из основных причин клеточного старения является укорочение теломер - ДНК-белковых комплексов, обнаруживаемые на концах всех линейных хромосом. Теломеры богаты гуаниновыми нуклеотидами, что делает их чувствительными к окислительному стрессу и, в свою очередь может, ускорять их дисфункцию.

В связи с вышеизложенным, молекулярно-генетические исследования плаценты в норме и при осложненном течении беременности, несомненно, остаются актуальными и носят не только научный, но и практический интерес.

#### **1.4. Современные возможности транскриптомики в изучении преэклампсии**

Революционное развитие так называемых «омиксных» технологий в последние годы привело к кардинальным изменениям в экспериментальной биологии, биоинформатике и медицине. Появилась возможность беспрецедентного анализа и обработки колоссальных массивов данных, включая полномасштабный мониторинг пациентов в клинических исследованиях, усовершенствованы технологии разработки лекарственных препаратов, методики прогнозирования и ранней диагностики сложных гетерогенных патологических состояний и заболеваний. Значительно расширены и перспективы биомедицины, в частности, в отношении разработки персонализированных подходов к профилактике и лечению заболеваний у каждого конкретного пациента, что, несомненно, повлияет на качество и продолжительность жизни [135].

«Омиксными» называют технологии, которые основаны на достижениях геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики, липидомики и других наук, которые изучают структуру генома и пути реализации генетической

информации, то есть по сути являются важнейшим инструментом геномных и постгеномных исследований [136].

К числу наиболее быстро развивающихся «омиксных» направлений относится транскриптомика - исследование совокупности всех транскриптов, синтезируемых одной клеткой или группой клеток (различные РНК - микроРНК, мРНК, длинные некодирующие РНК и др.). Транскриптом отражает профиль экспрессии генов в данный момент времени и, в отличие от генома, активно меняется в зависимости от внешних условий и потребностей органа, окружающих тканей и организма в целом. Именно промежуточное положение транскриптома, между «статичным» геномом и чрезвычайно многообразным и «динамичным» протеомом, делает его удобным инструментом для изучения патофизиологических механизмов того или иного патологического процесса [137].

Из широкого спектра методов, применяемых для анализа транскриптома, наибольшее распространение в исследовательской деятельности приобрели технологии микрочипирования (ChIP-seq) и секвенирования РНК (RNA-seq) [138]. Методика ChIP-seq подразумевает гибридизацию флуоресцентно-меченых образцов нуклеиновой кислоты с микрочипами, содержащих тысячи образцов специфических последовательностей РНК или ДНК, связанных с жидким или твердым субстратом. ChIP-seq позволяет одновременно с высокой точностью проводить количественный анализ множества транскриптов и составлять классификатор генов. Наряду с этим существует ряд особенностей, включая сложности интерпретации данных, обусловленные перекрестной гибридизацией, ограниченность динамического диапазона детекции, необходимость использования сложных методов нормализации результатов для получения достоверных данных о сравнительной экспрессии продуктов разных генов, ограничивающих использование данного метода.

Технология RNA-seq является наиболее современным и прогрессивным методом исследования транскриптома [139]. В рамках данного метода происходит выделение тотальной клеточной РНК с ее последующей конвертацией в библиотеку фрагментов комплементарной ДНК с адапторами, подготовкой

библиотеки и секвенированием на специальных платформах. RNA-seq имеет ряд преимуществ, к числу которых относятся высокая чувствительность и специфичность, возможность установления точных границ транскрибируемого участка, отсутствие ограничений связанных с детекцией транскриптов только известных последовательностей генома и др. [140]. Конечным «продуктом» секвенирования являются полногеномные транскрипционные карты, включающие качественные и количественные характеристики экспрессии каждого гена [141].

В последние годы транскриптомные технологии находят все более широкое применение в различных областях биомедицины, в частности, в прогнозировании, диагностике и профилировании заболеваний акушерско-гинекологического профиля. Анализ современной научной литературы позволяет говорить об экспоненциальном росте исследований, посвященных полнотранскрипционному профилированию плаценты [135, 137, 142]. Анализ плацентарного транскриптома имеет решающее значение для расширения знаний о нормальном развитии и функционировании плаценты, позволяет учесть возможное влияние пола плода на профиль экспрессии генов, является незаменимым инструментом изучения основных патофизиологических механизмов развития плацентарных нарушений [9]. Транскриптом плаценты занимает седьмое место по сложности среди 50 тканей человека [142].

Транскриптомные исследования при ПЭ выявили нарушения регуляции экспрессии и функции многих белков, преимущественно синтезируемых плацентой, разнонаправленные изменения факторов транскрипции, а также сигнальных и киназных путей, особенно выраженные при ранней и тяжелой ПЭ. К настоящему времени выявлено почти 1500 дифференциально экспрессируемых генов при ПЭ, участвующих в таких процессах как регуляция артериального давления, апоптоз, рост и развитие плода, секреция гормонов, метаболизм, гомеостаз и передача сигналов. Из этого числа генов большая часть - это гены-регуляторы транскрипции, меньшая - гены, преимущественно экспрессируемые плацентой [143].

Экспериментальные исследования показали, что в процессе структурной и функциональной дифференцировки цитотрофобласта происходит изменение экспрессии генов – так называемое «перепрограммирование» транскриптома [144]. Так, в исследовании Lim Y.C. и соавт., в процессе изучения транскриптома плаценты, авторы продемонстрировали повышенную активность генов клеточной пролиферации и регуляции клеточного цикла у женщин в I триместре беременности что отражает быстрый рост плаценты на ранних сроках гестации [145]. Сопоставление данных транскриптома с гистологическим исследованием в третьем триместре позволило идентифицировать молекулярные маркеры нормального созревания ворсин плаценты [145, 146]. Wang B. И соавт., проведя полногеномный анализ цитотрофобласта ворсин плаценты, идентифицировали группу генов, составляющих ключевые сигнальные пути, участвующие в инициации родов [147].

Одно из самых ранних исследований, в котором было проведено ChIP-seq для изучения дифференциальной экспрессии генов в плацентарной ткани, относится к 2009 году. Группа авторов под руководством Founds S.A. проанализировала полученные при биопсии образцы ворсин хориона в I триместре беременности и установила дисрегуляцию экспрессии 36 генов, вовлеченных в процессы формирования иммунного ответа, воспаления и миграции клеток [148]. Особо стоит отметить, что нарушения, установленные по результатам работы, были выявлены за 6 месяцев до манифестации клинических симптомов ПЭ, что подтверждает ключевое значение нарушений плацентации в генезе данной патологии.

В пользу данного утверждения выступают и результаты других зарубежных работ, демонстрирующих общие молекулярные механизмы развития ПЭ и ЗРП. В частности, обнаружена дифференциальная экспрессия генов, участвующих в процессах плацентарного ангиогенеза и иммунной регуляции [149,150].

В ряде ранее выполненных транскриптомных исследований был продемонстрирован значимый вклад в патофизиологию ПЭ дисрегуляции экспрессии генов окислительного стресса и воспаления [151]. Финские ученые

Kaartokallio T. и соавт. в своей работе по изучению регуляции экспрессии генов в образцах плацентарной ткани у беременных с ПЭ обнаружили и описали выраженный молекулярный дисбаланс процессов, связанных с развитием тканей, поддержанием гомеостаза и формирования иммунного ответа. Интересно, что выявленные нарушения по своим характеристикам были сходны с механизмом развития некоторых аутоиммунных заболеваний. Помимо этого, авторы указывают на наличие общих патогенетических механизмов развития ПЭ и дисфункции сердечно-сосудистой системы [143]. Данные о сходных геномных и транскриптомных нарушениях в генезе ПЭ и сердечно-сосудистых патологий были подтверждены также в работах других авторов [152].

В контексте рассматриваемой проблемы интерес представляет публикация Louwen F. и соавт. Проведенный транскриптомный анализ ткани плаценты у пациенток с ПЭ позволил авторам получить противоречивые данные в отношении дифференциальной экспрессии генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, апоптоза, развитии воспаления и поддержания сосудистого тонуса. По мнению авторов, подобные неоднозначные результаты могут объясняться не только методологическими погрешностями, но и фенотипической гетерогенностью ПЭ [153]. Так, в недавнем исследовании Ren Z. и соавт. идентифицировали два «набора» дисрегуляторных генов и указали на существование различных молекулярных механизмов развития ранней и поздней ПЭ [154]. Напротив, британские ученые Gong S. и соавт. в ходе проведенного транскрипционного анализа плаценты описали множественные общие пути развития как ранней, так и поздней ПЭ [142].

Установлено, что некоторые продукты аномальной экспрессии генов вневорсинчатого трофобласта, идентифицированные в ходе RNA-seq, могут выявляться и в системном кровотоке беременных женщин, что делает данные молекулы потенциально перспективными маркерами для независимой диагностики нарушений плацентации [155].

Практическое применение данных полногеномного профилирования плаценты человека, имеет несколько направлений [9]. Во-первых,

высокопроизводительный транскриптомный анализ плаценты на протяжении всей беременности может помочь лучше изучить физиологические особенности развития здорового плода и плаценты. Во-вторых – проследить, как плацента реагирует и адаптируется в ответ на различные повреждающие факторы при осложненной беременности. В-третьих, позволяет выявить патологические изменения, свойственные разным клиническим фенотипам ПЭ. И последнее – полученные данные полногеномного профилирования могут быть использованы для разработки биомаркеров и мишеней для прогнозирования, диагностики и таргетной терапии тех или иных заболеваний и осложнений беременности [135, 137].

### **1.5. Роль микроРНК в развитии преэклампсии**

В настоящее время не вызывает сомнения факт о том, что регуляция ключевых процессов плацентации находится под контролем огромного числа генов, расположенных в различных хромосомах. Основным носителем генетической информации является ДНК, в то же время большой объем генетической информации локализован в некодирующих РНК, наиболее изученными из которых в настоящий момент являются микроРНК [156].

МикроРНК представляют собой группу небольших некодирующих РНК (19-24 нуклеотида), играющих ключевую роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов различных клеток и тканей [157]. Первая микроРНК была обнаружена при изучении свободноживущих нематод *C. elegans*. В 1993 году Lee R. C. et al. выяснили, что *lin-4* - ген, контролирующий продолжительность личиночной стадии развития *C. elegans*, не кодирует никакого белка, а вместо этого продуцирует пару микроРНК [158].

Реализация функционального потенциала рассматриваемых молекул происходит путем связывания микроРНК с мРНК-мишенью. Чаще всего данное

связывание происходит в области комплементарного участка 3'-нетранслируемой области мРНК (3'-UTR), что приводит к расщеплению последней белком из семейства Argonaute. Установлено, что одна молекула микроРНК может взаимодействовать с несколькими мРНК, а каждая мРНК может регулироваться несколькими микроРНК [159].

Нарушение транскриптного профиля, ассоциированное с нарушением экспрессии микроРНК, становится причиной протеомных и метаболомных изменений, которые лежат в основе широчайшего спектра заболеваний на клеточном, тканевом, органном и системном уровнях.

В современных биологических базах данных к настоящему моменту накоплены сведения о тысячах различных микроРНК и их генах-мишенях [160]. Установлена фундаментальная роль микроРНК в регуляции широкого спектра биологических процессов, включая клеточный цикл, апоптоз, ангиогенез, иммунный ответ, воспаление и иные каскады сигнальных реакций [11].

Благодаря развитию биоинформационных технологий стало возможным идентифицировать конкретные микроРНК, вовлеченные в развитие ряда кардиоваскулярных, метаболических и нейродегенеративных заболеваний, аутоиммунных нарушений и онкопатологий [13-16,161].

Упомянутые прорывные достижения в области транскриптомики открыли широкие возможности и для акушерско-гинекологической практики.

Важность микроРНК в регуляции беременности была продемонстрирована как на мышинной модели, так и в тканях человека путем подавления Dicer - фермента из семейства РНКазы III, «разрезающего» двухцепочечные молекулы РНК и пре-микроРНК с получением коротких двухцепочечных РНК-фрагментов, в том числе микроРНК. Делеция Dicer приводила к морфологическим изменениям в органах женской репродуктивной системы, а в последующем – к бесплодию [162]. Более того, делеция Dicer в плацентарных эксплантах вызывала глобальное снижение количества микроРНК, что приводило к усилению пролиферации цитотрофобласта посредством активации промитогенных сигнальных молекул [163].

Установлено, что основным источником внеклеточных микроРНК на протяжении всего периода беременности являются клетки трофобласта [164]. Трофобласт продуцирует экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца, содержащие микроРНК. Также плацентарные микроРНК присутствуют в системном кровотоке беременных женщин в комплексе с белками семейства Argonaute или белками липидов высокой плотности [164]. Как показано, плацентарные микроРНК высвобождаются из клеток трофобласта в кровоток матери посредством экзосом - экстрацеллюлярных везикул диаметром от 20–200 нм, которые содержат белки, липиды, микроРНК, мРНК и ДНК. Попадая в материнский кровоток, они способны модифицировать функции «клеток-мишеней» (подавление/активация иммунных клеток, формирование иммунной толерантности, способствуют пролиферации и инвазии трофобласта и др.), при этом специфику клеток и их нарушения во многом определяют микроРНК [165,166].

В ткани плаценты идентифицировано около 600 плацентоспецифичных микроРНК, при этом их эффекторный потенциал остается еще не до конца изученным [164]. Интерес вызывает тот факт, что ряд микроРНК детектируются только на определенных сроках гестации, что указывает на функциональную специфичность этих молекул.

Изменение профиля микроРНК в плацентарной ткани в настоящее время рассматривается в качестве одного из важнейших регуляторных молекулярно-генетических механизмов, обеспечивающих успешную реализацию беременности, начиная с момента прикрепления бластоцисты и до рождения плода [167-169].

Накопленные данные исследований последних лет позволили выделить специфичные для плаценты микроРНК, которые экспрессируются клетками трофобласта и являются производными трех кластеров: кластер микроРНК 14 хромосомы (C14MC), кластер микроРНК 19 хромосомы (C19MC) и микроРНК-371-373 [170]. Два кластера импринтированы: микроРНК C19MC (хромосома 19; 46 генов микроРНК) экспрессируются исключительно с отцовской хромосомы, а

микроРНК C14МС (хромосома 14; 52 гена микроРНК) - исключительно с материнской [171,172].

«Отцовский» кластер C19МС является крупнейшим кластером микроРНК человека, который содержит 46 генов микроРНК [173]. C19МС в высокой степени экспрессируется на самых ранних сроках беременности, потенциально регулируя уровень экспрессии важнейших генов, которые обеспечивают глубокую инвазию трофобласта и ремоделирование спиральных артерий матки. К концу гестационного процесса уровни экспрессии микроРНК C19МС вновь возрастают [171]. В настоящее время известно, что измененная плацентарная или плазменная экспрессия разных микроРНК кластера C19МС ассоциируется с осложненным течением беременности (ПЭ, ЗРП, преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды, гестационный диабет и др.) [165,174]. Так, в работе Vashukova et al., авторы обнаружили повышенные уровни 11 микроРНК из кластера C19МС в плацентах пациенток с ПЭ (miR-515-3p, miR-515-5p, miR-516a-5p, miR-518a, miR-518c, miR-518e, miR-518f, miR-519e, miR-520a, miR-524 и miR-527) и указали на вовлеченность данных микроРНК в сигнальные пути, характерные для ПЭ [175]. В исследовании Hromadnikova I. и соавт., показана связь между повышением циркулирующих микроРНК C19МС (miR-516b-5b, miR-517-5p, miR-520a-5p, miR-525-5p и miR-526a) и ПЭ [176]. Позже данной группой ученых было высказано предположение о том, что повышенные уровни циркулирующей miR-517-5p в первом триместре беременности могут служить достоверными маркерами развития ПЭ. Стоит также отметить, что аберрантная экспрессия микроРНК из кластера C19МС в плаценте также наблюдалась в случаях развития ЗРП [177].

«Материнский» кластер C14МС состоит из 52 генов микроРНК, которые экспрессируются в развивающейся эмбриональной и плацентарной ткани [173]. Предполагается, что микроРНК указанного кластера вовлечены в регуляцию метаболизма РНК, эмбрионального развития и образования нервных клеток. Высокие уровни экспрессии микроРНК из кластера C19МС сохраняются на протяжении всей беременности. При этом наиболее высокие уровни этих молекул

отмечаются в I триместре и непосредственно перед родами, что указывает роль кластер C14MC в обеспечении физиологической плацентации и развитии плода, а также поддержке организма матери [170].

Кластер генов miR-371-373 является еще одним ко-регулятором плацентарного транскриптома с ограниченной экспрессией в клетках трофобласта и эмбриональных стволовых клетках [178]. Принадлежащие к данному кластеру микроРНК - miR-371-5p, miR-372 и miR-373-5p, вероятнее всего участвуют в контроле жизненного цикла клетки, регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и клеточной гибели [179].

Первые доказательства о вероятной вовлеченности микроРНК в патогенез ПЭ относятся еще к 2007 году. Тогда Pineles B.L. и соавт. были идентифицированы miR-210 и miR-182, которые были гиперэкспрессированы в ткани плаценты при ПЭ [180]. Установлено, что гены-мишени обеих микроРНК участвуют в регуляции ангиогенеза и модулировании иммунных процессов [181].

Постепенно в мировой науке накапливаются данные об изменении уровней экспрессии плацентарных и циркулирующих микроРНК у пациенток с ПЭ, однако их роль в ее патогенезе и патогенезе других плацентарных нарушений до конца не изучена. Некоторые авторы демонстрируют, что в случае развития ПЭ имеет место aberrantная экспрессия микроРНК, задействованных в регуляции клеточного цикла, формировании сердечно-сосудистой и репродуктивной систем, контроле метаболических процессов, модуляции реакций иммунного ответа и иных биологических функциях [182]. Согласно имеющимся литературным данным, идентифицированы микроРНК, координирующие различные процессы клеток трофобласта, в частности, пролиферацию (miR-137, miR-141, miR-155, miR-376c, miR-378a-5p, miR-675), дифференцировку (miR-17/92, miR-424), миграцию и инвазию (miR-18a, miR-21, miR-34a, miR-29b, miR-137, miR-155, miR-376c, miR-378a-5p), апоптоз (miR-18a, miR-29b, miR-101, miR-182) и ангиогенез (miR-15a, miR-17/92, miR-29b, miR-126, miR-155) [183]. Выявлены микроРНК, мишенями которых являются компоненты сигнальных путей NF-κB (Let-7) и TGF-β (miR-181), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (miR-27a, miR-155, miR-199b, miR-

429), метаболизма NO (miR-93, miR-155, miR-205, miR-224, miR-424, miR-451, miR-491) [184]. Некоторые специфичные для плаценты микроРНК, экспрессирующиеся клетками трофобласта и далее секретирующиеся в материнский кровоток с помощью экзосом [185], в итоге могут приводить к системной эндотелиальной и сосудистой дисфункции [182].

Направленность современных исследований заключается в выявлении не одной-двух, а целых панелей микроРНК, которые могут быть потенциальными неинвазивными биомаркерами для предикции и диагностики ПЭ. Исследованы и выделены микроРНК, определение которых в течение второго триместра беременности помогает прогнозировать развитие ранней или поздней ПЭ; постепенно пополняется список микроРНК – потенциальных предикторов тяжести ПЭ (в частности, кластера C19MC) [186,187].

Необходимо учитывать, что прогрессирование плацентарной дисфункции может индуцировать постепенное высвобождение плацентарных медиаторов (включая микроРНК) в кровоток матери, что приводит к дальнейшему диффузному повреждению сосудов и увеличению дифференциальных профилей циркулирующих микроРНК. Исследования зарубежных коллег показали, что профилирование микроРНК в мононуклеарных клетках периферической крови матери уже в первом триместре беременности может успешно прогнозировать такие неблагоприятные исходы, как невынашивание беременности и ПЭ [187,188].

Рассматривая в качестве центрального звена патогенеза ПЭ развитие эндотелиальной дисфункции, получены данные об aberrantном профиле микроРНК в материнских эндотелиальных клетках-предшественниках (ЭПК) и эндотелиоцитах сосудов пуповины по сравнению со здоровыми беременностями [189]. Снижение количества клеток и колониеобразующих единиц материнских ЭПК описывается авторами как признак нарушения репаративной способности эндотелия при ПЭ. Поскольку микроРНК играют решающую роль в регуляции и поддержании физиологического состояния эндотелия сосудов, они могут быть мишенью терапии на основе микроРНК посредством перепрограммирования эндотелиальных клеток; исследования в данном направлении уже ведутся.

Учитывая, что микроРНК могут быть обнаружены в биологических жидкостях организма, таких как плазма, сыворотка, слюна и моча, эти молекулы являются идеальными неинвазивными диагностическими и прогностическими биомаркерами при акушерских осложнениях. В контексте ПЭ дифференциально экспрессируемые микроРНК могут быть качественными молекулярными маркерами для раннего выявления, диагностики и мониторинга течения ПЭ, а также для последующего наблюдения за пациенткой и ее ребенком. В многочисленных исследованиях неоднократно предпринимались попытки установить прогностический потенциал той или иной микроРНК. Между тем результаты имеющихся на сегодняшний день исследований носят противоречивый характер. Дальнейшие исследования в области транскриптомики являются несомненно актуальными и могут способствовать уточнению молекулярных механизмов развития ПЭ, поиску новых биомаркеров и разработке персонифицированной системы ведения беременных с ПЭ с целью улучшения материнских и перинатальных исходов.

Таким образом, изучение транскриптома микроРНК имеет большое значение для понимания механизмов регуляции транскриптома в целом. Анализ транскриптома микроРНК плаценты позволяет выявить изменения в экспрессии микроРНК, ассоциированных с ПЭ, которые вовлечены в регулирование большого числа биологических процессов и определяют особенности патофизиологии ПЭ.

## **ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Дизайн исследования. Критерии включения и невключения в исследование**

Настоящая научно-исследовательская работа выполнялась в период 2020-2023 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ), факультет биологии и биотехнологии.

Для достижения итоговой цели и реализации поставленных задач данная работа проводилась в три этапа (Рисунок 1):

- 1 – ретроспективный анализ;
- 2 – анализ транскриптома плаценты;
- 3 – определение патогенетически значимых при ПЭ микроРНК в плазме крови беременных.

На I этапе исследования проведен ретроспективный анализ 200 историй беременности и родов пациенток, которые были родоразрешены в родильном доме №4 и родильном доме №17 (филиал №1 ГКБ им. В.В. Виноградова) в 2020-2023 годы. Пациентки разделены на три группы. В основную группу включены

пациентки с диагностированной ПЭ ( $n = 100$ ): I подгруппу составили 35 женщин с ранней ПЭ (клиническая манифестация до 34 недель гестации), II подгруппу – 65 пациенток с поздней ПЭ (клиническая манифестация после 34 недель). В контрольную группу включены относительно здоровые женщины с физиологическим течением беременности и родов ( $n = 100$ ).

Критерии включения в основную группу:

- возраст от 18 до 45 лет;
- одноплодная беременность;
- наличие ПЭ, диагностированной в соответствии с критериями, указанными в Федеральных клинических рекомендациях «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» [223];

Критерии включения в контрольную группу:

- возраст от 18 до 45 лет;
- одноплодная беременность;
- отсутствие соматических заболеваний;
- физиологическое течение беременности и родов.

Критерии невключения:

- возраст младше 18 лет и старше 45 лет;
- декомпенсированные формы экстрагенитальной патологии;
- инфекционно-воспалительные заболевания в фазе обострения;
- многоплодная беременность;
- беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

Исходя из данных медицинской документации пациенток, вошедших в ретроспективный анализ, изучено состояние их репродуктивного и соматического здоровья. Сравнение течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных, а также результатов лабораторных и инструментальных исследований было проведено с разделением основной группы беременных с ПЭ на подгруппы: по сроку дебюта патологии (ранняя ПЭ ( $n=35$ ) и

поздняя ПЭ (n=65)). На основе анализа полученной информации создана математическая модель прогноза развития ПЭ.

Для более глубокого изучения молекулярных механизмов развития ПЭ на II этапе было проведено одномоментное когортное рандомизированное исследование в параллельных группах пациенток с ПЭ (I группа - основная, n=20) и физиологическим течением беременности (II группа - контрольная, n=20): изучен транскриптом микроРНК ткани плаценты методом глубокого секвенирования (NGS) при разных клинических фенотипах ПЭ (ранней и поздней, сочетанной с ЗРП и без ЗРП). В дальнейшем выявленные патогенетически значимые в развитии ПЭ плацентарные микроРНК определены в плазме крови у этих пациенток.

Критерии включения в основную группу:

- возраст от 18 до 45 лет;
- одноплодная беременность в сроки гестации от 22 до 42 нед;
- наличие ПЭ, диагностированной в соответствии с критериями, указанными в Федеральных клинических рекомендациях «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» [31];
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу:

- возраст от 18 до 45 лет;
- одноплодная беременность в сроки гестации от 22 до 42 нед;
- отсутствие соматических заболеваний;
- физиологическое течение беременности и родов;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- возраст младше 18 лет и старше 45 лет;
- декомпенсированные формы экстрагенитальной патологии;
- инфекционно-воспалительные заболевания в фазе обострения;

- многоплодная беременность;
- беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий;
- отказ от участия в исследовании.

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

На III этапе проводился анализ микроРНК в плазме крови пациенток методом ПЦР в режиме реального времени: определялся уровень экспрессии дифференциально экспрессируемых при ПЭ плацентарных микроРНК, выявленных на предыдущем этапе, а также, учитывая современные представления о патогенезе ранней и поздней ПЭ, дополнительно определены микроРНК, ассоциированные с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями. Анализ проводился у 20 здоровых беременных и 20 женщин с ПЭ, у которых исследовался транскриптом микроРНК плаценты, а также дополнительно набраны 20 здоровых беременных и 22 пациентки с ПЭ. Таким образом, в контрольную группу вошли 40 женщин с физиологическим течением беременности, в основную группу - 42 пациентки с ПЭ. Для уточнения специфической роли выявленных микроРНК в развитии плацентарных нарушений, набрана III группа пациенток с ЗРП без ПЭ – группа сравнения (n=20). Диагноз «ЗРП» устанавливался в соответствии с критериями, указанными в Федеральных клинических рекомендациях «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» [190]. Проанализирована диагностическая и прогностическая значимость микроРНК в развитии ПЭ и неблагоприятных исходов беременности и родов.

Критерии включения в основную и контрольную группу, критерии невключения аналогичны предыдущему этапу.

Критерии включения пациенток в группу сравнения:

- возраст от 18 до 45 лет;
- одноплодная беременность в сроки гестации от 22 до 42 нед;
- наличие ЗРП I, II и III степени;

- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

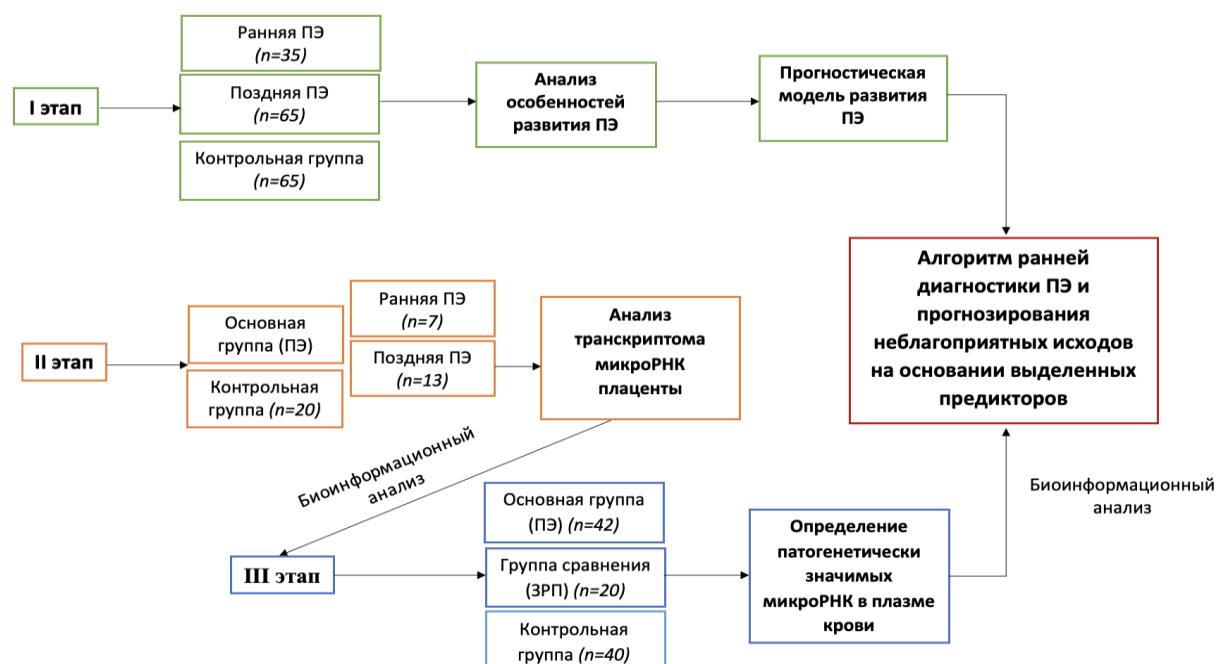


Рисунок 1 - Дизайн исследования

## 2.2. Общеклинические методы

### 2.2.1. Сбор анамнеза и объективный осмотр

У всех пациенток, включенных в данную работу, в рамках общеклинических методов исследования осуществляли подробный сбор анамнеза и проводили общий и специальный акушерско-гинекологический осмотр.

В процессе получения анамнестических данных уточнялось наличие жалоб, особенности роста и развития пациентки, регистрировались сведения о наличии наследственных заболеваний, экстрагенитальных и гинекологических коморбидных состояний, полученных травмах и перенесенных операциях.

Значительное внимание уделялось акушерскому анамнезу, проведенной прегравидарной подготовке, анализировались результаты ранее выполненных лабораторных и инструментальных исследований.

В ходе общего объективного осмотра оценивались антропометрические параметры пациенток, проводилась оценка состояния кожных покровов и слизистых оболочек, лимфоузлов, дыхательной, кардиоваскулярной, пищеварительной, мочевыделительной, эндокринной и нервной систем. Измерение значений артериального давления (АД) проводилось с использованием ртутного тонометра по методу Н.С. Короткова.

Специализированное обследование включало в себя проведение наружного акушерского исследования, осмотра шейки матки в зеркалах, бимануального исследования, определение частоты сердечных сокращений плода.

### **2.2.2. Лабораторное обследование**

Всем пациенткам, включенным в исследование, было выполнено стандартное лабораторное обследование. Биоматериалом для проведения исследований являлась венозная кровь, полученная в утренние часы, натощак, путём пункции локтевой вены.

Показатели клинического анализа крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе MEK-6510 (Nihon Kohden, Япония) колориметрическим методом с лаурил сульфат натрием (Sodium Lauryl Sulfat, SLS), использовали метод капиллярной фотометрии.

Оценка параметров биохимического анализа крови производилась турбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе А-25 (BioSystems, Испания).

Изучение системы гемостаза осуществляли клоттинговым методом на автоматическом анализаторе Sysmex CA-660 (Sysmex, Япония).

Общий анализ мочи проводили методом сухой химии на автоматическом анализаторе Laura XL (Erba, Чехия).

Определение протеинурии в суточной моче производили турбидиметрический методом с использованием 3% сульфосалициловой кислоты. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ [191].

### **2.2.3. Инструментальное обследование**

Инструментальное обследование включало проведение суточное мониторирование артериального давления (СМАД), ультразвукового (УЗИ), доплерометрического и кардиотокографического исследований.

Определение показателей суточного профиля артериального давления проводили с помощью неинвазивного портативного монитора АВРМ-04 (Meditech, Венгрия).

УЗИ органов малого таза проводили в 11-14, 24-26 и 30-32 недели беременности на аппарате General Electric Voluson e6 (США). Исследование проводили по стандартному протоколу с определением фетометрических показателей плода, состояния плаценты, объема и характера околоплодных вод, длины шейки матки.

В ходе доплерометрического исследование, проведенного также на ультразвуковом сканере General Electric Voluson e6 (США), в режиме пульсовой доплеровской волны оценивались скоростные параметры фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотоков.

При проведении антенатальной и интранатальной кардиотокографии на аппарате Sonicaid Team (Великобритания) анализировали характер базального ритма, вариабельность базального ритма, количество акцелераций и их амплитуду,

количество децелераций, их характер и амплитуду, характер сократительной активности матки.

#### **2.2.4. Изучение состояния новорожденных**

На этапе раннего неонатального периода совместно с неонатологом проводилась оценка состояния новорождённого по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, устанавливались массо-ростовые показатели, диагностировались осложнения.

### **2.3. Специальные методы исследования**

#### **2.3.1. Выделение РНК из плацентарных тканей**

Образцы плацентарной ткани получали после родоразрешения. Для получения фрагментов плацентарной ткани осуществляли срез через всю толщу плаценты от хориальной до базальной пластинки. Полученный плацентарный биоптат размерами 0,75×0,75 см помещали в криопробирку, содержащую стабилизирующий раствор RNeasy (Thermo Fisher Scientific, США) и хранили при температуре -80°C до проведения исследований.

Выделение тотальной РНК из образцов ткани плаценты проводили методом фенольной экстракции. Качество выделенной РНК определялась с помощью флуориметра DeNovix (Thermo Fisher Scientific, США).

### **2.3.2. Глубокое секвенирование плацентарных микроРНК плаценты**

Библиотеки комплементарной ДНК (кДНК) из образцов тотальной РНК готовили с использованием наборов NEBNext Multiplex Small RNA Library Prep Set for Illumina (New England Biolabs, Германия). Секвенирование проводили на платформе Illumina NextSeq (NGS) с использованием реагентов и расходных материалов фирмы Illumina, Inc. (США). Качественный и количественный анализ библиотек проводили при помощи микроэлектрофореза (Agilent Technologies, США) и флуорометрии (Qubit, Thermo Fisher Scientific, США). Качество секвенирования оценивали с использованием сервиса BaseSpace (Illumina, Inc., США).

### **2.3.3. Определение уровней экспрессии микроРНК в плазме крови**

Венозную кровь из локтевой вены забирали в вакуумные пробирки типа Vacuette® с антикоагулянтом. После чего центрифугировали образцы при 300g в течение 20 минут. Затем осуществлялся сбор плазмы, после чего образцы повторно центрифугировали при 14500g в течение 10 минут. Экстракцию тотальной РНК из 200 мкл плазмы крови осуществляли с помощью набора реагентов miRNEasy Serum/Plasma kit (Qiagen, Германия) с предварительным добавлением  $5,6 \times 10^8$  копий синтетической микроРНК cel-miR-39 (Qiagen, Германия) после инкубации плазмы с фенольной смесью Qiazol. Cel-miR-39 использовали в качестве внутреннего контроля эффективности выделения РНК, синтеза кДНК и количественной ПЦР-РВ.

#### **2.3.4. Обратная транскрипция и количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ)**

16 мкл РНК, выделенной из каждого образца, конвертировали в кДНК в реакционной смеси (20 мкл), содержащей буфер (10x E. coli Poly(A) Polymerase Reaction Buffer), АТФ и поли(А)-полимеразу из набора E. coli Poly(A) Polymerase kit, а также смесь нуклеотидов и обратную транскриптазу из набора MMLV RT kit (Евроген, Россия) и универсальный праймер (CAGGTCCAGT(14)VN), путем инкубации при 37°C в течение 60 минут с последующей инкубацией при 85°C в течение 5 мин. кДНК служила в качестве матрицы в ПЦР с использованием специфической пары праймеров для каждой исследуемой микроРНК и готовой ПЦР-смеси 5x SYBR Green PCR Kit (Qiagen, Германия). ПЦР-РВ проводили по следующему протоколу: 95°C – 15 мин; 40 циклов: 95°C – 20 с, 60°C – 10 с, 72° – 15 с. в амплификаторе ДТ-прайм (ДНК-технология, Россия).

#### **2.3.5. Биоинформационный анализ**

Анализ сигнальных путей и биологических процессов, в которые вовлечены дифференциально экспрессируемые при ПЭ плацентарные микроРНК проводился с помощью баз данных DIANA miRPath v.4.0 [<http://www.microna.gr/miRPathv4>] и KEGG («Kyoto encyclopedia of genes and genome») [<https://www.genome.jp/>].

#### **2.4. Статистические методы исследования**

Статистическую обработку данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием лицензионного пакета программ SPSS 26 и Statistica

12. При проведении ретроспективного анализа данных историй родов, а также при оценке клинических данных пациенток на этапе проспективного исследования, все количественные показатели проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку все исследуемые данные не являлись выборкой из нормально распределенной совокупности, то для характеристики количественных показателей были использованы медиана и квартили в формате Ме (Q 25%; Q 75%), где Ме — медиана, а Q 25% и Q 75% — верхний и нижний квартили. Категориальные показатели были охарактеризованы в формате абс(%). Для сравнения количественных данных применялись непараметрические методы Краскела–Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществлялось попарное сравнение групп с помощью U-критерия Манна–Уитни для несвязанных совокупностей. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони: при сравнении трех исследуемых групп с учетом данной поправки критическая величина уровня значимости  $p < 0,017$ .

При сравнении категориальных показателей между группами применяли двусторонний критерий Фишера. При невозможности использования критерия Фишера (одна из долей при сопоставлении двух выборок равна 0% или 100%) использовали Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек.

Уровень экспрессии плацентарных микроРНК был вычислен по формуле:

$$\log_2 \left( \frac{X}{N} \cdot 1000000 \right), \quad (1)$$

где  $X$  — количество ридов микроРНК в образце;

$N$  — общее количество ридов микроРНК.

Анализ значимости различий уровней экспрессии исследуемых микроРНК в группах сравнения выполнен с использованием двухстороннего теста Вилкоксона–Манна–Уитни. Порогом статистической значимости считали  $p < 0,05$ .

Сравнение уровня экспрессии микроРНК в образцах плазмы крови проводили методом 2-ΔΔСТ с использованием cel-miR-39 в качестве референса и расчетом по формулам:

$$\begin{aligned}
\Delta Ct_{ij}^{\text{norm}} &= Ct_{ij}^{\square} - (Ct_{ij}^{\text{cel-miR-39}} - \text{Norm}) \\
\Delta \Delta Ct_j &= \Delta Ct_{ij}^{\text{norm}} - \text{med}_{\{i \in N\}}^{\square}(Ct_i^{\text{norm}}), \\
RQ_j &= 2^{-\Delta \Delta Ct_j} \\
FC_j &= \frac{\text{med}_{\{i \in n\}}^{\square}(RQ_j)}{\text{med}_{\{i \in N\}}^{\square}(RQ)}
\end{aligned}
\tag{2}$$

где:  $\Delta Ct_{ij}^{\text{norm}}$  – нормированное значение экспрессии для  $i$  образца в группе  $j$ ;

$Ct_{ij}^{\square}$  – значение порогового цикла для  $i$  образца в группе  $j$ ;

$Ct_i^{\text{cel-miR-39}}$  – значение референса для  $i$  образца в группе  $j$ ;

Norm – нормативное значение экспрессии референса (Norm = const = 19,0);

$\Delta \Delta Ct_j$  – разность нормированного значения в группе сравнения и медианы нормированных значений в контрольной группе;

$\text{med}_{\{i \in N\}}^{\square}(Ct_i^{\text{norm}})$  – медиана нормированных значений в контрольной группе;

$RQ_j$  – относительное количество по сравнению с контрольной группой;

$FC_j$  – fold change – кратность изменения экспрессии образца в сравниваемой группе по сравнению с группой сравнения;

$\text{med}_{\{i \in n\}}^{\square}(RQ_j)$  – медиана  $RQ_j$  в группе сравнения;

$\text{med}_{\{i \in N\}}^{\square}(RQ)$  – медиана  $RQ_{\square}$  в контрольной группе;

$i$  – номер образца в группе;

$j$  – номер группы,  $j = 1, 2, 3$ ;

$n$  – количество образцов в группе сравнения;

$N$  – количество образцов контрольной группы.

Расчеты реализованы согласно следующему алгоритму. Так как cel-miR-39 искусственно добавлялся в образцы при выделении, то нормирование экспрессии микроРНК осуществлялось по величине отличия экспрессии cel-miR-39 в образце от нормы. Далее полученное нормированное значение экспрессии нормировалось по медиане нормированных значений экспрессии каждой микроРНК в контрольной

группе. Для полученных значений  $\Delta\Delta C_t$  вычислялись относительные значения по сравнению с контрольной группой. Для получения показателя FC (fold change) находились медианы значений в каждой группе. Для проверки гипотез полученные значения логарифмировались по основанию два, и FC рассчитывался, как отношение медианы полученных значений в одной группе по отношению к аналогичной медиане для каждой микроРНК. Так как, несмотря на операцию логарифмирования, все данные подчинялись нормальному распределению (согласно критериям Колмогорова-Смирнова со скорректированным по Лиллиефорс уровнем значимости и Шапиро-Уилка), для сравнения использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для принятия решений о статистической значимости различий использованы стандартные значения уровней значимости 0,05 и 0,01. Вследствие малого числа наблюдений в группах расчет уровней значимости осуществлен с помощью метода Монте-Карло (10000 выборок, 99% доверительный уровень).

Анализ значимости различий уровней экспрессии плазменных микроРНК в группах сравнения выполнен с использованием двухстороннего теста Вилкоксона–Манна–Уитни. МикроРНК считали дифференциально экспрессирующейся при кратности изменений (fold change, FC) в уровнях экспрессии между сравниваемыми группами более чем в 2 раза; порогом статистической значимости считали  $p < 0,05$ .

Корреляционный анализ между уровнями экспрессии микроРНК и клиническими показателями для нормально распределенных данных проводили с использованием коэффициента корреляции Пирсона, и коэффициента корреляции Спирмена, если распределение было отличным от нормального. Значимость всех коэффициентов корреляции проверена с использованием критерия Стьюдента.

Для создания прогностической модели ПЭ был использован метод логистической регрессии. Подбор оптимальной предсказательной модели осуществлялся с использованием алгоритма пошагового исключения предикторов с оценкой изменения качества на основе функции максимального правдоподобия и количества предикторов. Отбор моделей был произведен на основе критерия хи-

квадрат для модели в целом, псевдо-коэффициентов детерминации Кокса и Снелла, Нэйджелкерка, и критерия Вальда для коэффициентов модели. Для компенсации малого числа наблюдений, особенно в группе нормы, оценивание коэффициентов и расчет уровней значимости осуществлен с использованием процедуры бутстрепа на основе 1000 выборок.

Рассчитанные на основе модели значения вероятности были соотнесены с априорными данными принадлежности к одной из двух групп с учетом оптимального соотношения чувствительности и специфичности. Прогностическую способность модели оценивали при помощи показателей качества оценки регрессии (уровень значимости для критерия хи-квадрат для модели в целом, псевдокоэффициенты детерминации Кокса и Снелла, Нэйджелкерка), а также с использованием методом ROC-анализа (Receiver operating characteristic) по величине AUC (Area Under Curve) – площади под кривой с 95% доверительными интервалами (ДИ) с учетом стандартной ошибки (SE).

### ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

В рамках ретроспективного этапа исследования проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических факторов, особенностей течения беременности, родов и послеродового периода, перинатальные исходы и течение раннего неонатального периода у беременных с ранней (рПЭ, n=35) и поздней ПЭ (пПЭ, n=65), а также здоровых пациенток с физиологическим течением беременности (контрольная группа, n=100).

#### 3.1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

Пациентки анализируемых групп были сопоставимы по социальному положению, наличию профессиональных факторов риска и вредных привычек. Возраст, паритет, конституциональные характеристики пациенток анализируемых групп представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Возраст, паритет, конституциональные характеристики пациенток анализируемых групп

| Показатели                       | рПЭ<br>(n=35)              | пПЭ<br>(n=65)           | Контрольная<br>группа (n=100) | p                                |
|----------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Возраст, лет*                    | 34,00 (28,0; 36,0)         | 35,5 (27,0; 36,5)       | 28,0 (24,0; 32,0)             | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,893 |
| Рост, см*                        | 165,00 (161,00-<br>170,00) | 164,0 (160,0;<br>167,0) | 164,00 (160,00-<br>168,00)    | p1=0,362<br>p2=0,653<br>p3=0,205 |
| Вес, кг*                         | 81,0 (71,0-90,0)           | 83,0 (75,5; 93,0)       | 70,0 (64,0-75,6)              | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,170 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *         | 31,0 (28,8-33,9)           | 32,9 (27,2; 34,88)      | 28,0 (24,0-30,5)              | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,252 |
| Первобере-<br>менные,<br>абс (%) | 12 (34,3)                  | 19 (29,2)               | 30 (30,0)                     | p1=0,37<br>p2=0,40<br>p3=0,002   |

Продолжение Таблицы 3

|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |           |           |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------------------------|
| Первородящие, абс (%)                                                                                                                                                                                                                                                                         | 18 (51,4) | 22 (33,8) | 36 (36,0) | p1=0,03<br>p2=0,39<br>p3=0,04 |
| Примечание: * - данные представлены в виде Me (Q1; Q3), p <sub>1</sub> - значимость различий между группами рПЭ и контрольной; p <sub>2</sub> - значимость различий между группами пПЭ и контрольной, p <sub>3</sub> - значимость различий между группами рПЭ и пПЭ. ИМТ – индекс массы тела. |           |           |           |                               |

Пациентки в группах рПЭ и пПЭ были статистически значимо старше по возрасту по сравнению со здоровыми беременными (p=0,017 и p=0,001 соответственно). Так, средний возраст пациенток с ранним дебютом составил 34,00 (28,0; 36,0) год, с поздним дебютом - 35,5 (27,0; 36,5) года, с неосложнённым течением беременности - 28,0 (24,0; 32,0) лет.

ИМТ у женщин с ПЭ в целом значимо превышал аналогичный показатель в группе женщин с физиологическим течением беременности (p<0,001) и в среднем составил для группы рПЭ - 31,0 (28,8-33,9) кг/м<sup>2</sup>, для группы пПЭ - 32,9 (27,2; 34,88) кг/м<sup>2</sup>.

Первобеременные пациентки чаще встречались в группе рПЭ – 12/35 (34,3%) по сравнению с 30/100 (30%) в контрольной группе и 19/65 (29,2 %) в группе с пПЭ. Число первородящих было также выше среди женщин с ранним дебютом ПЭ – 18/35 (51,4%) по сравнению с 22/65 (33,8%) с женщинами группы с поздним фенотипом ПЭ и 36/100 (36%) беременных группы контроля.

При анализе наследственности пациенток исследуемых групп были получены следующие результаты (Таблица 4).

Таблица 4 - Особенности наследственного анамнеза у пациенток анализируемых групп, абс (%)

| Показатели                              | рПЭ (n=35) | пПЭ (n=65) | Контрольная группа (n=100) | p                                |
|-----------------------------------------|------------|------------|----------------------------|----------------------------------|
| Сердечно-сосудистые заболевания (всего) | 21 (60)    | 15 (23,1)  | 6 (6)                      | p1<0,001<br>p2=0,367<br>p3<0,001 |
| ХАГ                                     | 11 (31,4)  | 11 (16,9)  | 6 (6)                      | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,097 |
| Инфаркт миокарда                        | 5 (14,3)   | 3 (4,6)    | 0                          | p1<0,001<br>p2=0,031<br>p3=0,091 |

Продолжение Таблицы 4

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |           |           |         |                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|---------|----------------------------------|
| ОНМК                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1 (2,9)   | 0         | 0       | p1=0,091<br>p2=0,999<br>p3=0,173 |
| Тромбозы любой локализации                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 4 (11,4)  | 1 (1,5)   | 0       | p1=0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,031 |
| Аутоиммунные заболевания                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5 (14,3)  | 6 (9,2)   | 1 (1)   | p1=0,005<br>p2=0,035<br>p3=0,443 |
| Сахарный диабет                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 8 (22,9)  | 14 (21,5) | 11 (11) | p1=0,084<br>p2=0,066<br>p3=0,880 |
| Метаболический синдром, ожирение                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4 (11,4)  | 10 (15,4) | 1 (1)   | p1=0,410<br>p2=0,083<br>p3=0,587 |
| ПЭ у родственниц 1 линии                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3 (8,9)   | 2 (3,1)   | 0       | p1=0,003<br>p2<0,001<br>p3=0,232 |
| Неотягощенный анамнез                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 11 (31,4) | 36 (55,4) | 81 (81) | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,023 |
| Примечание: p <sub>1</sub> - значимость различий между группами рПЭ и контрольной; p <sub>2</sub> - значимость различий между группами пПЭ и контрольной, p <sub>3</sub> - значимость различий между группами рПЭ и пПЭ. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. |           |           |         |                                  |

При изучении наследственного анамнеза было выявлено, что семейный анамнез пациенток с ранней и поздней ПЭ значимо чаще отягощен ХАГ – 11/35 (31,4%) и 11/65 (16,9%), инфарктом миокарда – 5/35 (14,3%) и 3/65 (4,6%), тромбозами – 4/35 (11,4%) и 1/65 (1,5%), аутоиммунными нарушениями – 5/35 (14,3%) и 6/65 (9,2%) соответственно по сравнению с теми же показателями в группе контроля. У пациенток с ранним фенотипом ПЭ в семейном анамнезе в 20 раз чаще регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы, в 10 раз чаще - тромботические заболевания по отношению к группе женщин с поздним дебютом ПЭ (p=0,031). ПЭ у родственниц 1 линии отмечена у 3/35 (8,9%) беременных группы рПЭ, что почти 3 раза превышает данный показатель в группе пПЭ 2/65 (3,1%), однако указанные различия не имели статистической значимости.

Неотягощенный семейный анамнез значимо чаще отмечался у пациенток с поздней ПЭ 36/65 (55,4%) против 11/35 (31,4%) при ранней ПЭ (p=0,023). Таким образом, у пациенток с ПЭ в целом более четко прослеживается семейный характер

кардиоваскулярных и аутоиммунных нарушений, что свидетельствует о вовлеченности генетического компонента в патогенез данного осложнения беременности. При этом стоит подчеркнуть тенденцию к более отягощенной наследственности со стороны сердечно-сосудистых и церебро-васкулярных заболеваний у женщин с ранним дебютом ПЭ.

В ходе исследования изучена структура экстрагенитальных заболеваний у пациенток анализируемых групп (Таблица 5).

Таблица 5 - Экстрагенитальные заболевания у беременных анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                                      | рПЭ<br>(n=35) | пПЭ<br>(n=65) | Контрольная<br>группа (n=100) | р                                 |
|-------------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Заболевания сердечно-сосудистой системы:        |               |               |                               |                                   |
| ХАГ                                             | 6 (17,1)      | 4 (6,2)       | 0                             | p1 <0,001<br>p2=0,012<br>p3=0,081 |
| Нарушение ритма и проводимости сердца           | 1 (2,9)       | 1 (1,5)       | 0                             | p1=0,090<br>p2=0,213<br>p3=0,653  |
| Варикозная болезнь вен нижних конечностей       | 4 (11,4)      | 4 (6,2)       | 0                             | p1=0,001<br>p2=0,012<br>p3=0,354  |
| Заболевания ЛОР-органов и органов дыхания:      |               |               |                               |                                   |
| Хронический тонзиллит                           | 10 (28,6)     | 13 (20,0)     | 4 (4)                         | p1<0,001<br>p2=0,001<br>p3=0,331  |
| Бронхиальная астма                              | 0             | 2 (3,1)       | 0                             | p2=0,078<br>p3=0,295              |
| Хронический бронхит                             | 3 (8,6)       | 7 (10,8)      | 0                             | p1=0,003<br>p2=0,001<br>p3=0,727  |
| Заболевания органов желудочно-кишечного тракта: |               |               |                               |                                   |
| Хронический гастрит                             | 3 (8,6)       | 12 (18,5)     | 0                             | p1=0,003<br>p2<0,001<br>p3=0,186  |
| Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки       | 1 (2,9)       | 0             | 0                             | p1=0,090<br>p3=0,171              |
| Псевдомембранозный колит                        | 1 (2,9)       | 1 (1,5)       | 0                             | p1=0,090<br>p2=0,213<br>p3=0,653  |

Продолжение Таблицы 5

|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |           |         |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|---------|----------------------------------|
| Хронический панкреатит                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 (2,9)   | 2 (3,1)   | 0       | p1=0,090<br>p2=0,078<br>p3=0,951 |
| Хронический холецистит                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 (2,9)   | 1 (1,5)   | 0       | p1=0,090<br>p2=0,213<br>p3=0,653 |
| Заболевания почек и мочевыводящих путей:                                                                                                                                                                                                                                                      |           |           |         |                                  |
| Хронический пиелонефрит                                                                                                                                                                                                                                                                       | 7 (20,0)  | 6 (9,2)   | 0       | p1<0,001<br>p2=0,002<br>p3=0,127 |
| Хронический гломерулонефрит                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1 (2,9)   | 1 (1,5)   | 0       | p1=0,090<br>p2=0,213<br>p3=0,653 |
| Хронический цистит                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3 (8,6)   | 2 (3,1)   | 3 (3)   | p1=0,169<br>p2=0,978<br>p3=0,229 |
| Нейрообменно-эндокринные нарушения:                                                                                                                                                                                                                                                           |           |           |         |                                  |
| Избыточная масса тела (ИМТ=26-29,9 кг/м <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                        | 8 (22,9)  | 17 (26,2) | 8 (8)   | p1=0,913<br>p2=0,54<br>p3=0,713  |
| Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                        | 6 (17,1)  | 36 (55,4) | 0       | p1=0,008<br>p2<0,001<br>p3<0,001 |
| Узловой зоб, эутиреоз                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 (2,9)   | 0         | 0       | p1=0,090<br>p3=0,171             |
| Гипотиреоз                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 3 (8,6)   | 2 (3,1)   | 0       | p1=0,003<br>p2=0,078<br>p3=0,229 |
| Аутоиммунный тиреоидит                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2 (5,7)   | 2 (3,1)   | 0       | p1=0,016<br>p2=0,078<br>p3=0,521 |
| Сахарный диабет                                                                                                                                                                                                                                                                               | 7 (20)    | 12 (18,5) | 3(3)    | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,857 |
| Неосложненный соматический анамнез                                                                                                                                                                                                                                                            | 11 (31,4) | 20 (30,8) | 84 (84) | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,952 |
| Примечание: p <sub>1</sub> - значимость различий между группами рПЭ и контрольной; p <sub>2</sub> - значимость различий между группами пПЭ и контрольной, p <sub>3</sub> - значимость различий между группами рПЭ и пПЭ. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ИМТ - индекс массы тела. |           |           |         |                                  |

Неосложненный соматический анамнез (в соответствии с критериями включения в исследование) значимо чаще регистрировался в контрольной группе (84% против 31% соответственно,  $p<0,001$ ). В группах рПЭ и пПЭ по отношению к группе контроля значимо чаще встречались ХАГ – 6/35 (17,1%) и 4/65 (6,2%), варикозная болезнь нижних конечностей – 4/35 (11,4%) и 4/65 (6,2%), хронический

тонзиллит – 10/35 (28,6%) и 13/65 (20,0%), хронический бронхит – 3/35 (8,6%) и 7/65 (10,8%), хронический пиелонефрит – 7/35 (20,0%) и 6/65 (9,2%), ожирение – 6 (17,1%) и 36 (55,4%) и сахарный диабет – 7/35 (20,0%) и 12/65 (18,5%) соответственно. В группе женщин с ранним дебютом ПЭ статистически значимо чаще имели место хронический гастрит – 3/35 (8,6%), гипотиреоз – 3/35 (8,6%), аутоиммунный тиреоидит – 2/35 (5,7%) по сравнению с группой неосложненного течения беременности. Среди пациенток с поздним фенотипом ПЭ по сравнению с рПЭ чаще были зафиксированы избыточная масса тела и ожирение – у 17 (26,2%) и 36 (55,4%) соответственно.

Гинекологические заболевания пациенток представлены в Таблица 6.

Таблица 6 - Гинекологические заболевания у пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Гинекологические заболевания  | рПЭ (n=35) | пПЭ (n=65) | Контрольная группа (n=100) | p                                |
|-------------------------------|------------|------------|----------------------------|----------------------------------|
| Внематочная беременность      | 0          | 1 (1,5)    | 0                          | p2=0,213<br>p3=0,461             |
| Хронический аднексит          | 1 (2,9)    | 2 (3,1)    | 0                          | p1=0,090<br>p2=0,078<br>p3=0,951 |
| Бесплодие                     | 1 (2,9)    | 1 (1,5)    | 0                          | p1=0,090<br>p2=0,213<br>p3=0,653 |
| Миома матки                   | 1 (2,9)    | 3 (4,6)    | 1 (1,0)                    | p1=0,434<br>p2=0,140<br>p3=0,669 |
| Гиперплазия эндометрия        | 1 (2,9)    | 1 (1,5)    | 0                          | p1=0,090<br>p2=0,213<br>p3=0,653 |
| Дисфункция яичника            | 0          | 2 (3,1)    | 0                          | p2=0,078<br>p3=0,295             |
| Кисты яичника                 | 6 (17,1)   | 4 (6,2)    | 0                          | p1<0,001<br>p2=0,012<br>p3=0,081 |
| Эндометриоидная киста яичника | 0          | 1 (1,5)    | 0                          | p2=0,213<br>p3=0,461             |
| Аденомиоз                     | 2 (5,7)    | 3 (4,6)    | 0                          | p1=0,016<br>p2=0,030<br>p3=0,810 |

Продолжение Таблицы 6

|                                                                                                                                                                                                                          |          |           |         |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|---------|----------------------------------|
| Эрозия шейки матки                                                                                                                                                                                                       | 4 (11,4) | 10 (15,4) | 7 (7,0) | p1=0,410<br>p2=0,083<br>p3=0,587 |
| Лейкоплакия шейки матки                                                                                                                                                                                                  | 0        | 1 (1,5)   | 0       | p2=0,213<br>p3=0,461             |
| Примечание: p <sub>1</sub> - значимость различий между группами рПЭ и контрольной; p <sub>2</sub> - значимость различий между группами пПЭ и контрольной, p <sub>3</sub> - значимость различий между группами рПЭ и пПЭ. |          |           |         |                                  |

Пациентки групп рПЭ и пПЭ имели более отягощенный гинекологический анамнез по сравнению с женщинами из группы контроля ( $p < 0,001$ ). Среди лиц как с ранним, так и с поздним дебютом ПЭ достоверно чаще отмечены кисты яичников по сравнению с беременными контрольной группы ( $p < 0,001$  и  $p = 0,012$  соответственно). Кроме того, у пациенток с рПЭ по отношению к контрольной группе выявлено более высокое число женщин с аденомиозом ( $p = 0,016$ ). Значимых различий по другим заболеваниям не выявлено.

Исходы предыдущих беременностей у повторнородящих женщин в анализируемых группах представлены в Таблице 7.

Таблица 7 - Репродуктивный анамнез у повторнородящих пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатель                               | рПЭ<br>(n=17) | пПЭ<br>(n=43) | Контрольная<br>группа (n=64) | p                                |
|------------------------------------------|---------------|---------------|------------------------------|----------------------------------|
| ПЭ во время предыдущей беременности      | 4 (23,5)      | 1 (2,3)       | 0                            | p1=0,001<br>p2=0,999<br>p3=0,031 |
| Преждевременная отслойка плаценты        | 2 (11,8)      | 0             | 0                            | p1=0,078<br>p3=0,295             |
| ЗРП/гипотрофия новорожденного в анамнезе | 4 (23,5)      | 1 (2,3)       | 0                            | p1=0,001<br>p2=0,999<br>p3=0,031 |
| Невынашивание беременности:              |               |               |                              |                                  |
| - самопроизвольный выкидыш               | 7 (41,2)      | 7 (16,3)      | 0                            | p1=0,003<br>p2<0,001<br>p3=0,239 |
| - неразвивающаяся беременность           | 3 (17,6)      | 5 (11,6)      |                              | p1=0,003<br>p2<0,001<br>p3=0,232 |
| - привычное невынашивание                | 3 (17,6)      | 2 (4,7)       |                              | p1=0,091<br>p2=0,999<br>p3=0,173 |
|                                          | 1 (5,9)       | 0             |                              |                                  |

Продолжение Таблицы 7

|                                                                                                                                                                                                                          |          |         |         |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|---------|----------------------------------|
| Преждевременные роды                                                                                                                                                                                                     | 3 (17,6) | 2 (4,7) | 3 (4,7) | p1=0,169<br>p2=0,978<br>p3=0,229 |
| Примечание: p <sub>1</sub> - значимость различий между группами рПЭ и контрольной; p <sub>2</sub> - значимость различий между группами пПЭ и контрольной, p <sub>3</sub> - значимость различий между группами рПЭ и пПЭ. |          |         |         |                                  |

У повторнородящих пациенток группы рПЭ отмечен значимо более высокий процент ПЭ во время предыдущей беременности (4/17 (23,5%) против 1/43 (2,3%) в группе пПЭ), более высокая частота встречаемости ЗРП и гипотрофии новорожденного (4/17 (11,4%) против с 1/43 (2,3%) в группе пПЭ). По сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности в обеих группах рПЭ и пПЭ обращает на себя внимание более высокая встречаемость раннего самопроизвольного выкидыша (3/17 (17,6%) и 5/43 (11,6%) соответственно) и неразвивающейся беременности (3/17 (17,6%) и 2/43 (4,7%) соответственно).

### 3.2. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода в исследуемых группах

Особенности течения I триместра беременности в аспекте исследуемых групп представлены в Таблице 8.

Таблица 8 - Течение I триместра беременности у пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели              | рПЭ (n=35) | пПЭ (n=65) | Контрольная группа (n=100) | p                                |
|-------------------------|------------|------------|----------------------------|----------------------------------|
| Физиологическое течение | 15 (42,9)  | 31 (47,7)  | 83 (83)                    | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,645 |
| Повышение АД            | 4 (11,4)   | 2 (3,1)    | 0                          | p1=0,001<br>p2=0,078<br>p3=0,095 |
| Ранний токсикоз         | 8 (22,9)   | 12 (18,5)  | 3 (3)                      | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,602 |

Продолжение Таблицы 8

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |           |       |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-------|----------------------------------|
| Гипотиреоз                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0         | 2 (3,1)   | 1 (1) | p1=0,999<br>p2=0,078<br>p3=0,297 |
| Анемия                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0         | 6 (9,2)   | 6 (6) | p1=0,999<br>p2=0,002<br>p3=0,065 |
| Вагинит                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0         | 1 (1,5)   | 0     | p1=0,999<br>p2=0,215<br>p3=0,463 |
| Угрожающий выкидыш                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 11 (31,4) | 11 (16,9) | 6 (6) | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,097 |
| I скрининг, риск ПЭ высокий                                                                                                                                                                                                                                                                         | 25 (71,4) | 17 (26,2) | 2 (2) | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,701 |
| I скрининг, риск ЗРП высокий                                                                                                                                                                                                                                                                        | 5 (14,3)  | 6 (9,2)   | 2 (2) | p1=0,005<br>p2=0,035<br>p3=0,443 |
| Примечание: p <sub>1</sub> - значимость различий между группами рПЭ и контрольной; p <sub>2</sub> - значимость различий между группами пПЭ и контрольной, p <sub>3</sub> - значимость различий между группами рПЭ и пПЭ. АД – артериальное давление, ПЭ – преэклампсия, ЗРП – задержка роста плода. |           |           |       |                                  |

I триместр беременности протекал без осложнений менее, чем у половины женщин с ПЭ - у 15/35 (42,9%) пациенток с ранней ПЭ и у 31/65 (47,7 %) с поздней ПЭ. У беременных в группах рПЭ и пПЭ значимо чаще имели место ранний токсикоз (8/35 (22,9%) и 12/65 (18,5%) соответственно) и угрожающий выкидыш (11/35 (31,4%) и 11/65 (16,9%) соответственно).

Кроме того, течение I триместра беременности у женщин с ранним фенотипом ПЭ значимо чаще осложнялось периодическими подъемами АД (4/35 (11,4%)), требующими назначения антигипертензивных препаратов, а у пациенток с поздним фенотипом - развитием анемии (6/65 (9,2%)). По данным первого пренатального скрининга высокий риск развития ПЭ и ЗРП зафиксирован в обеих группах беременных с ПЭ – у 25/35 (71,4 %) и 5/35 (14,3 %) при рПЭ; у 17/65 (26,2%) и 6/65 (9,2 %) при пПЭ соответственно.

Сравнительный анализ особенностей течения беременности во II триместре представлен в Таблице 9.

Таблица 9 - Течение II триместра беременности у пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                        | рПЭ<br>(n=35) | пПЭ<br>(n=65) | Контрольная<br>группа (n=100) | р                                |
|-----------------------------------|---------------|---------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Физиологическое течение           | 11 (31,4)     | 36 (55,4)     | 81 (81)                       | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,023 |
| Повышение АД                      | 3 (8,9)       | 5 (7,7)       | 0                             | p1=0,003<br>p2<0,001<br>p3=0,878 |
| Протеинурия                       | 1 (2,9)       | 0             | 0                             | p1=0,091<br>p2=0,999<br>p3=0,173 |
| Отеки беременных                  | 4 (11,4)      | 1 (1,5)       | 0                             | p1=0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,463 |
| Анемия                            | 5 (14,3)      | 4 (6,2)       | 6 (6)                         | p1=0,124<br>p2=0,078<br>p3=0,177 |
| Внутрипеченочный<br>холестаз      | 1 (2,9)       | 0             | 0                             | p1=0,091<br>p2=0,999<br>p3=0,173 |
| Гестационный сахарный<br>диабет   | 4 (11,4)      | 4 (6,2)       | 0                             | p1=0,001<br>p2=0,012<br>p3=0,356 |
| Инфекции мочевыводящих<br>путей   | 3 (8,9)       | 2 (3,1)       | 0                             | p1=0,003<br>p2<0,001<br>p3=0,232 |
| Вагинит                           | 1 (2,9)       | 3 (4,6)       | 1 (1)                         | p1=0,436<br>p2=0,689<br>p3=0,670 |
| Предлежание плаценты              | 2 (5,7)       | 5 (7,7)       | 0                             | p1=0,016<br>p2=0,999<br>p3=0,713 |
| Угроза прерывания<br>беременности | 3 (8,6)       | 3 (4,6)       | 0                             | p1=0,003<br>p2=0,999<br>p3=0,429 |
| Олигогидрамнион                   | 2 (5,7)       | 0             | 0                             | p1=0,016<br>p2=0,999<br>p3=0,053 |
| ЗРП                               | 2 (5,7)       | 0             | 0                             | p1=0,016<br>p2=0,999<br>p3=0,053 |
| Нарушение МПК IА ст.              | 4 (11,4)      | 1 (1,5)       | 0                             | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,978 |
| Нарушение МПК IВ ст.              | 3 (8,9)       | 2 (3,1)       | 0                             | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,978 |

Продолжение Таблицы 9

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |          |         |   |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|---|----------------------------------|
| Нарушение МПК II ст.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1 (2,9)  | 0       | 0 | p1=0,091<br>p2=0,999<br>p3=0,173 |
| Нарушение МПК всего                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 8 (22,9) | 3 (4,6) | 0 | p1=0,002<br>p2=0,08<br>p3=0,017  |
| Примечание: p <sub>1</sub> - значимость различий между группами рПЭ и контрольной; p <sub>2</sub> - значимость различий между группами пПЭ и контрольной, p <sub>3</sub> - значимость различий между группами рПЭ и пПЭ. АД – артериальное давление, ЗРП – задержка роста плода, МПК – маточно-плацентарный кровоток. |          |         |   |                                  |

Из особенностей течения беременности во II триместре обращает на себя внимание более высокая частота неосложненного течения в группе контроля (81/100 (81%)) относительно групп ранней и поздней ПЭ (11/35 (31,4%) и 36/65 (55,4%) соответственно).

По сравнению с контрольной группой пациентки из групп рПЭ и пПЭ характеризовались более высокой частотой подъемов АД (3/35 (8,9%) и 5/65 (7,7%)), периферических отеков (4/35 (11,4%) и 1/65 (1,5%)), встречаемостью гестационного сахарного диабета (4/35 (11,4%) и 4/65 (6,2%)) и инфекций мочевыводящих путей (3/35 (8,9%) и 2/65 (3,1%) соответственно). В группе рПЭ во II триместре чаще регистрировалось предлежание плаценты (2/35 (5,7%)), угроза прерывания беременности (3/35 (8,6%)), маловодие (2/35 (5,7%)) и ЗРП (2/35 (5,7%)) по сравнению с аналогичными показателями в группе женщин с физиологической беременностью.

Гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод отмечались как в группе с ранним, так и поздним дебютом ПЭ, а именно нарушение МПК IA ст. - 4 /35 (11,4%) и 1/65 (1,5%) и нарушение МПК IB ст. 3/35 (8,9%) и 2/65 (3,1%) соответственно. Нарушение МПК в целом в группе с ранней ПЭ зарегистрированы у каждой пятой пациентки (2/35 (22,9%)) и имели более тяжелый характер нарушений.

Сравнительный анализ особенностей течения III триместра беременности представлен в Таблице 10.

Таблица 10 - Течение III триместра беременности у пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                   | рПЭ<br>(n=35) | пПЭ<br>(n=65) | Контрольная группа<br>(n=100) | p                                |
|------------------------------|---------------|---------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Физиологическое течение      | 0             | 0             | 78 (78)                       | p1<0,001<br>p2<0,001             |
| Анемия                       | 8 (22,9)      | 14 (21,5)     | 11 (11)                       | p1=0,084<br>p2=0,066<br>p3=0,880 |
| Острый пиелонефрит           | 2 (5,7)       | 2 (3,1)       | 0                             | p1=0,016<br>p2=0,078<br>p3=0,523 |
| Внутрипеченочный холестаз    | 3 (8,6)       | 1 (1,5)       | 0                             | p1=0,003<br>p2=0,215<br>p3=0,089 |
| Вагинит                      | 0             | 5 (7,7)       | 1 (1)                         | p1=0,554<br>p2=0,025<br>p3=0,092 |
| Угроза преждевременных родов | 5 (14,3)      | 1 (1,5)       | 2 (2)                         | p1=0,005<br>p2=0,829<br>p3=0,011 |
| ЗРП                          | 5 (14,3)      | 3 (4,6)       | 0                             | p1<0,001<br>p2=0,031<br>p3=0,091 |
| Олигогидрамнион              | 8 (22,9)      | 11 (16,9)     | 0                             | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,368 |
| Полигидрамнион               | 2 (5,7)       | 0             | 0                             | p1=0,016<br>p2=0,999<br>p3=0,053 |
| Нарушение МПК IA ст.         | 6 (17,1)      | 11 (16,9)     | 0                             | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,978 |
| Нарушение МПК IB ст.         | 6 (17,1)      | 4 (6,2)       | 0                             | p1<0,001<br>p2=0,012<br>p3=0,081 |
| Нарушение МПК II ст.         | 2 (5,7)       | 3 (4,6)       | 0                             | p1=0,016<br>p2=0,031<br>p3=0,811 |
| Нарушение МПК III ст.        | 1 (2,9)       | 0             | 0                             | p1=0,091<br>p2=0,999<br>p3=0,173 |
| Нарушение МПК всего          | 12 (42,9)     | 18 (27,7)     | 0                             | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,133 |

Примечание: p<sub>1</sub> - значимость различий между группами рПЭ и контрольной; p<sub>2</sub> - значимость различий между группами пПЭ и контрольной, p<sub>3</sub> - значимость различий между группами рПЭ и пПЭ. ЗРП – задержка роста плода, МПК – маточно-плацентарный кровоток.

В III триместре у женщин с ранним дебютом ПЭ достоверно чаще был диагностирован гестационный пиелонефрит (2/35 (5,7%)) и внутрипеченочный холестаз (3/35 (8,6%)). Пациентки из группы пПЭ характеризовались склонностью к более частому развитию вагинитов (5/65 (7,7%)).

Анализ плацентарных нарушений в III триместре позволил выделить следующие особенности. Так, у пациенток группы рПЭ в 5/35 (14,3%) случаях имела место ЗРП, у каждой пятой регистрировалось умеренное маловодие 8/35 (22,9%), Нарушение МПК зарегистрированы у 12/35 (42,9%) женщин, причем в более тяжелой степени, чем при поздней ПЭ. В группе пПЭ показатели частоты ЗРП, маловодия и нарушение МПК составили 3/65 (4,6%), 11/65 (16,9%) и 18/65 (27,7%) соответственно. Представленные результаты свидетельствуют о важной роли плацентарной дисфункции в патофизиологии ПЭ. При этом обращает на себя внимание тот факт, что у беременных с ранним дебютом ПЭ проявления плацентарной недостаточности были более выражены. Нарушение МПК III ст. зарегистрированы у 1/35 (2,9%) пациентки данной группы, преждевременная отслойка плаценты – у 1/35 (2,9%), в то время как среди женщин с пПЭ подобных осложнений не зарегистрировано. Также в группе рПЭ обращает на себя внимание высокая частота угрозы преждевременных родов (5/35 (14,3%)) по отношению к подгруппе пациенток с поздним фенотипом ПЭ (3/65 (4,6%)) и группой с неосложненным течением беременности (2 (2%)).

У 10/35 (28,5%) женщин из группы рПЭ первые клинические симптомы зарегистрированы в 22-28 недель, у остальных 25/35 (71,5%) пациенток - в 29-33 нед. В группе с пПЭ у 55/65 (84,6%) пациенток клиническая манифестация ПЭ отмечена в сроки 34-37 недель, у 10/65 (15,4 %) – в 38 недель и позже.

Сроки клинической манифестации рПЭ и пПЭ представлены на Рисунке 2.

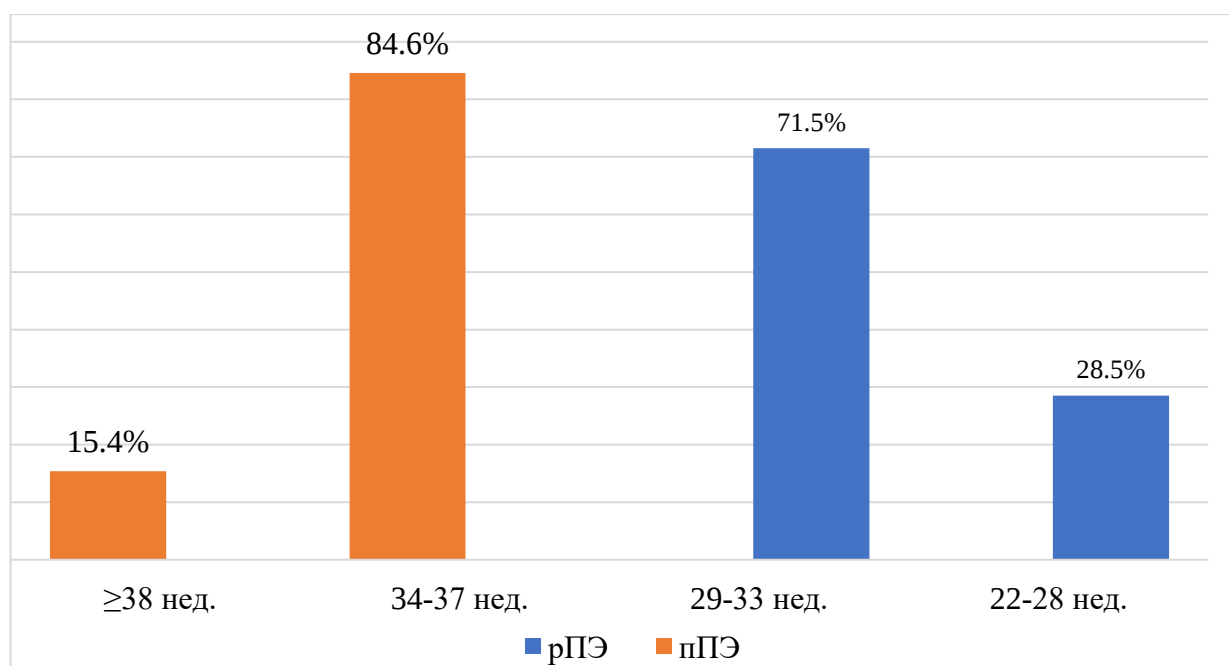


Рисунок 2 - Гестационный срок появления первых клинических симптомов при ранней и поздней преэклампсии

Диагноз «Преэклампсия» устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями при наличии артериальной гипертензии в сочетании с протеинурией или хотя бы одним из признаков полиорганной дисфункции. Однако отмечено, что у этих пациенток за 3-4 недели до правомерной постановки диагноза часто регистрировались: плацентарные нарушения (нарушение МПК (в 42,9% и 27,7% при ранней и поздней ПЭ соответственно) и ЗРП (в 14,3% и 4,6%)); патологическая прибавка веса и отеки (в 51,4% и 64,6%); изолированная АГ (в 42,9% и 27,7%) или протеинурия (в 5,7% и 7,7%), а также активация внутрисосудистого свертывания крови (в 22,9% и 9,2%), повышение фибриногена (20% и 10,8%), снижение количества тромбоцитов в динамике (20% и 7,7%), снижение диуреза и СКФ (34,3% и 12,3%), что требует повторной переоценки группы риска, своевременной диагностики ПЭ и исключения других осложнений.

Анализ клинических форм ПЭ и ее осложнений в группах рПЭ и пПЭ представлены в Таблице 11.

Таблица 11 - Клинические формы преэклампсии и ее осложнения, абс (%)

| Показатель                        | рПЭ<br>(n=35) | пПЭ<br>(n=65) | p      |
|-----------------------------------|---------------|---------------|--------|
| Умеренная ПЭ                      | 3 (8,6)       | 62 (95,3)     | <0,001 |
| Тяжелая ПЭ                        | 32 (91,4)     | 3 (4,7)       | <0,001 |
| HELLP-синдром                     | 1 (2,9)       | 0             | 0,173  |
| Острая почечная недостаточность   | 1 (2,9)       | 0             | 0,173  |
| Преждевременная отслойка плаценты | 1 (2,9)       | 0             | ≥0,173 |

Как следует из представленных данных, в группе рПЭ достоверно чаще имело место тяжелое течение (32/35 (91,4%) по сравнению с 3/65 (4,7%) в группе пПЭ). Только при раннем дебюте ПЭ у пациенток развивались такие осложнения как HELLP-синдром (1/35 (2,9%)), острая почечная недостаточность (1/35 (2,9%)), преждевременная отслойка плаценты (1/35 (2,9%)).

Более подробный сравнительный анализ выраженности основных клинических симптомов у беременных с ранним и поздним фенотипом ПЭ представлен в Таблице 12.

Таблица 12 - Выраженность основных клинических симптомов при ранней и поздней преэклампсии, абс (%)

| Показатель                       | рПЭ<br>(n=35) | пПЭ<br>(n=65) | p      |
|----------------------------------|---------------|---------------|--------|
| Классическая триада симптомов ПЭ | 32 (91,4)     | 57 (87,7)     | 0,57   |
| САД, мм. рт. ст.                 |               |               |        |
| • 140-159                        | 3 (8,6)       | 62 (95,3)     | <0,001 |
| • 160-179                        | 25 (71,4)     | 3 (4,7)       | <0,001 |
| • ≥ 180                          | 7 (20)        | 0             | <0,001 |
| ДАД, мм. Рт. ст.                 |               |               |        |
| • < 90                           | < 90          | < 90          | <0,001 |
| • 90-109                         | 90-109        | 90-109        | <0,001 |
| • ≥ 110                          | ≥ 110         | ≥ 110         | <0,001 |
| Величина протеинурии, г/л        |               |               |        |
| • < 1                            | 11 (31,4)     | 27 (41,5)     | 0,32   |
| • 1-3                            | 8 (22,9)      | 33 (50,8)     | 0,01   |
| • > 3                            | 16 (45,7)     | 5 (7,7)       | <0,001 |
| Отечный синдром                  |               |               |        |
| • отеков нет                     | 3 (8,6)       | 9 (13,9)      | 0,44   |

Продолжение Таблицы 12

|                                                                                                    |           |           |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--------|
| • локальные                                                                                        | 7 (20)    | 42 (64,6) | <0,001 |
| • распространенные                                                                                 | 13 (37,2) | 11 (16,9) | 0,02   |
| • анасарка                                                                                         | 12 (34,2) | 3 (4,6)   | <0,001 |
| Диурез                                                                                             |           |           |        |
| • сохранен                                                                                         | 2 (5,6)   | 22 (33,8) | <0,001 |
| • снижен                                                                                           | 22 (62,9) | 39 (60)   | 0,78   |
| • олигурия (<500 мл/сут)                                                                           | 11 (31,4) | 3 (4,6)   | <0,001 |
| Неврологическая симптоматика                                                                       | 8 (22,9)  | 3 (4,6)   | 0,01   |
| Примечание: САД - систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. |           |           |        |

Классическая триада симптомов ПЭ встречалась у 32/35 (91,4%) беременных группы рПЭ и у 57/65 (87,7%) женщин групп пПЭ ( $p>0,05$ ).

Обращает на себя внимание закономерность к повышению степени тяжести артериальной гипертензии у беременных с дебютом ПЭ до 34 недель. Умеренная степень артериальной гипертензии была зарегистрирована у 3/35 (8,6%) пациенток с рПЭ и 62/65 (95,3%) – с пПЭ, тогда как тяжелая была характерна для 25/35 (71,4%) и 3/65 (4,7%) пациенток соответственно ( $p<0,001$ ). При этом максимально высокие значения САД ( $\geq 180$  мм. рт. ст.) и/или ДАД ( $\geq 110$  мм. рт. ст.) были установлены лишь в группе с ранним дебютом ПЭ – 7/35(20%).

Подобная тенденция имела место и в отношении степени протеинурии. Так, массивная протеинурия (свыше 3-5 г/л в сутки) статистически значимо чаще диагностировалась у женщин группы рПЭ (16/35 (45,7%) по сравнению с 5/65 (7,7%) в группе пПЭ).

Отечный синдром отсутствовал у 3/35 (8,6%) пациенток с ранним фенотипом ПЭ и у 9/65 (13,9%) – с поздним ( $p>0,05$ ). Отеки как локальные, так и генерализованные чаще определялись у группы пациенток с ранней ПЭ. Так, в частности, анасарка, которая выступает эквивалентом тяжести ПЭ была диагностирована у 12/35 (34,2%) пациенток группы рПЭ, в то время как в группе пПЭ подобных случаев было отмечено только 3/65 (4,6%).

Адекватный диурез достоверно чаще определялся у пациенток с поздним дебютом ПЭ – 22/65 (33,8%) по сравнению с 2/35 (5,6%) в группе сравнения. При этом статистически значимая тенденция к снижению диуреза была, напротив, характерна для женщин группы рПЭ (10/35 (28,6%) против 4/65 (6,2%) с пПЭ).

Неврологическая симптоматика (головная боль) была отмечена у 8/35 (22,9%) беременных с ранним дебютом ПЭ, в сравнении с 3/65 (4,6%) - с поздним ( $p=0,01$ ).

Полученные данные указывают на предрасположенность пациенток с дебютом ПЭ до 34 недель к более тяжелому и неблагоприятному течению данного осложнения беременности.

В Таблице 13 представлено сравнение результатов лабораторных исследований в анализируемых группах пациенток.

Таблица 13 - Результаты лабораторного обследования пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                     | рПЭ<br>(n=35)        | пПЭ<br>(n=65)         | Контрольная<br>группа<br>(n=100) | p                                |
|--------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Общий анализ крови:            |                      |                       |                                  |                                  |
| Гемоглобин, г/л                | 111 (101;118)        | 113 (103,5;121,5)     | 117<br>(113;123,75)              | p1=0,001<br>p2=0,003<br>p3=0,520 |
| Гематокрит, %                  | 32,8 (31,1;35,3)     | 34 (31,15;36,55)      | 34,85<br>(33,4;36,48)            | p1=0,007<br>p2=0,034<br>p3=0,575 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 3,83 (3,57;4,12)     | 3,95 (3,67;4,23)      | 3,95<br>(3,79;4,12)              | p1=0,118<br>p2=0,809<br>p3=0,243 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$    | 190 (149;229,5)      | 213 (158;261)         | 193 (171;228)                    | p1=0,286<br>p2=0,196<br>p3=0,094 |
| Биохимический анализ крови:    |                      |                       |                                  |                                  |
| Общий белок, г/л               | 59,95 (55,15;65,75)  | 60,15 (55,75;64)      | 62,95<br>(61,1;68,08)            | p1=0,011<br>p2=0,002<br>p3=0,902 |
| Альбумин, г/л                  | 31,1 (29,45;34,78)   | 31,4 (30;34,3)        | -                                | p3=0,748                         |
| Глюкоза, ммоль/л               | 4,96 (4,26;5,68)     | 4,59 (4;5,16)         | 4,6 (4,02;5,23)                  | p1=0,109<br>p2=0,864<br>p3=0,070 |
| Мочевина, ммоль/л              | 5 (3;7)              | 3,5 (3;3,5)           | 3 (3;3)                          | p1=0,373<br>p2=0,480<br>p3=0,324 |
| Мочевая кислота,<br>мкмоль/л   | 343,5 (303,1;418,75) | 344,7 (300;392,7)     | -                                | p3=0,936                         |
| Креатинин, мкмоль/л            | 71 (61,3;78,4)       | 71,3<br>(60,75;78,35) | 62,4<br>(56,25;68,18)            | p1=0,040<br>p2=0,014<br>p3=0,803 |

Продолжение Таблицы 13

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                        |                     |                    |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------------|
| Билирубин общий, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6,9 (4,75;8,85)        | 6,3 (4,7;8,45)      | 7 (5,8;9)          | p1=0,256<br>p2=0,073<br>p3=0,784 |
| Щелочная фосфатаза, ЕД/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 200,5 (121,65; 273,25) | 164,8 (134,3;225,7) | 128 (110;194,5)    | p1=0,034<br>p2=0,059<br>p3=0,300 |
| АЛТ, ЕД/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 13 (10,52;29)          | 11,87 (9,03;16,75)  | 13 (10,47;18)      | p1=0,235<br>p2=0,674<br>p3=0,067 |
| АСТ, ЕД/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 21 (15,16;31,9)        | 19,82 (16,31;26,53) | 20,8 (16,75;27,85) | p1=0,502<br>p2=0,715<br>p3=0,266 |
| ЛДГ, ЕД/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 293 (234;469)          | 235 (196;293)       | 253 (212;273)      | p1=0,048<br>p2=0,597<br>p3=0,030 |
| Коагулограмма:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                     |                    |                                  |
| АЧТВ, сек                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 28,3 (25,5;30,4)       | 27,15 (25,33;29,78) | 27,85 (26,28;30)   | p1=0,836<br>p2=0,145<br>p3=0,433 |
| Протромбиновое время, сек                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 10,9 (10,2;12,6)       | 10,3 (9,9;11,23)    | 10,2 (9,8;10,65)   | p1<0,001<br>p2=0,109<br>p3=0,033 |
| МНО                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0,96 (0,89;1,03)       | 0,93 (0,9;0,98)     | 0,93 (0,9;0,97)    | p1=0,169<br>p2=0,789<br>p3=0,192 |
| Фибриноген, г/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 5,32 (3,98;7,01)       | 6,01 (5;6,84)       | 5,67 (4,95;6,46)   | p1=0,343<br>p2=0,196<br>p3=0,258 |
| Анализ мочи:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                        |                     |                    |                                  |
| Белок, г/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3,1 (0,04;5,9)         | 1,5 (0,2;1,05)      | 0                  | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3<0,001 |
| Креатинин, мкмоль/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 114 (54,5;181,5)       | 97 (50,0;112,2)     | -                  | p3=0,021                         |
| СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 99,5 (88,25;115)       | 102 (88;115)        | -                  | p3=0,753                         |
| Примечание: данные представлены в виде Ме (Q1; Q3). АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, СКФ – скорость клубочковой фильтрации. p <sub>1</sub> – значимость различий между группами рПЭ и контрольной; p <sub>2</sub> – значимость различий между группами пПЭ и контрольной, p <sub>3</sub> – значимость различий между группами рПЭ и пПЭ. ЗРП – задержка роста плода, МПК – маточно-плацентарный кровоток. |                        |                     |                    |                                  |

Как представлено в Таблице 13, для женщин с ранним дебютом ПЭ характерны более выраженные нарушения функций почек, печени, системы гемостаза. Показательно повышение уровня креатинина в моче по сравнению с беременными с поздним дебютом ПЭ (114 (54,5;181,5) мкмоль/л против 97

(50,0;112,2) мкмоль/л соответственно, ( $p=0,021$ ). При этом в большинстве наблюдений концентрации креатинина и СКФ оставались в пределах нормативных значений.

Обращают на себя внимание также достоверно более высокие значения в группе рПЭ показателей ЛДГ (293 (234;469) ЕД/л против 235 (196;293) ЕД/л в пПЭ,  $p=0,03$ ) и ЩФ (200,5 (121,65;273,25) ЕД/л против 164,8 (134,3;225,75 в пПЭ,  $p=0,03$ )), что отражает степень функциональной нагрузки на гепатобилиарную систему при ПЭ и отражает нарастание тяжести состояния. Данный факт должен учитываться при обследовании беременных группы риска и составлении программы профилактических и терапевтических мероприятий.

В целом, у беременных основной группы вне зависимости от фенотипа ПЭ наблюдалась значимая тенденция к повышению концентрации креатинина, нарастанию степени протеинурии, снижению уровня гемоглобина, гематокрита и общего белка по сравнению с пациентками контрольной группы.

Сроки и особенности родоразрешения у пациенток с ПЭ и женщин с неосложненным течением беременности представлены в Таблице 14.

Таблица 14 - Сроки и методы родоразрешения пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                              | рПЭ<br>(n=35)  | пПЭ<br>(n=65)  | Контрольная<br>группа (n=100) | P                                      |
|-----------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------|----------------------------------------|
| Сроки родоразрешения, нед.*             | 32 (26,9;36,1) | 39 (37,9;40,1) | 39,86<br>(39,29;40,43)        | $p1<0,001$<br>$p2=0,196$<br>$p3<0,001$ |
| Роды своевременные                      | 19 (54,3)      | 62 (95,4)      | 100 (100)                     | $p1<0,001$<br>$p2=0,031$<br>$p3<0,001$ |
| Роды преждевременные                    | 16 (45,7)      | 3 (4,6)        | 0                             | $p1<0,001$<br>$p2=0,031$<br>$p3<0,001$ |
| Метод родоразрешения:                   |                |                |                               |                                        |
| Роды через естественные<br>родовые пути | 9 (25,7)       | 35 (53,8)      | 99 (99)                       | $p1<0,001$<br>$p2<0,001$<br>$p3=0,007$ |

Продолжение Таблицы 14

|                                                                                                                                                                                                                                                                    |           |           |       |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-------|----------------------------------|
| Экстренное кесарево сечение                                                                                                                                                                                                                                        | 23 (65,7) | 23 (35,4) | 1 (1) | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,005 |
| Плановое кесарево сечение                                                                                                                                                                                                                                          | 3 (8,6)   | 7(10,8)   | 0     | p1=0,003<br>p2<0,001<br>p3=0,554 |
| Примечание: * - данные представлены в виде Me (Q1; Q3 p <sub>1</sub> - значимость различий между группами рПЭ и контрольной; p <sub>2</sub> - значимость различий между группами пПЭ и контрольной, p <sub>3</sub> - значимость различий между группами рПЭ и пПЭ. |           |           |       |                                  |

В группе рПЭ женщины были родоразрешены в среднем в сроки 32 (26,9;36,1) недель, при этом чаще имело место преждевременное родоразрешение по сравнению с пПЭ и контролем. 23/35 (65,7%) пациенток указанной группы были родоразрешены путем экстренного кесарева сечения, в связи с тяжелой быстро прогрессирующей ПЭ и нарушениями состояния плода. В группе пПЭ средний срок родоразрешения составил 39 (37,9;40,1) недель, преждевременно были родоразрешены 3/65 (4,6%) пациенток; 30/65 (46,2 %) - оперативным путем. В контрольной группе все пациентки были родоразрешены своевременно, в среднем на 39,86 (39,29;40,43) неделе беременности. Кесарево сечение в данной группе было выполнено в 1/100 (1%) случае в связи с клинически узким тазом.

### 3.3. Перинатальные исходы у пациенток с преэклампсией и течение раннего неонатального периода новорожденных

В Таблице 15 представлен сравнительный анализ перинатальных исходов у пациенток при ранней ПЭ, поздней ПЭ и неосложненном течении беременности.

Таблица 15 - Перинатальные исходы у пациенток анализируемых групп

| Показатели                      | рПЭ<br>(n=35)          | пПЭ<br>(n=65)          | Контрольная<br>группа (n=100) | p                                |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Пол ребенка: мужской<br>женский | 22 (62,9)<br>13 (37,1) | 27 (41,5)<br>38 (58,5) | 55 (55)<br>45 (45)            | p1=0,421<br>p2=0,092<br>p3=0,043 |

Продолжение Таблицы 15

|                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |            |            |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|----------------------------------|
| Вес ребенка:<br>500-999 г                                                                                                                                                                                                                                            | 3 (8,6)    | -          | -          | p1=0,006<br>p2=0,048<br>p3=0,198 |
| 1000-1499 г                                                                                                                                                                                                                                                          | 15 (42,9)  | 3 (4,6)    | -          |                                  |
| 1500-2499 г                                                                                                                                                                                                                                                          | 13 (37,1)  | 8 (12,4)   | 1 (1)      |                                  |
| 2500-3999 г                                                                                                                                                                                                                                                          | 4 (11,4)   | 49 (75,4)  | 89 (89)    |                                  |
| 4000 г и более                                                                                                                                                                                                                                                       | -          | 5 (7,6)    | 10 (10)    |                                  |
| Рост ребенка, см*                                                                                                                                                                                                                                                    | 49 (46-52) | 51 (49-52) | 51 (50-52) | p1=0,006<br>p2=0,197<br>p3=0,100 |
| Оценка по Апгар:                                                                                                                                                                                                                                                     |            |            |            | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,005 |
| - 8-10 баллов                                                                                                                                                                                                                                                        | 2 (5,7)    | 56 (86,2)  | 99 (99)    |                                  |
| - 5-7 баллов                                                                                                                                                                                                                                                         | 22 (62,8)  | 8 (12,4)   | 1 (1)      |                                  |
| - 3-4 балла и менее                                                                                                                                                                                                                                                  | 11 (31,5)  | 1 (1,2)    | -          |                                  |
| Примечание: * - данные представлены в виде Ме (Q1; Q3), p <sub>1</sub> - значимость различий между группами рПЭ и контрольной; p <sub>2</sub> - значимость различий между группами пПЭ и контрольной, p <sub>3</sub> - значимость различий между группами рПЭ и пПЭ. |            |            |            |                                  |

В анализируемых нами группах пациенток с ПЭ и женщин с неосложненным течением беременности перинатальных потерь не наблюдалось. Доля новорожденных женского пола была значимо выше в подгруппе пациенток с поздним дебютом ПЭ.

При анализе антропометрических показателей новорожденных было выявлено, что средний вес детей в группе пациенток с ранним дебютом ПЭ составил 3100 (2380;3580) г средний рост 49 (46;52) см, в группе с поздним дебютом ПЭ - 3240 (2860;3590) г и 51 49;52) см, в группе контроля также - 3410 (3090;3647,5) г и 51 (50;52) см соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что при ранней клинической манифестации ПЭ отмечены наиболее низкая оценка по шкале Апгар. Так, умеренная и тяжелая асфиксия в группе рПЭ была зафиксирована у 33/35 (94,3%) новорожденных, в то время как аналогичный показатель в подгруппе пПЭ составил 9/65 (13,6%). В группе контроля лишь в 1/100 (1%) случае значение состояние новорожденного по шкале Апгар было оценено ниже 8 баллов.

Результаты оценки неонатальной заболеваемости при ранней и поздней ПЭ приведены в Таблице 16.

Таблица 16 - Неонатальная заболеваемость в анализируемых подгруппах, абс(%)

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | рПЭ<br>(n=35) | пПЭ (n=65) | Контрольная<br>группа (n=100) | р                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Неонатальный<br>аспирационный синдром                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0             | 1 (1,5)    | 0                             | p2=0,214<br>p3=0,463             |
| Маловесный к сроку<br>гестации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 18 (51,4)     | 3 (4,6)    | 0                             | p1<0,001<br>p2=0,032<br>p3<0,001 |
| Церебральная депрессия у<br>новорожденного                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 11 (31,4)     | 7 (10,8)   | 0                             | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,011 |
| Первичный ателектаз у<br>новорожденного                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 7 (20)        | 5 (7,7)    | 0                             | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,072 |
| Врожденная пневмония<br>неуточненная                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2 (5,7)       | 1 (1,5)    | 0                             | p1=0,020<br>p2=0,214<br>p3=0,245 |
| Преходящая неонатальная<br>тромбоцитопения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1 (2,9)       | 0          | 0                             | p1=0,091<br>p3=0,096             |
| Анемия новорожденных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 8 (22,9)      | 2(3,1)     | 1(1)                          | p1<0,001<br>p2=0,332<br>p3<0,001 |
| Недоношенность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 16(45,7)      | 3 (4,6)    | 0                             | p1<0,001<br>p2=0,142<br>p3<0,001 |
| Лечение в ОРИТН                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 14 (40)       | 9 (13,8)   | 0                             | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,003 |
| РДС:<br>• средней тяжести                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6 (17,1)      | 1(1,5)     | 0                             | p1<0,001<br>p2=0,214<br>p3=0,004 |
| • тяжелый                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5 (14,3)      | 0          | 0                             | p1<0,001<br>p3<0,001             |
| ДВС-синдром                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 8 (22,9)      | 0          | 0                             | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3=0,173 |
| Перевод на второй этап<br>выхаживания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 11 (31,4)     | 9 (13,8)   | 0                             | p1<0,001<br>p2<0,001<br>p3<0,001 |
| РДС:<br>• средней тяжести                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6 (17,1)      | 1(1,5)     | 0                             | p1<0,001<br>p2=0,214<br>p3=0,004 |
| • тяжелый                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5 (14,3)      | 0          | 0                             | p1<0,001<br>p3<0,001             |
| Примечание: р <sub>1</sub> - значимость различий между группами рПЭ и контрольной; р <sub>2</sub> - значимость различий между группами пПЭ и контрольной, р <sub>3</sub> - значимость различий между группами рПЭ и пПЭ. ЗРП – задержка роста плода, МПК – маточно-плацентарный кровоток. ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свёртывание, ОРИТН - отделение реанимации и интенсивной терапии, РДС -респираторный дистресс-синдром. |               |            |                               |                                  |

Общая неонатальная заболеваемость закономерно выше была у пациенток подгруппы рПЭ по сравнению с пациентками пПЭ (57,1% против 13,8% соответственно,  $p < 0,001$ ). Значимые различия в группе рПЭ по сравнению с пПЭ выявлены в отношении частоты маловесного для гестационного возраста плода (18/35 (51,4%) против 3/65 (4,6%),  $p = 0,036$ ), церебральной депрессией (11/35 (31,4%) и 7/65 (10,8%),  $p = 0,011$ ) и РДС-синдрома (11/35 (31,4%) против 1/65 (1,5%),  $p < 0,001$ ). У новорожденных от матерей с ранней ПЭ чаще регистрировалась анемия и ДВС-синдром – 8/35 (22,9%). Кроме того, у 14/35 (40%) новорожденных из группы рПЭ и 9/65 (13,8%) при пПЭ требовалось лечение в отделении реанимации. Перевод на второй этап выхаживания осуществлен в отношении 11/35 (31,4%) новорожденных из группы рПЭ и 9/65 (13,8%) – пПЭ.

### **3.4. Прогностическая модель развития ранней преэклампсии**

На основании наиболее значимых анамнестических факторов, представленных в Таблице 14, при помощи метода множественной логистической регрессии с пошаговым исключением переменных по алгоритму отбора включением, была разработана прогностическая модель развития ранней ПЭ. Наиболее значимыми показателями высокого риска развития ранней ПЭ оказались:отягощенный семейный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и тромбозов любой локализации, возраст старше 35 лет, ПЭ и ЗРП во время предыдущей беременности, ожирение, ХАГ, прегестационный сахарный диабет, высокий риск развития ПЭ по результатам I скрининга, невынашивание беременности в анамнезе, инфекции мочевыводящих путей, нарушения маточно-плацентарного кровотока, предшествующие клинической манифестации ПЭ во время данной беременности.

Относительный риска развития ранней ПЭ при наличии перечисленных факторов риска представлен в Таблице 17. Возраст старше 35 лет повышает шансы развития ранней ПЭ в 2,7 раза по сравнению с возрастом моложе 35 лет. Наличие ПЭ во время предыдущей беременности повышает шансы ранней ПЭ в 6,6 раза по

сравнению с ее отсутствием в анамнезе. Наличие ожирения повышает шансы развития ранней ПЭ в 2,3 раза по сравнению с ИМТ менее 30. Наличие артериальной гипертензии в анамнезе повышает шансы ранней ПЭ в 13,7 раза по сравнению с ее отсутствием. Прегестационный сахарный диабет в анамнезе повышает шансы развития ранней ПЭ почти в 24 раза по сравнению с его отсутствием. Высокий риск ПЭ по результатам первого скрининга повышает шансы развития ранней ПЭ в 5,8 раза. Наличие в анамнезе самопроизвольного аборта повышает шансы развития ПЭ в 3,11 раза, хронического пиелонефрита – в 23,2 раза по сравнению с их отсутствием. Сердечно-сосудистые заболевания и тромбозы любой локализации в семейном анамнезе увеличивает риски в 8,39 раз, НМПК во II триместре данной беременности – в 5 раз.

Таблица 17 - Относительные риски развития ранней преэклампсии

| Фактор риска                                                                      | ОР    | 95% ДИ      | p*    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|-------|
| Возраст старше 35 лет                                                             | 2,66  | 2,05-3,1    | 0,002 |
| ПЭ в предыдущие беременности                                                      | 6,59  | 5,14-8,3    | 0,04  |
| Ожирение (ИМТ $\geq$ 30)                                                          | 2,31  | 1,9-4,0     | 0,011 |
| Хроническая АГ                                                                    | 13,70 | 10,81-14,9  | 0,02  |
| Прегестационный СД                                                                | 23,93 | 22,45-24,54 | 0,007 |
| I скрининг, высокий риск ПЭ                                                       | 5,82  | 4,63-7,91   | 0,002 |
| Невынашивание беременности в анамнезе                                             | 3,11  | 3,0-4,47    | 0,002 |
| Инфекции мочевыводящих путей                                                      | 23,15 | 20,72-26,0  | 0,05  |
| Сердечно-сосудистые заболевания и тромбозы любой локализации в семейном анамнезе  | 8,39  | 8,1-9,6     | 0,03  |
| Нарушение МПК, ЗРП, выявленные во II триместре данной беременности                | 5     | 2,9-7,13    | 0,01  |
| Примечание: * - оценки получены с помощью бутстреп-анализа на основе 635 выборок. |       |             |       |

На основании включения наиболее важных факторов риска была построена модель прогнозирования вероятности развития ранней ПЭ:

$$\begin{aligned}
 P(Y = 1) = & \\
 = & \frac{\exp(-3,9 + 0,97 \cdot X_1 + 1,89 \cdot X_2 + 0,84 \cdot X_3 + 2,62 \cdot X_4 + 3,18 \cdot X_5 + 1,76 \cdot X_6 + 1,13 \cdot X_7 + 3,14 \cdot X_8 + 8,39 \cdot X_9 + 5 \cdot X_{10})}{1 + \exp(-3,9 + 0,97 \cdot X_1 + 1,89 \cdot X_2 + 0,84 \cdot X_3 + 2,62 \cdot X_4 + 3,18 \cdot X_5 + 1,76 \cdot X_6 + 1,13 \cdot X_7 + 3,14 \cdot X_8 + 8,39 \cdot X_9 + 5 \cdot X_{10})}
 \end{aligned}
 \quad (3)$$

где  $Y$  – наличие ранней ПЭ ( $Y = 1$  – есть,  $Y = 0$  – нет);

$X_1$  – возраст старше 35 лет;

$X_2$  – ПЭ в предыдущие беременности;

$X_3$  – ожирение (ИМТ больше или равен 30);

$X_4$  – хроническая АГ в анамнезе;

$X_5$  – прегестационный СД;

$X_6$  – I скрининг, высокий риск ПЭ;

$X_7$  – самопроизвольный аборт в анамнезе;

$X_8$  – хронический пиелонефрит в анамнезе.

$X_9$  – сердечно-сосудистые заболевания и тромбозы любой локализации в семейном анамнезе.

$X_{10}$  – НМПК, ЗРП, выявленные во II триместре данной беременности.

Проверка адекватности математической модели в определении вероятности развития ранней ПЭ представлена на Рисунке 3.

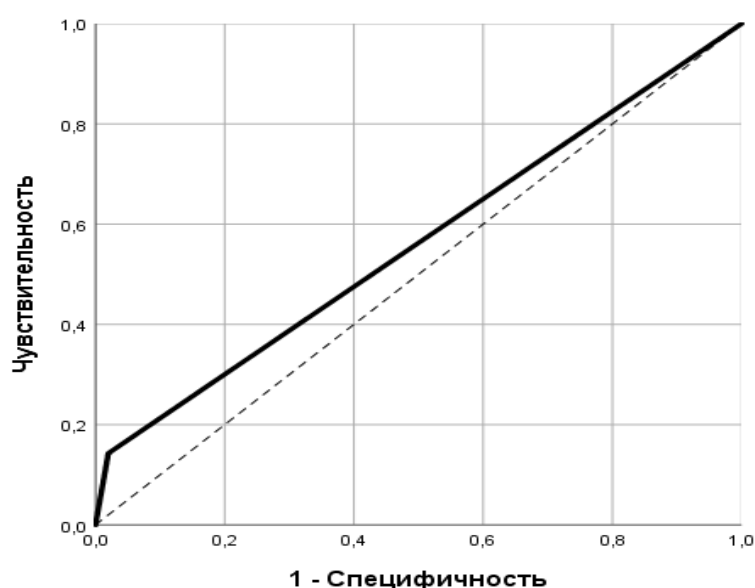


Рисунок 3 - ROC-кривая для прогностической модели развития ранней преэклампсии

Согласно проведенному ROC-анализу, указанная модель обладает чувствительностью 0,714, специфичностью 0,75. Площадь под кривой (AUC) составляет 0,795. Таким образом, математическая модель развития ранней ПЭ,

включающая возраст старше 35 лет, ПЭ в предыдущие беременности, ожирение, ХАГ, прегестационный диабет, высокий риск ПЭ по данным I скрининга, невынашивание беременности в анамнезе, хронический пиелонефрит, сердечно-сосудистые заболевания и тромбозы в семейном анамнезе, гемодинамические нарушения в сосудах маточно-плацентарного комплекса, ЗРП, выявленные во II триместре данной беременности имеет относительно низкие показатели чувствительности и специфичности.

### 3.5. Прогностическая модель развития поздней преэклампсии

Прогностическая модель развития поздней ПЭ построена также на основе логистической регрессии, что позволило выделить ее наиболее важные факторы риска, представленные в Таблице 18. Многие факторы риска были общими как для развития ранней, так и поздней ПЭ, что затрудняет предикцию последней.

У пациенток старше 35 лет риск развития поздней ПЭ риск выше в 1,6 раза по сравнению с пациентками младше 35 лет. При наличии ПЭ во время предыдущих беременностей риск развития поздней ПЭ растет в 19,8 раза по сравнению с отсутствием ПЭ в анамнезе. При наличии ожирения риск развития поздней ПЭ выше в 2,83 раза по сравнению с более низким ИМТ. При наличии артериальной гипертензии риск развития поздней ПЭ растет в 21,4 раза по сравнению с ее отсутствием в анамнезе. При наличии прегестационного сахарного диабета риск развития поздней ПЭ в 20,98 раз выше, чем при его отсутствии.

Таблица 18 - Относительные риски развития поздней преэклампсии

| Фактор риска                                                                      | ОР    | 95% ДИ      | p*    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|-------|
| Возраст старше 35 лет                                                             | 1,60  | 1,40-4,92   | 0,045 |
| ПЭ в предыдущей беременности                                                      | 19,80 | 16,54-23,38 | 0,003 |
| Ожирение (ИМТ $\geq$ 30)                                                          | 2,82  | 1,49-3,74   | 0,003 |
| Хроническая АГ                                                                    | 21,36 | 19,81-23,11 | 0,003 |
| Прегестационный СД                                                                | 20,98 | 19,65-22,17 | 0,003 |
| Примечание: * - оценки получены с помощью бутстреп-анализа на основе 394 выборок. |       |             |       |

На основании включения наиболее важных факторов риска была построена модель прогнозирования вероятности развития поздней ПЭ:

$$P(Y = 1) = \frac{\exp(-1,4 + 0,47 \cdot X_1 + 2,99 \cdot X_2 + 1,04 \cdot X_3 + 3,06 \cdot X_4 + 3,04 \cdot X_5)}{1 + \exp(-1,4 + 0,47 \cdot X_1 + 2,99 \cdot X_2 + 1,04 \cdot X_3 + 3,06 \cdot X_4 + 3,04 \cdot X_5)} \quad (4)$$

где  $Y$  – наличие ранней ПЭ ( $Y = 1$  – есть,  $Y = 0$  – нет);

$X_1$  – возраст старше 35 лет;

$X_2$  – ПЭ в предыдущие беременности;

$X_3$  – ожирение (ИМТ больше или равен 30);

$X_4$  – хроническая АГ в анамнезе;

$X_5$  – прегестационный СД.

Результаты ROC-анализа представлены на Рисунке 4.

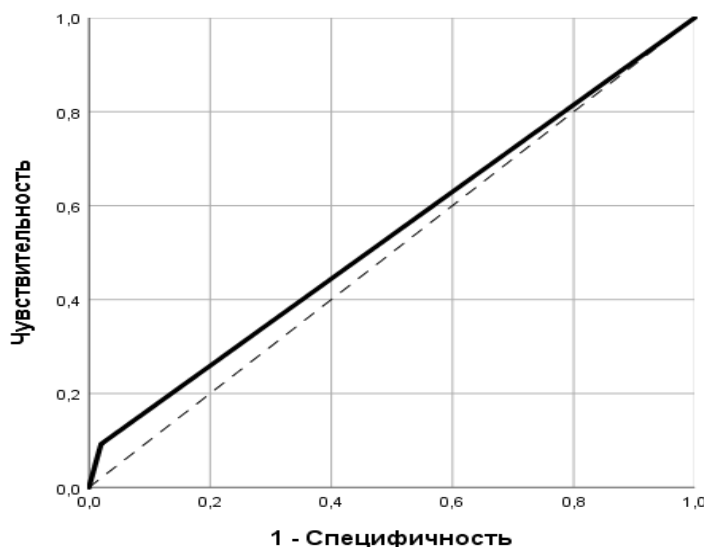


Рисунок 4 - ROC-кривая для прогностической модели развития поздней преэклампсии

Модель предикции развития поздней ПЭ, включающая возраст старше 35 лет, ПЭ во время предыдущей беременности, ожирение, ХАГ, прегестационный диабет, характеризуется следующими прогностическими критериями: чувствительность 0,714, специфичность 0,624, площадь под кривой (AUC) 0,561 демонстрирует низкую прогностическую точность для использования в рутинной клинической практике.

## **ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ ТРАНСКРИПТОМА МИКРОРНК ПЛАЦЕНТЫ**

В соответствии с целью и задачами исследования, для всестороннего изучения молекулярных механизмов развития ПЭ на II этапе работы было проведено одномоментное когортное контролируемое исследование в параллельных группах пациенток. Согласно критериям включения и исключения обследованы 40 беременных, из них - 20 беременных с ПЭ (основная группа) и 20 соматически здоровых женщин с неосложненным течением беременности и родов (контрольная группа). Проанализированы анамнестические и клинические особенности, течение беременности, родов, послеродового периода и перинатальные исходы. Непосредственно после родоразрешения осуществляли забор образцов ткани плаценты с целью анализа транскриптома микроРНК с помощью секвенирования нового поколения (NGS).

### **4.1. Клиническая характеристика пациенток с преэклампсией и физиологическим течением беременности**

Пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по социальному положению, наличию профессиональных факторов риска и вредных привычек. Возраст пациенток в анализируемых группах не имел статистически значимых различий и составил 29,76 (27,85; 31,67) лет в основной группе, 28,8 (25,62; 31,98) лет - в контрольной. ИМТ беременных с ПЭ был значимо выше по сравнению с аналогичным показателем у пациенток с физиологическим течением беременности (31,17 (28,73; 33,62) кг/м<sup>2</sup> против 28,17 (26,43; 29,90) кг/м<sup>2</sup>,  $p=0.045$ ). По числу первобеременных и первородящих статистических значимых различий

между пациентками основной и контрольной группы получено не было (Таблица 19).

Таблица 19 - Возраст, паритет, конституциональные особенности пациенток анализируемых групп

| Показатель                                                                                                                   | Основная группа<br>(n=20) | Контрольная группа<br>(n=20) | p     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|-------|
| Возраст*, лет                                                                                                                | 29.76 (27.85; 31.67)      | 28,8 (25.62; 31.98)          | 0.594 |
| ИМТ*, кг/м <sup>2</sup>                                                                                                      | 31.17 (28.73; 33.62)      | 28.17 (26.43; 29.90)         | 0.045 |
| Первобеременные, абс (%)                                                                                                     | 12 (60)                   | 10 (50)                      | 0.532 |
| Первородящие, абс (%)                                                                                                        | 8 (40)                    | 10 (50)                      | 0.532 |
| Примечание:* – данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (тест Манна-Уитни). ИМТ – индекс массы тела. |                           |                              |       |

Соматический статус женщин с ПЭ и неосложнённым течением беременности представлен в Таблице 20.

Таблица 20 - Экстрагенитальные заболевания пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                                      | Основная группа<br>(n=20) | Контрольная группа (n=20) | p      |
|-------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
| Заболевания сердечно-сосудистой системы:        |                           |                           |        |
| ХАГ                                             | 8 (40)                    | 0                         | <0.001 |
| Нарушение ритма и проводимости сердца           | 1 (5)                     | 0                         | 0.315  |
| Варикозная болезнь вен нижних конечностей       | 3 (15)                    | 1 (5)                     | 0.292  |
| Заболевания ЛОР-органов и органов дыхания:      |                           |                           |        |
| Хронический тонзиллит                           | 10 (50)                   | 3 (15)                    | 0.020  |
| Хронический бронхит                             | 2 (10)                    | 0                         | 0.154  |
| Заболевания органов желудочно-кишечного тракта: |                           |                           |        |
| Хронический гастрит                             | 9 (45)                    | 8 (40)                    | 0.752  |
| Хронический панкреатит                          | 1 (5)                     | 0                         | 0.315  |
| Хронический холецистит                          | 1 (5)                     | 0                         | 0.315  |
| Заболевания почек и мочевыводящих путей:        |                           |                           |        |
| Хронический пиелонефрит                         | 5 (25)                    | 1 (5)                     | 0.036  |
| Хронический гломерулонефрит                     | 2 (10)                    | 0                         | 0.154  |
| Хронический цистит                              | 3 (15)                    | 0                         | 0.071  |

## Продолжение Таблицы 20

| Нейрообменно-эндокринные нарушения:                                                                                                                                                                                                  |         |         |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|--------|
| Избыточная масса тела (ИМТ=26-29,9 кг/м <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                               | 10 (50) | 3 (15)  | 0.020  |
| Ожирение (ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                          | 4 (20)  | 0       | 0.041  |
| Узловой зоб, эутиреоз                                                                                                                                                                                                                | 1 (5)   | 2 (10)  | 0.081  |
| Аутоиммунный тиреоидит                                                                                                                                                                                                               | 7 (35)  | 0       | <0.001 |
| Сахарный диабет                                                                                                                                                                                                                      | 6 (30)  | 1 (5)   | 0.045  |
| Неосложненный соматический анамнез                                                                                                                                                                                                   | 4 (20)  | 12 (60) | 0.01   |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ИМТ -индекс массы тела. |         |         |        |

Из приведенных данных следует, что женщины основной группы достоверно чаще имели отягощенный соматический анамнез по сравнению с беременными группы контроля (16/20 (80%) против 8/20 (40%) соответственно,  $p=0.01$ ): у 45% - заболевания сердечно-сосудистой системы, у 30% - заболевания почек и мочевыводящих путей, у 70% - нейрообменно-эндокринные нарушения. Обращает на себя внимание частое сочетание двух и более соматических заболеваний у беременных основной группы - у 11/20 (55%).

Гинекологический анамнез пациенток представлен в Таблице 21.

Таблица 21 - Гинекологические заболевания пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатель                                                                                                                                                       | Основная группа<br>(n=20) | Контрольная группа<br>(n=20) | p     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|-------|
| Внематочная беременность                                                                                                                                         | 1 (5)                     | 0                            | 0.315 |
| Хронический аднексит                                                                                                                                             | 1 (5)                     | 0                            | 0.315 |
| Миома матки                                                                                                                                                      | 3 (15)                    | 1 (5)                        | 0.292 |
| Гиперплазия эндометрия                                                                                                                                           | 1 (5)                     | 0                            | 0.315 |
| Дисфункция яичника                                                                                                                                               | 1 (5)                     | 0                            | 0.315 |
| Кисты яичника                                                                                                                                                    | 5 (25)                    | 1 (5)                        | 0.084 |
| Эндометриоидная киста яичника                                                                                                                                    | 1 (5)                     | 0                            | 0.315 |
| Аденомиоз                                                                                                                                                        | 3 (15)                    | 0                            | 0.071 |
| Эктопия шейки матки                                                                                                                                              | 5 (25)                    | 6 (30)                       | 0.074 |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). |                           |                              |       |

В обеих группах беременных зарегистрированы эктопия шейки матки (5/20 (25%) в основной группе против 6/20 (30%) в группе контроля,  $p=0.074$ ), кисты яичника (5/20 (25%) в основной группе против 1/20 (5%) в группе контроля,  $p=0.084$ ) и миома матки (3/20 (15%) в основной группе против 1/20 (5%) в группе контроля,  $p=0.292$ ). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по частоте встречаемости отдельных гинекологических заболеваний у пациенток анализируемых групп, обращает на себя внимание более отягощенный гинекологический анамнез в основной группе.

Особого внимания заслуживают данные, касающиеся особенностей развития данной беременности в обеих группах (Таблица 22).

Таблица 22 - Особенности течения беременности у пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                                                                 | Основная группа<br>(n=20) | Контрольная группа<br>(n=20) | p      |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|--------|
| Течение первого триместра беременности                                     |                           |                              |        |
| Угрожающий выкидыш                                                         | 2 (10)                    | 0                            | 0.154  |
| Ранний токсикоз                                                            | 5 (25)                    | 3 (15)                       | 0.435  |
| Анемия                                                                     | 2 (10)                    | 3 (15)                       | 0.154  |
| Артериальная гипертензия                                                   | 3 (15)                    | 0                            | 0.071  |
| Цистит, цервицит, вагинит                                                  | 2 (10)                    | 1 (5)                        | 0.55   |
| Физиологическое течение                                                    | 5 (25)                    | 14 (70)                      | <0.001 |
| Течение второго триместра беременности                                     |                           |                              |        |
| Угроза прерывания беременности                                             | 4 (20)                    | 1 (5)                        | 0.153  |
| Анемия                                                                     | 8 (40)                    | 4 (20)                       | 0.175  |
| Отеки беременных                                                           | 3 (15)                    | 0                            | 0.071  |
| Обострение хронических заболеваний почек, бактериурия, цистит, пиелонефрит | 5 (25)                    | 1 (5)                        | 0.084  |
| Внутрипеченочный холестаз                                                  | 4 (20)                    | 0                            | 0.041  |
| Активация внутрисосудистого свертывания крови                              | 4 (20)                    | 0                            | 0.041  |

Продолжение Таблицы 22

|                                                                                                                                                                                                                                   |        |        |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|-------|
| Гестационный сахарный диабет                                                                                                                                                                                                      | 4 (20) | 0      | 0.041 |
| Олигогидрамнион                                                                                                                                                                                                                   | 1 (5)  | 0      | 0.315 |
| ЗРП                                                                                                                                                                                                                               | 2 (10) | 0      | 0.154 |
| Нарушение МПК IA ст.                                                                                                                                                                                                              | 4 (20) | 0      | 0.041 |
| Нарушение МПК IB ст.                                                                                                                                                                                                              | 2 (10) | 0      | 0.154 |
| Нарушение МПК II ст.                                                                                                                                                                                                              | 1 (5)  | 0      | 0.315 |
| Нарушение МПК всего                                                                                                                                                                                                               | 7 (35) | 0      | 0,002 |
| Течение третьего триместра беременности                                                                                                                                                                                           |        |        |       |
| Угроза преждевременных родов                                                                                                                                                                                                      | 2 (10) | 0      | 0.154 |
| Анемия                                                                                                                                                                                                                            | 8 (40) | 5 (25) | 0.319 |
| Внутрипеченочный холестаз                                                                                                                                                                                                         | 4 (20) | 0      | 0.041 |
| ЗРП                                                                                                                                                                                                                               | 4 (20) | 0      | 0.041 |
| Олигогидрамнион                                                                                                                                                                                                                   | 3 (15) | 0      | 0.071 |
| Полигидрамнион                                                                                                                                                                                                                    | 1 (5)  | 0      | 0.315 |
| Нарушение МПК IA ст.                                                                                                                                                                                                              | 4 (20) | 1 (5)  | 0.154 |
| Нарушение МПК IB ст.                                                                                                                                                                                                              | 3 (15) | 0      | 0.071 |
| Нарушение МПК II ст.                                                                                                                                                                                                              | 1 (5)  | 0      | 0.315 |
| Нарушение МПК всего                                                                                                                                                                                                               | 9 (45) | 1 (5)  | 0,002 |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). ЗРП – задержка роста плода, МПК – маточно-плацентарный кровоток. |        |        |       |

Физиологическое течение первого триметра беременности было отмечено у 5/20 (25%) пациенток основной группы и 14/20 (70%) – группы контроля ( $p < 0.001$ ). Значимых различий по отдельным осложнениям беременности в первом триместре между пациентками анализируемых групп получено не было, однако у 2/20 (10%) пациенток основной группы беременность протекала с явлениями угрожающего выкидыша, у 3/20 (15%) отмечались эпизоды подъема АД.

Течение второго триместра в основной группе беременных достоверно чаще осложнялось развитием внутрипеченочного холестаза (4/20 (20%)), гестационного сахарного диабета (4/20 (20%)), имела место активация внутрисосудистого

свертывания крови по данным коагулограммы (4/20 (20%)); у каждой третьей (7/20 (35%)) регистрировались нарушение МПК по данным доплерографии при отсутствии таковых в контрольной группе ( $p=0.041$ ). Угроза прерывания беременности имела место у 4/20 (20%) пациенток с ПЭ и у 1/20 (5%) женщины с неосложнённым течением беременности ( $p=0.153$ ).

В третьем триместре в основной группе чаще регистрировались внутрипеченочный холестаз беременных (4/20 (20%) и ЗРП (4/20 (20%)) при отсутствии данных осложнений в контрольной группе ( $p=0.041$ ). Угроза преждевременных родов зафиксирована в 2/20 (10%) случаях в группе с ПЭ.

Сроки клинической манифестации и степень тяжести ПЭ у беременных основной группы продемонстрированы на Рисунке 5.

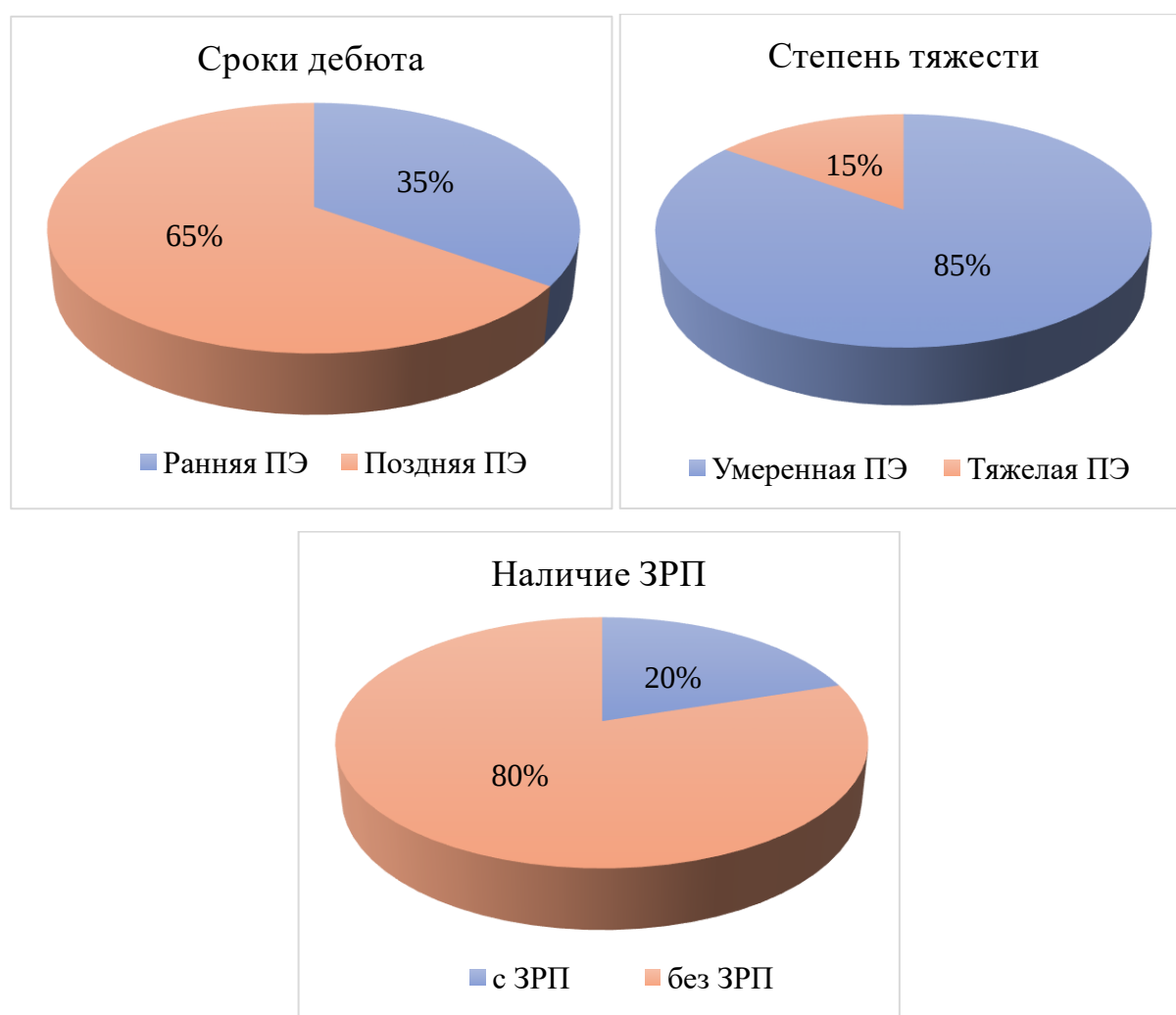


Рисунок 5 - Клинические формы преэклампсии

Ранняя ПЭ с появлением клинических симптомов до 34 недель беременности зарегистрирована у 7/20 (35%) пациенток, поздняя (после 34 недель) – у 13/20 (65%). Клиническая манифестация ПЭ в основной группе имела место в среднем в 33.79 (32.45; 35.12) недель: ранняя ПЭ развивалась в среднем в сроки 30.55 (24.32; 33.81), поздняя – в сроки 35.6 (34.89; 38.1) Умеренная ПЭ диагностирована у 17/20 (85%) беременных, тяжелая – у 3/20 (15%). ПЭ сопровождалась развитием ЗРП у 4/20 (20%): при ранней – у 3/7 (42.9%), при поздней – у 1/13 (7.7%).

Характеристика основных клинических симптомов ПЭ у беременных основной группы представлена в Таблице 23.

Таблица 23 - Выраженность основных клинических симптомов при преэклампсии, абс (%)

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                              | Основная группа<br>(n=20) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Классическая триада симптомов ПЭ                                                                                                                                                                                                                        | 17 (85)                   |
| Систолическое артериальное давление, мм. рт. ст.                                                                                                                                                                                                        |                           |
| • 140-159                                                                                                                                                                                                                                               | 17 (85)                   |
| • 160-179                                                                                                                                                                                                                                               | 3 (15)                    |
| Диастолическое артериальное давление, мм. Рт. ст.                                                                                                                                                                                                       |                           |
| • < 90                                                                                                                                                                                                                                                  | 17 (85)                   |
| • 90-109                                                                                                                                                                                                                                                | 3 (15)                    |
| Протеинурия, г/л                                                                                                                                                                                                                                        |                           |
| • < 1                                                                                                                                                                                                                                                   | 11 (55)                   |
| • 1-3                                                                                                                                                                                                                                                   | 6 (30)                    |
| • > 3                                                                                                                                                                                                                                                   | 3 (15)                    |
| Выраженность отеков                                                                                                                                                                                                                                     |                           |
| • отеков нет                                                                                                                                                                                                                                            | 3 (15)                    |
| • локальные                                                                                                                                                                                                                                             | 11 (55)                   |
| • распространенные                                                                                                                                                                                                                                      | 6 (30)                    |
| Диурез                                                                                                                                                                                                                                                  |                           |
| • сохранен                                                                                                                                                                                                                                              | 3 (15)                    |
| • снижен                                                                                                                                                                                                                                                | 17 (85)                   |
| • олигурия (<500 мл/сут)                                                                                                                                                                                                                                | 2 (10)                    |
| Неврологическая симптоматика                                                                                                                                                                                                                            | 2 (10)                    |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). САД - систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. |                           |

У 17/20 (85%) пациенток с ПЭ отмечалась классическая триада симптомов: АГ, протеинурия и отечный синдром.

У подавляющего большинства пациенток основной группы имела место умеренная гипертензия – 17/20 (85%). При этом особого внимания требовали 3/20 (15%) беременные с высокими значениями САД и ДАД, которые соответствовали тяжелой степени гипертензии.

11/20 (55%) пациенток имели умеренную протеинурию ( $< 1$  г/л в сутки), 6/20 (30%) – 1-3 г/л в сутки, 3/20 (15%) – выраженную ( $> 3$  г/л в сутки).

Отечный синдром отсутствовал у 3/20 (15%) беременных с ПЭ. При этом локальные отеки имели место у 11/20 (55%) женщин, распространенные – у 6/20 (30%). Анасарка не отмечена. Адекватный диурез был сохранен только у 3/20 (15%) пациенток основной группы, в то время как у 17/20 (85%) женщин была отмечена тенденция к его снижению. У 2/20 (10%) беременных с ПЭ имела место олигурия ( $< 500$  мл/сут).

Неврологическая симптоматика регистрировалась у 2/20 (10%) беременных с ПЭ.

Основные данные лабораторных методов исследования пациенток анализируемых групп представлены в Таблице 24.

Таблица 24 - Результаты лабораторного обследования пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                 | Основная группа<br>(n=20) | Контрольная группа<br>(n=20) | p         |
|----------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------|
| Клинический анализ крови   |                           |                              |           |
| Гемоглобин, г/л            | 105.48 (101.55- 109.4)    | 115.5 (111.52;119.48)        | 0.001     |
| Гематокрит, %              | 35.45 (34.38;36.51)       | 31.68 (30.54;32.83)          | $< 0.001$ |
| Эритроциты, $10^{12}/л$    | 3.6 (3.40; 3.88)          | 4.04 (3.74; 4.18)            | $< 0.001$ |
| Тромбоциты, $10^9/л$       | 185.52 (185.52;234.86)    | 210.5 (193.51;227.49)        | 0.03      |
| Биохимический анализ крови |                           |                              |           |
| Общий белок, г/л           | 58.6 (54.78; 61.25)       | 65 (63.25; 67.00)            | $< 0.001$ |
| Мочевина, ммоль/л          | 3.65 (2.45; 5.25)         | 2.95 (2,5; 3,2)              | $< 0.001$ |
| Креатинин, мкмоль/л        | 99 (98; 99.75)            | 76.1 (66.4;80.3)             | $< 0.001$ |
| ЩФ, ЕД/л                   | 200,5 (121,65;273,25)     | 128 (110;194,5)              | $< 0.001$ |
| АЛТ, ЕД/л                  | 16 (10,05; 24.29)         | 16 (7.0; 16.0)               | 0.509     |
| АСТ, ЕД/л                  | 25.18 (18.75; 34.75)      | 18 (13.25; 24.25)            | 0.101     |
| ЛДГ, ЕД/л                  | 292.1 (222.15; 398.6)     | 190 (168; 223)               | $< 0.001$ |
| Глюкоза, ммоль/л           | 6.1 (4.5; 7.0)            | 4,6 (4,02; 5.23)             | 0.320     |
| Коагулограмма              |                           |                              |           |
| Фибриноген, г/л            | 5.7 (5.4; 6.9)            | 3.3 (2.48; 4.75)             | $< 0.001$ |
| АЧТВ, сек                  | 28.3 (26.78; 30.45)       | 27.3 (25.48; 30.75)          | 0.268     |

Продолжение Таблицы 24

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                    |                    |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Протромбиновое время, сек                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10.35 (9.53; 0,77) | 11.2 (10.11;11.98) | 0.856  |
| Анализ мочи                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |                    |        |
| Белок, г/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2,01 (0.04; 3.87)  | 0                  | <0.001 |
| СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 88.2 (72.3; 115.5) | 120 (110.2; 146.4) | 0.01   |
| Примечание: данные представлены в виде Me (Q1; Q3). АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, СКФ - скорость клубочковой фильтрации. |                    |                    |        |

Согласно полученным данным, у пациенток основной группы более выражены анемия и тромбоцитопения. Показательным является значимое снижение в группе пациенток с ПЭ показателей общего белка, креатинина, мочевины, ЩФ и ЛДГ, которые отражают нарушение функций со стороны почек и печени. Закономерным является факт значимого повышения уровня белка в моче женщин с осложненным течением беременности. При этом стоит отметить, что в большинстве случаев у пациенток с ПЭ концентрации креатинина в моче и СКФ сохранялись в пределах референсных значений.

В Таблице 25 отражены сроки и методы родоразрешения у обследуемых женщин.

Таблица 25 - Сроки и методы родоразрешения пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                                                                                                                                                                                                   | Основная группа (n=20) | Контрольная группа (n=20) | p      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|--------|
| Сроки родоразрешения, нед.*                                                                                                                                                                                  | 38.43 (36.07; 40.4)    | 40 (39.18; 40.54)         | 0.018  |
| Роды своевременные                                                                                                                                                                                           | 16 (80)                | 20 (100)                  | 0.04   |
| Роды преждевременные                                                                                                                                                                                         | 4 (20)                 | 0                         | 0.041  |
| Метод родоразрешения                                                                                                                                                                                         |                        |                           |        |
| Роды через естественные родовые пути                                                                                                                                                                         | 11 (55)                | 20 (100)                  | <0.001 |
| Экстренное кесарево сечение                                                                                                                                                                                  | 1 (5)                  | 0                         | 0.315  |
| Плановое кесарево сечение                                                                                                                                                                                    | 8 (40)                 | 0                         | <0.001 |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). * - данные представлены в виде Me (Q1; Q3). |                        |                           |        |

Беременные основной группы родоразрешены в среднем в сроки 38.43 (36.07; 40.4) недель, в контрольной группе – в 40 (39.18; 40.54) недель (p=0.018).

Преждевременно родоразрешены 4/20 (20%) пациенток с ПЭ. Оперативные роды имели место у 9/20 (45%) женщин основной группы (у 8/20 (20%) – плановое кесарево сечение, у 1/20 (5%) – экстренное кесарево сечение). В контрольной группе все беременные родоразрешены своевременно через естественные родовые пути.

Анализ перинатальных исходов в основной и контрольной группе представлен в Таблице 26.

Таблица 26 - Перинатальные исходы у пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                                                                                                                                                                                                   | Основная группа<br>(n=20) | Контрольная группа<br>(n=20) | p     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|-------|
| Пол ребенка:<br>мужской<br>женский                                                                                                                                                                           | 11 (55)<br>9 (45)         | 8 (40)<br>12 (60)            | 0.341 |
| Вес ребенка:<br>1000-1499 г                                                                                                                                                                                  | 2 (30)                    | -                            | -     |
| 1500-2499 г                                                                                                                                                                                                  | 6 (12,4)                  | 1 (5)                        | 0.043 |
| 2500-3999 г                                                                                                                                                                                                  | 11 (55)                   | 17 (85)                      | 0.028 |
| 4000 г и более                                                                                                                                                                                               | 1 (5)                     | 2 (10)                       | 0.551 |
| Рост ребенка, см*                                                                                                                                                                                            | 50 (49-52)                | 51.5 (50-53)                 | 0.870 |
| Оценка по Апгар:<br>- 8-10 баллов                                                                                                                                                                            | 16 (70)                   | 20 (100)                     | 0.006 |
| - 5-7 баллов                                                                                                                                                                                                 | 3 (15)                    | -                            | -     |
| - 3-4 балла и менее                                                                                                                                                                                          | 1 (5)                     | -                            | -     |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). * - данные представлены в виде Me (Q1; Q3). |                           |                              |       |

В рамках проведенного сравнительного анализа в обеих анализируемых группах не было зафиксировано перинатальных потерь. Число новорожденных мужского пола составило 11/20 (55%) в основной группе и 8/20 (40%) в группе контроля (p=0.341).

Средний вес детей, рожденных от пациенток с ПЭ составил 3145 (2485; 3572,5) г, средний рост - 50 (49-52) см. Вес детей в контрольной группе в среднем составил 3690 (3440; 3982.5) г, рост - 51.5 (50; 53) см.

Для основной группы пациенток была характерна более низкая оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минуте. Так, в указанной

группе у 16/20 (70%) случаях состояние новорожденных было оценено в 8-10 баллов, тогда как в 3/20 (15%) случаях оценка составила 5-7 баллов, а в 1/20 (5%) - 3-4 балла и менее. В группе контроля все дети родились в удовлетворительном состоянии.

Показатели общей неонатальной заболеваемости были существенно выше у пациенток с ПЭ. Наблюдалась тенденция к увеличению частоты рождения детей с ЗРП 4/20 (20%) и маловесных детей (5/20 (25%). Лечение в ОРИТН потребовалось 5/20 (25%) новорожденным основной группы, 4/20 (20%) детей были переведены на второй этап выхаживания (Таблица 27).

Таблица 27 - Неонатальная заболеваемость в анализируемых подгруппах, абс(%)

| Показатели                                                                                           | Основная группа<br>(n=20) | Контрольная<br>группа (n=20) | Р     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|-------|
| Задержка роста плода                                                                                 | 4 (20)                    | 0                            | 0.041 |
| Маловесный к сроку гестации                                                                          | 5 (25)                    | 0                            | 0.026 |
| Церебральная депрессия у<br>новорожденного                                                           | 2 (10)                    | 0                            | 0.154 |
| Первичный ателектаз у<br>новорожденного                                                              | 1 (5)                     | 0                            | 0.315 |
| Врожденная пневмония<br>неуточненная                                                                 | 1 (5)                     | 0                            | 0.315 |
| Анемия новорожденных                                                                                 | 3 (15)                    | 1 (5)                        | 0.292 |
| Недоношенность                                                                                       | 4 (20)                    | 0                            | 0.041 |
| РДС                                                                                                  | 2 (10)                    | 0                            | 0.154 |
| Лечение в ОРИТН                                                                                      | 5 (25)                    | 0                            | 0.026 |
| Перевод на второй этап выхаживания                                                                   | 4 (20)                    | 0                            | 0.041 |
| Примечание: ОРИТН - отделение реанимации и интенсивной терапии, РДС -респираторный дистресс-синдром. |                           |                              |       |

#### **4.2. Клиническая характеристика обследованных женщин в зависимости от срока клинической манифестации преэклампсии (ранняя и поздняя)**

Для всестороннего изучения молекулярных механизмов развития ранней и поздней ПЭ (с клинической манифестацией симптомов до 34 недель и после 34

недель беременности соответственно) основная группа пациенток была разделена на две подгруппы: с ранней ПЭ (n=7) и с поздней ПЭ (n=13).

Пациентки с ранней ПЭ были значимо старше по возрасту по сравнению с беременными с поздней ПЭ и контрольной группой. ИМТ до беременности у пациенток поздней ПЭ значимо превышал его значения в группе ранней ПЭ и контрольной.

По числу первобеременных и первородящих пациенток в анализируемые группы были сопоставимы между собой (Таблица 28).

Таблица 28 - Возраст, паритет, конституциональные особенности пациенток анализируемых групп

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ранняя ПЭ<br>(n=7)   | Поздняя ПЭ<br>(n=13) | Контрольная<br>группа<br>(n=20) | p                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Возраст*, лет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 30.20 (27.60-32.17)  | 28,17 (26.51-30.92)  | 28,8 (25.62-31.98)              | p <sub>1</sub> < 0.001<br>p <sub>2</sub> = 0.061<br>p <sub>3</sub> = 0.066 |
| ИМТ*, кг/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 29.1 (27.99 – 31.20) | 32.0 (29.78 – 33.10) | 27.17 (26.43-29.90)             | p <sub>1</sub> = 0.028<br>p <sub>2</sub> < 0.001<br>p <sub>3</sub> = 0.125 |
| Первобеременные, абс (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 5 (71.4)             | 7 (53.8)             | 10 (50)                         | p <sub>1</sub> = 0.333<br>p <sub>2</sub> = 0.831<br>p <sub>3</sub> = 0.440 |
| Первородящие, абс (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4 (57.1)             | 4 (30.8)             | 10 (50)                         | p <sub>1</sub> = 0.742<br>p <sub>2</sub> = 0.271<br>p <sub>3</sub> = 0.254 |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). * – данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (тест Манна-Уитни). p <sub>1</sub> - значимость различий между группами ранней ПЭ и контрольной; p <sub>2</sub> - значимость различий между группами поздней ПЭ и контрольной, p <sub>3</sub> - значимость различий между группами ранней ПЭ и поздней ПЭ. ИМТ – индекс массы тела. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия. |                      |                      |                                 |                                                                            |

В группе ранней ПЭ у 2/7 (28,6%) беременных первые клинические симптомы были отмечены в 22-28 недель, в то время как у 5/7 (71,4%) пациенток - в 29-33 нед. В группе поздней ПЭ у 10/13 (76,9%) пациенток манифестация симптомов отмечена в сроки 34-37 недель, у 3/13 (23,1%) – в 38 недель и позже.

Сроки возникновения ПЭ у пациенток с ранним и поздним дебютом представлены на Рисунке 6.

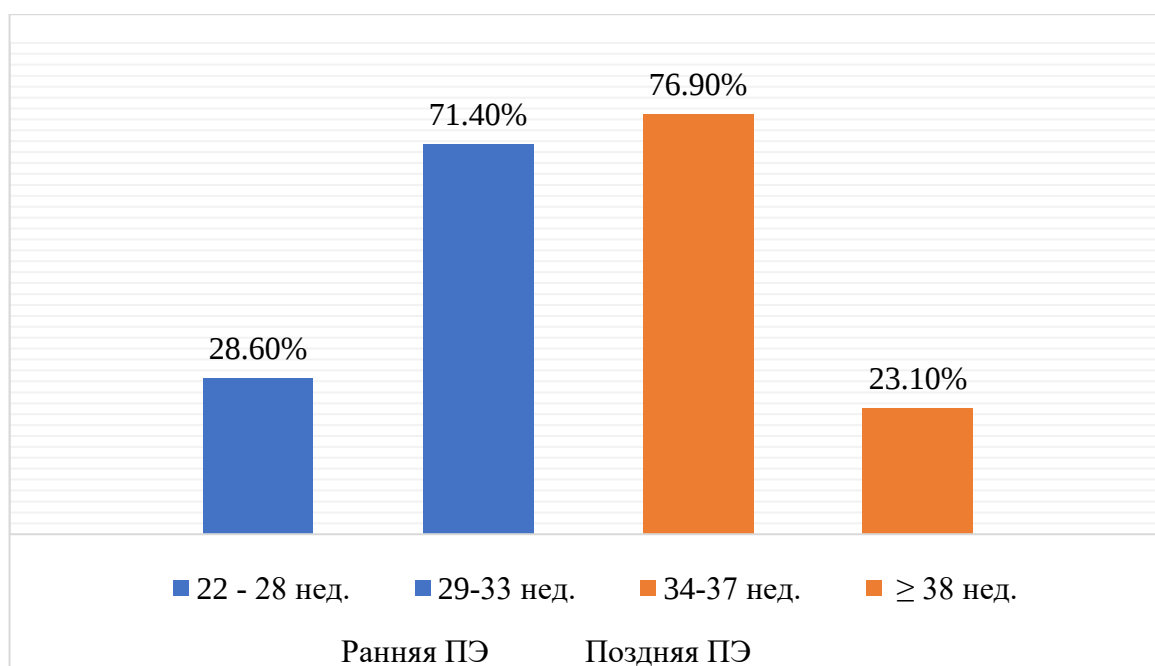


Рисунок 6 - Гестационный срок появления первых клинических симптомов в группах ранней и поздней преэклампсии

В качестве первого симптома у беременных как с ранним, так и поздним дебютом ПЭ чаще всего отмечался отечный синдром: у 3/7 (42.9%) и 8/13 (61.5%) соответственно ( $p < 0.05$ ). У 3/7 (42.9%) обследуемых женщин с ранней ПЭ и 3/13 (23.1%) при позднем ее дебюте первоначально регистрировалась АГ ( $p < 0.05$ ), у 1/7 (14,2 %) и у 2/13 (15.4 %) соответственно - протеинурия ( $p > 0.05$ ).

Умеренная АГ отмечалась у 4/7 (57.1%) пациенток с ранним дебютом ПЭ и у 13/13 (100%) – с поздним дебютом ПЭ ( $p = 0.01$ ). Тяжелая степень гипертензии была диагностирована только в группе ранней ПЭ у 3/7 (42.9%) беременных.

Незначительная протеинурия (до 1 г/л) отмечалась 1/7 (14.3%) пациентки группы ранней ПЭ и у 10/13 (76.9%) группы поздней ПЭ ( $p = 0.085$ ), 1-3 г/л - у 3/7 (42.9%) и 3/13 (23.1%) соответственно ( $p = 0.360$ ), массивная протеинурия - только у 3/7 (42.9%) беременных с ранней манифестацией ПЭ ( $p = 0.013$ ).

Отечный синдром был отмечен у всех пациенток группы ПЭ, из которых 3/7 (42.9%) имели локальные отеки, 4/7 (57.1%) – распространенные. В группе беременных с поздней ПЭ отеки были характерны для 10/13 (76.9%) пациенток: локальные отеки зарегистрированы в 8/13 (61.5%) случаев, распространенные в 2/17 (15.9%).

Сниженный диурез был отмечен у всех 7/7 (100%) пациенток группы ранней ПЭ, при этом у 2/7 (28.6%) из них отмечалась олигурия. В группе поздней ПЭ адекватный диурез имел место у 3/13 (23.1%) пациенток, в то время как у 10/13 (76.9%) женщин этой группы была отмечена тенденция к его снижению.

Неврологическая симптоматика была отмечена у 1/7 (14.3%) беременных с ранним дебютом ПЭ и 1/13 (7.7%) пациенток с поздним дебютом патологии (Таблица 29).

Таблица 29 - Выраженность основных клинических симптомов при ранней и поздней преэклампсии, абс(%)

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                              | Ранняя ПЭ<br>(n=7) | Поздняя ПЭ<br>(n=13) | p     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-------|
| Классическая триада симптомов ПЭ                                                                                                                                                                                                                        | 6 (85.7)           | 11 (84.6)            | 0.953 |
| Систолическое артериальное давление, мм. рт. ст.                                                                                                                                                                                                        |                    |                      |       |
| • 140-159                                                                                                                                                                                                                                               | 4 (57.1)           | 13 (100)             | 0.01  |
| • 160-179                                                                                                                                                                                                                                               | 3 (42.9)           | 0                    | 0.013 |
| Диастолическое артериальное давление, мм. рт. ст.                                                                                                                                                                                                       |                    |                      |       |
| • < 90                                                                                                                                                                                                                                                  | 4 (57.1)           | 13 (100)             | 0.01  |
| • 90-109                                                                                                                                                                                                                                                | 3 (42.9)           | 0                    | 0.013 |
| Величина протеинурии, г/л                                                                                                                                                                                                                               |                    |                      |       |
| • < 1                                                                                                                                                                                                                                                   | 1 (14.3)           | 10 (76.9)            | 0.01  |
| • 1-3                                                                                                                                                                                                                                                   | 3 (42.9)           | 3 (23.1)             | 0.360 |
| • > 3                                                                                                                                                                                                                                                   | 3 (42.9)           | 0                    | 0.013 |
| Отечный синдром                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                      |       |
| • отеков нет                                                                                                                                                                                                                                            | 0                  | 3 (23.1)             | 0.174 |
| • локальные                                                                                                                                                                                                                                             | 3 (42.9)           | 8 (61.5)             | 0.429 |
| • распространенные                                                                                                                                                                                                                                      | 4 (57.1)           | 2 (15.9)             | 0.050 |
| Диурез                                                                                                                                                                                                                                                  |                    |                      |       |
| • сохранен                                                                                                                                                                                                                                              | 0                  | 3 (23.1)             | 0.174 |
| • снижен                                                                                                                                                                                                                                                | 7 (100)            | 10 (76.9)            | 0.179 |
| • олигурия (<500 мл/сут)                                                                                                                                                                                                                                | 2 (28.6)           | 0                    | 0.214 |
| Неврологическая симптоматика                                                                                                                                                                                                                            | 1 (14.3)           | 1 (7.7)              | 0.644 |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). САД - систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. |                    |                      |       |

Результаты лабораторных обследований пациенток анализируемых групп представлены в Таблице 30.

Таблица 30 - Результаты лабораторного обследования пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ранняя ПЭ<br>(n=7)        | Поздняя ПЭ<br>(n=13)     | Контрольная группа<br>(n=20) | p                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Клинический анализ крови</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                           |                          |                              |                                                                         |
| Гемоглобин, г/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 103.77<br>(99.87;106.95)  | 107.56<br>(103.30;111.8) | 115.5 (111.52;<br>119.48)    | p <sub>1</sub> =0,001<br>p <sub>2</sub> =0,003<br>p <sub>3</sub> =0,520 |
| Гематокрит, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 32.15<br>(31.00;34.26)    | 30.45<br>(29.99;31.30)   | 35.45 (34.38;36.51)          | p <sub>1</sub> =0,034<br>p <sub>2</sub> =0,007<br>p <sub>3</sub> =0,575 |
| Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3.5 (3.4;3.67)            | 3.6 (3.5;4.0)            | 4.04 (3.74; 4.18)            | p <sub>1</sub> =0,118<br>p <sub>2</sub> =0,809<br>p <sub>3</sub> =0,243 |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 185.52<br>(185.52;200.86) | 200.1<br>(195.7;234.8)   | 210.5<br>(193.51;227.49)     | p <sub>1</sub> =0,196<br>p <sub>2</sub> =0,286<br>p <sub>3</sub> =0,094 |
| <b>Биохимический анализ крови</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                           |                          |                              |                                                                         |
| Общий белок, г/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 58.95<br>(55.23;60.89)    | 59.2 (55.96;62.4)        | 65 (63.25; 67.00)            | p <sub>1</sub> =0,011<br>p <sub>2</sub> =0,002<br>p <sub>3</sub> =0,902 |
| Мочевина, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 5.5 (2.45;8.5)            | 4.0 (3.78;5.25)          | 2.95 (2,5;3,2)               | p <sub>1</sub> =0,480<br>p <sub>2</sub> =0,373<br>p <sub>3</sub> =0,324 |
| Креатинин, мкмоль/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 99 (98;99.75)             | 74.6 (62.0;80.85)        | 65.1 (55.9;71.3)             | p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> =0,002<br>p <sub>3</sub> <0,001 |
| ЩФ, ЕД/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 210.8<br>(200.2;285.98)   | 170.1<br>(120.65;197.7)  | 128 (110;194.5)              | p <sub>1</sub> =0,034<br>p <sub>2</sub> =0,059<br>p <sub>3</sub> =0,012 |
| АЛТ, ЕД/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 14 (10.1;20.53)           | 16.98 (14.5;25.9)        | 16 (7.0;16.0)                | p <sub>1</sub> =0,235<br>p <sub>2</sub> =0,674<br>p <sub>3</sub> =0,067 |
| АСТ, ЕД/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 21.4<br>(19.8;34.75)      | 19.1 (17.66;30.0)        | 18 (13.25;24.25)             | p <sub>1</sub> =0,502<br>p <sub>2</sub> =0,715<br>p <sub>3</sub> =0,266 |
| ЛДГ, ЕД/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 294.2<br>(270.0;398.9)    | 232.5<br>(220.1;326.7)   | 190 (168;223)                | p <sub>1</sub> =0,048<br>p <sub>2</sub> =0,597<br>p <sub>3</sub> =0,030 |
| Фибриноген, г/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 5.7 (5.4;6.9)             | 4.42 (3.06;4.79)         | 3.3 (2.48;4.75)              | p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> =0,109<br>p <sub>3</sub> =0,033 |
| <b>Анализ мочи</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                          |                              |                                                                         |
| Белок, г/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3.0 (1.1;5.0)             | 0.8 (0.01;2.0)           | 0                            | p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> =0,373<br>p <sub>3</sub> =0,014 |
| СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 78.2 (69.3;99.5)          | 97.9 (84.;115.7)         | -                            | p <sub>3</sub> <0,001                                                   |
| Примечание: данные представлены в виде Ме (Q1; Q3). p <sub>1</sub> - значимость различий между группами ранней ПЭ и контрольной; p <sub>2</sub> - значимость различий между группами поздней ПЭ и контрольной, p <sub>3</sub> - значимость различий между группами ранней ПЭ и поздней ПЭ. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, СКФ - скорость клубочковой фильтрации. |                           |                          |                              |                                                                         |

При проведении сравнительного анализа обращает на себя внимание тенденция к более выраженным изменениям лабораторных показателей у женщин с ранним дебютом ПЭ: отмечены более высокие показатели ЛДГ, фибриногена, щелочной фосфатазы, креатинина на фоне снижения количества тромбоцитов и СКФ.

Анализ особенностей родоразрешения пациенток анализируемых групп представлен в Таблице 31.

Таблица 31 - Сроки и методы родоразрешения пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ранняя ПЭ<br>(n=7)  | Поздняя ПЭ<br>(n=13) | Контрольная группа<br>(n=20) | p                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Сроки родоразрешения, нед.*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 33.1<br>(28.8;36.5) | 39<br>(36.9;40.5)    | 40 (39.18; 40.54)            | p <sub>1</sub> <0.001<br>p <sub>2</sub> = 0.870<br>p <sub>3</sub> = 0.022 |
| Роды своевременные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3 (42.9)            | 13 (100)             | 20 (100)                     | p <sub>1</sub> <0.001<br>p <sub>2</sub> = 0.215<br>p <sub>3</sub> <0.001  |
| Роды преждевременные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 4 (57.1)            | 0                    | 0                            | p <sub>1</sub> <0.001<br>p <sub>2</sub> = 0.212<br>p <sub>3</sub> <0.001  |
| Метод родоразрешения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |                      |                              |                                                                           |
| Роды через естественные родовые пути                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2 (28.6)            | 9 (69.2)             | 20 (100)                     | p <sub>1</sub> <0.001<br>p <sub>2</sub> = 0.011<br>p <sub>3</sub> = 0.087 |
| Экстренное кесарево сечение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 (14.3)            | 0                    | 0                            | p <sub>1</sub> = 0.573<br>p <sub>3</sub> = 0.161                          |
| Плановое кесарево сечение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 4 (57.1)            | 4 (30.8)             | 0                            | p <sub>1</sub> <0.001<br>p <sub>2</sub> = 0.010<br>p <sub>3</sub> = 0.254 |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). * - данные представлены в виде Me (Q1; Q3). p <sub>1</sub> - значимость различий между группами ранней ПЭ и контрольной; p <sub>2</sub> - значимость различий между группами поздней ПЭ и контрольной, p <sub>3</sub> - значимость различий между группами ранней ПЭ и поздней ПЭ. |                     |                      |                              |                                                                           |

Преждевременно родоразрешены 4/7 (57.1%) пациентки с ранней ПЭ в связи с нарастанием тяжести ПЭ и прогрессирующим ухудшением состояния плода. Оперативным способом родоразрешены 5/7 (71.4%) пациенток с ранней ПЭ, среди которых в 1/7 (14.3%) случае имело место экстренное кесарево сечение. Все

беременные с поздней ПЭ родоразрешены в срок, 4/13 (30.8%) – оперативным путем (кесарево сечение) в плановом порядке.

Анализ перинатальных исходов у женщин с ранней и поздней ПЭ представлен в Таблице 32.

Таблица 32 - Перинатальные исходы у пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                                                                  | Ранняя ПЭ<br>(n=7)                    | Поздняя ПЭ<br>(n=13)                       | Контрольная группа<br>(n=20)    | p                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|
| Пол ребенка: мужской<br>женский                                             | 4 (57.1)<br>3 (42.9)                  | 7 (53.8)<br>6 (46.2)                       | 8 (40)<br>12 (60)               | $p_1 = 0.434$<br>$p_2 = 0.446$<br>$p_3 = 0.891$    |
| Вес ребенка:<br>1000-1499 г<br>1500-2499 г<br>2500-3999 г<br>4000 г и более | 1 (14.3)<br>4 (57.1)<br>2 (28.6)<br>0 | 1 (7.7)<br>2 (15.9)<br>9 (69.2)<br>1 (7.7) | -<br>1 (5)<br>17 (85)<br>2 (10) | $p_1 \leq 0.001$<br>$p_2 = 0.283$<br>$p_3 = 0.028$ |
| Рост ребенка, см*                                                           | 49 (46;52)                            | 50 (51;52)                                 | 51.5 (50;53)                    | $p_1=0,006$<br>$p_2=0,197$<br>$p_3=0,100$          |
| Оценка по Апгар:<br>- 8-10 баллов<br>- 5-7 баллов<br>- 3-4 балла и менее    | 4 (57.1)<br>2 (28.6)<br>1 (14.3)      | 12 (92.3)<br>1 (7.7)<br>0                  | 19 (95)<br>1 (5)<br>-           | $p_1 = 0.020$<br>$p_2 = 0.753$<br>$p_3 = 0.062$    |

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). \* - данные представлены в виде Ме (Q1; Q3).  $p_1$  - значимость различий между группами ранней ПЭ и контрольной;  $p_2$  - значимость различий между группами поздней ПЭ и контрольной,  $p_3$  - значимость различий между группами ранней ПЭ и поздней ПЭ.

В группе ранней ПЭ средний вес новорожденных составил 1890 (900;3000) г, средний рост 49 (46;52) см, в группе поздней ПЭ - 2900 (1520;3590) г и 51 (49;52) см соответственно. Обращают на себя внимание более низкие баллы по шкале Апгар в группе пациенток с ранней ПЭ; у 1/7 (14.3) ребенка состояние расценено на 3-4 балла. Закономерна и тенденция к повышению общей неонатальной заболеваемости у пациенток с ранней ПЭ: значимо чаще по отношению к группе поздней ПЭ развивалась церебральная депрессия у новорожденного 2/7 (28.6%), недоношенность имела место у 4/7 (57.1%) ( $p=0.042$  и  $p<0.001$  соответственно). Лечение в ОРИТН потребовалось 4/7 (57.1%) новорожденным в группе с ранней ПЭ и 1/7 (7.7%) – с поздней ПЭ. На второй этап выхаживания были переведены 4/7

(57.1%) ребенка, рожденных от матерей с ранней клинической манифестацией ПЭ (Таблица 33).

Таблица 33 - Неонатальная заболеваемость в анализируемых подгруппах, абс(%)

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ранняя ПЭ<br>(n=7) | Поздняя ПЭ<br>(n=13) | Контрольная<br>группа (n=20) | p                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|
| ЗРП                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3 (42.9)           | 1 (7.7)              | 0                            | $p_1 < 0.001$<br>$p_2 = 0.212$<br>$p_3 = 0.060$ |
| Маловесный к сроку<br>гестации                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3 (42.9)           | 2 (15.9)             | 0                            | $p_1 < 0.001$<br>$p_2 = 0.076$<br>$p_3 = 0.185$ |
| Церебральная депрессия у<br>новорожденного                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2 (28.6)           | 0                    | 0                            | $p_1 = 0.010$<br>$p_3 = 0.042$                  |
| Первичный ателектаз у<br>новорожденного                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0                  | 1 (7.7)              | 0                            | $p_2 = 0.212$<br>$p_3 = 0.455$                  |
| Врожденная пневмония<br>неуточненная                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0                  | 1 (7.7)              | 0                            | $p_2 = 0.212$<br>$p_3 = 0.455$                  |
| Анемия новорожденных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2 (28.6)           | 1 (7.7)              | 1 (5)                        | $p_1 = 0.097$<br>$p_2 = 0.750$<br>$p_3 = 0.214$ |
| Недоношенность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4 (57.1)           | 0                    | 0                            | $p_1 < 0.001$<br>$p_3 < 0.001$                  |
| РДС                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 (14.3)           | 1 (7.7)              | 0                            | $p_1 = 0.573$<br>$p_2 = 0.212$<br>$p_3 = 0.644$ |
| Лечение в ОРИТН                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4 (57.1)           | 1 (7.7)              | 0                            | $p_1 < 0.001$<br>$p_2 = 0.212$<br>$p_3 = 0.010$ |
| Перевод на второй этап<br>выхаживания                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4 (57.1)           | 0                    | 0                            | $p_1 < 0.001$<br>$p_3 < 0.001$                  |
| Примечание: $p_1$ - значимость различий между группами ранней ПЭ и контрольной; $p_2$ - значимость различий между группами поздней ПЭ и контрольной, $p_3$ - значимость различий между группами ранней ПЭ и поздней ПЭ. ЗРП – задержка роста плода, ОРИТН - отделение реанимации и интенсивной терапии, РДС -респираторный дистресс-синдром. |                    |                      |                              |                                                 |

#### 4.3. Сравнительный анализ транскриптома микроРНК плаценты при преэклампсии и физиологической беременности

В каждом образце ткани плаценты идентифицировано около 3500 транскриптов. Значимые различия в уровнях экспрессии выявлены в отношении 90

плацентарных микроРНК. Дальнейший расчет отношений шансов (ОШ) развития ПЭ на основе логистической регрессии позволил выделить 16 микроРНК, значимо вовлеченных в развитие данного осложнения беременности. Результаты однофакторного анализа представлены в Таблице 34.

Таблица 34 - Однофакторный анализ влияния экспрессии микроРНК на развитие преэклампсии

| МикроРНК / хромосома          | Основная группа (n=20)* | Контрольная группа (n=20)* | ОШ (95% ДИ)         | p     |
|-------------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------|-------|
| hsa-miR-103a-3p / chr5q34     | 20,93 (19,93; 21,52)    | 0,00 (0,00; 14,95)         | 1,19 (1,02-1,38)    | 0,023 |
| hsa-miR-18a-5p / chr13q31.3   | 0,00 (0,00; 0,00)       | 19,93 (4,98; 20,68)        | 0,85 (0,73-0,98)    | 0,026 |
| hsa-miR-193a-3p / chr17q11.2  | 20,43 (19,93; 21,83)    | 0,00 (0,00; 14,95)         | 1,19 (1,02-1,38)    | 0,023 |
| hsa-miR-3179 / chr16p13.11    | 20,93 (19,93; 21,37)    | 0,00 (0,00; 14,95)         | 1,14 (1,002-1,3)    | 0,047 |
| hsa-miR-361-3p / chrXq21.2    | 0,00 (0,00; 0,00)       | 19,93 (4,98; 19,93)        | 0,84 (0,72-0,98)    | 0,025 |
| hsa-miR-374a-3p / chrXq13.2   | 0,00 (0,00; 0,00)       | 19,93 (4,98; 19,93)        | 0,84 (0,72-0,98)    | 0,025 |
| hsa-miR-451a / chr17q11.2     | 0,00 (0,00; 0,00)       | 19,93 (4,98; 19,93)        | 0,84 (0,72-0,98)    | 0,025 |
| hsa-miR-487b-5p / chr14q32.31 | 21,22 (19,93; 22,83)    | 0,00 (0,00; 15,70)         | 1,18 (1,02-1,36)    | 0,024 |
| hsa-miR-516a-5p / chr19q13.42 | 0,00 (0,00; 0,00)       | 19,93 (4,98; 19,93)        | 0,84 (0,72-0,98)    | 0,025 |
| hsa-miR-518e-3p / chr19q13.42 | 0,00 (0,00; 0,00)       | 19,93 (4,98; 19,93)        | 0,85 (0,73-0,98)    | 0,027 |
| hsa-miR-523-3p / chr19q13.42  | 0,00 (0,00; 0,00)       | 19,93 (4,98; 20,68)        | 0,85 (0,73-0,98)    | 0,027 |
| hsa-miR-5582-3p / chr11p11.2  | 0,00 (0,00; 0,00)       | 19,93 (4,98; 19,93)        | 0,84 (0,72-0,98)    | 0,025 |
| hsa-miR-517a-3p / chr19q13.42 | 0,00 (0,00; 14,95)      | 20,43 (19,93; 21,52)       | 0,084 (0,072-0,98)  | 0,038 |
| hsa-miR-517c-3p / chr19q13.42 | 0,00 (0,00; 14,95)      | 19,93 (19,93; 21,83)       | 0,085 (0,073-0,098) | 0,039 |
| hsa-miR-1304-5p / chr11q21    | 0,00 (0,00; 0,00)       | 19,93 (4,98; 19,93)        | 0,84 (0,72-0,98)    | 0,033 |
| hsa-miR-210-3p / chr11p15.5   | 0,00 (0,00; 14,95)      | 20,43 (19,93; 21,52)       | 0,084 (0,072-0,98)  | 0,031 |

Примечание: \* - логарифмированные по основанию 2 данные, нормализованные методом RPM (read per million), представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом [Me (Q25%; Q75%)].

Выявлено, что повышенные уровни экспрессии 4 плацентарных микроРНК (hsa-miR-103a-3p (p=0,023), hsa-miR-193a-3p (p=0,023), hsa-miR-3179 (p=0,047),

hsa-miR-487b-5p ( $p=0,024$ )) и низкие уровни экспрессии 12 микроРНК (hsa-miR-18a-5p ( $p=0,026$ ), hsa-miR-361-3p ( $p=0,025$ ), hsa-miR-374a-3p ( $p=0,025$ ), hsa-miR-451a ( $p=0,025$ ), hsa-miR-516a-5p ( $p=0,025$ ), hsa-miR-518e-3p ( $p=0,027$ ), hsa-miR-523-3p ( $p=0,027$ ), hsa-miR-5582-3p ( $p=0,025$ ), hsa-miR-517a-3p ( $p=0,038$ ), hsa-miR-517c-3p ( $p=0,039$ ), hsa-miR-1304-5p ( $p=0,033$ ), hsa-miR-210-3p ( $p=0,031$ )) значимо ассоциируются с развитием ПЭ.

Для определения функциональной патофизиологической роли дифференциально экспрессируемых микроРНК в развитии ПЭ был проведен биоинформационный анализ. Результаты анализа показали, что выявленные нами 16 дифференциально экспрессируемых при ПЭ микроРНК являются потенциальными регуляторами 47 сигнальных путей и биологических процессов (Таблица 35).

Таблица 35 - Потенциальные сигнальные пути, регулируемые дифференциально экспрессируемыми при преэклампсии плацентарными микроРНК

| Сигнальный путь                                             | Целевые гены (n) | Кол-во вовлеченных микроРНК (n) | p                     |
|-------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Система метаболизма протеогликанов при раке (hsa05205)      | 81               | 11                              | $3.8 \times 10^{-10}$ |
| Вирусный канцерогенез (hsa05203)                            | 82               | 10                              | $4.2 \times 10^{-10}$ |
| Процессинг белка в эндоплазматическом ретикулуме (hsa04141) | 82               | 8                               | $9.7 \times 10^{-9}$  |
| Прионные болезни (hsa05020)                                 | 7                | 5                               | $5.29 \times 10^{-8}$ |
| Метаболизм жирных кислот (hsa01212)                         | 19               | 7                               | $5.2 \times 10^{-8}$  |
| Биосинтез жирных кислот (hsa00061)                          | 4                | 3                               | $6.6 \times 10^{-8}$  |
| Элонгация жирных кислот (hsa00062)                          | 8                | 4                               | $1.6 \times 10^{-6}$  |
| Сигнальный путь Hippo (hsa04390)                            | 57               | 10                              | $2.8 \times 10^{-6}$  |
| Клеточный цикл (hsa04110)                                   | 58               | 10                              | $3.5 \times 10^{-6}$  |
| Хронический миелоидный лейкоз (hsa05220)                    | 37               | 10                              | $6.9 \times 10^{-6}$  |
| Сигнальный путь p53 (hsa04115)                              | 52               | 8                               | $8.6 \times 10^{-6}$  |
| Сигнальный путь тиреоидных гормонов (hsa04919)              | 27               | 10                              | $9.4 \times 10^{-6}$  |
| Мейоз ооцита (hsa04114)                                     | 49               | 8                               | $1.2 \times 10^{-5}$  |
| Рак поджелудочной железы (hsa05212)                         | 33               | 9                               | $1.2 \times 10^{-5}$  |
| Немелкоклеточный рак легких (hsa05223)                      | 26               | 8                               | $3.3 \times 10^{-5}$  |
| Гепатит В (hsa05161)                                        | 56               | 10                              | $3.3 \times 10^{-5}$  |
| Глиома (hsa05214)                                           | 30               | 9                               | $4.1 \times 10^{-5}$  |

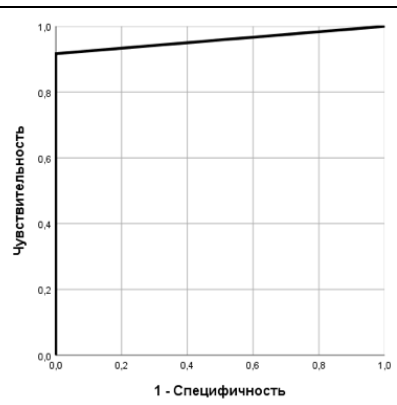
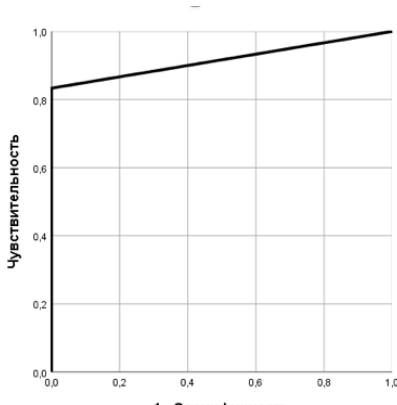
Продолжение Таблицы 35

|                                                                                                                                                                                                               |     |    |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|----------------------|
| Мелкоклеточный рак легких (hsa05222)                                                                                                                                                                          | 42  | 10 | $4.7 \times 10^{-5}$ |
| Эндоцитоз (hsa04144)                                                                                                                                                                                          | 79  | 8  | $6.6 \times 10^{-5}$ |
| Колоректальный рак (hsa05210)                                                                                                                                                                                 | 30  | 10 | $2.8 \times 10^{-4}$ |
| Рак простаты (hsa05215)                                                                                                                                                                                       | 41  | 9  | $6.1 \times 10^{-4}$ |
| Бактериальная инвазия эпителиальных клеток (hsa05100)                                                                                                                                                         | 35  | 9  | $6.1 \times 10^{-4}$ |
| Сигнальный путь FoxO (hsa04068)                                                                                                                                                                               | 55  | 9  | $8.1 \times 10^{-4}$ |
| Рак эндометрия (hsa05213)                                                                                                                                                                                     | 24  | 9  | $1.3 \times 10^{-3}$ |
| Биосинтез стероидов (hsa00100)                                                                                                                                                                                | 9   | 6  | $1.4 \times 10^{-3}$ |
| Деградация жирных кислот (hsa00071)                                                                                                                                                                           | 14  | 7  | $1.4 \times 10^{-3}$ |
| Адгезивные контакты (hsa04520)                                                                                                                                                                                | 29  | 8  | $2.2 \times 10^{-3}$ |
| Деградация лизина (hsa00310)                                                                                                                                                                                  | 29  | 8  | $2.6 \times 10^{-3}$ |
| Апоптоз (hsa04210)                                                                                                                                                                                            | 35  | 9  | $2.6 \times 10^{-3}$ |
| Нарушение транскрипции при раке (hsa05202)                                                                                                                                                                    | 58  | 10 | $2.6 \times 10^{-3}$ |
| Сигнальный путь сфинголипидов (hsa04071)                                                                                                                                                                      | 46  | 8  | $2.8 \times 10^{-3}$ |
| Прогестерон-опосредованное созревание ооцитов (hsa04914)                                                                                                                                                      | 38  | 9  | $2.8 \times 10^{-3}$ |
| Фокальная адгезия (hsa04510)                                                                                                                                                                                  | 77  | 11 | $3.0 \times 10^{-3}$ |
| Убиквитин-опосредованный протеолиз (hsa04120)                                                                                                                                                                 | 57  | 10 | $3.2 \times 10^{-3}$ |
| Меланома (hsa05218)                                                                                                                                                                                           | 29  | 9  | $4.0 \times 10^{-3}$ |
| Контроль качества мРНК (hsa03015)                                                                                                                                                                             | 39  | 8  | $4.3 \times 10^{-3}$ |
| Сигнальные пути, регулирующие плюрипотентность стволовых клеток (hsa04550)                                                                                                                                    | 50  | 10 | $6.7 \times 10^{-3}$ |
| Сигнальный путь нейротрофинов (hsa04722)                                                                                                                                                                      | 48  | 9  | $7.4 \times 10^{-3}$ |
| Рак мочевого пузыря (hsa05219)                                                                                                                                                                                | 20  | 11 | $7.8 \times 10^{-3}$ |
| Острая миелоидная лейкемия (hsa05221)                                                                                                                                                                         | 24  | 9  | $9.3 \times 10^{-3}$ |
| Деградация РНК (hsa03018)                                                                                                                                                                                     | 32  | 8  | $1.3 \times 10^{-2}$ |
| Сигнальные пути в канцерогенезе (hsa05200)                                                                                                                                                                    | 125 | 11 | $1.3 \times 10^{-2}$ |
| Сигнальный путь mTOR (hsa04150)                                                                                                                                                                               | 27  | 9  | $1.5 \times 10^{-2}$ |
| Сплайсосома (hsa03040)                                                                                                                                                                                        | 51  | 9  | $1.8 \times 10^{-2}$ |
| Центральный углеродный обмен при раке (hsa05230)                                                                                                                                                              | 27  | 10 | $2.0 \times 10^{-2}$ |
| HTLV-I-инфекция (hsa05166)                                                                                                                                                                                    | 86  | 11 | $3.2 \times 10^{-2}$ |
| Транспорт РНК (hsa03013)                                                                                                                                                                                      | 56  | 8  | $4.1 \times 10^{-2}$ |
| Fc-гамма R-опосредованный фагоцитоз (hsa04666)                                                                                                                                                                | 34  | 9  | $4.9 \times 10^{-2}$ |
| Примечание: hsa - идентификационный номер биологических сигнальных путей в соответствии с базой данных KEGG. FOXO (forkhead box protein O1) – активатор транскрипции, mTOR – мишень рапамицина млекопитающих. |     |    |                      |

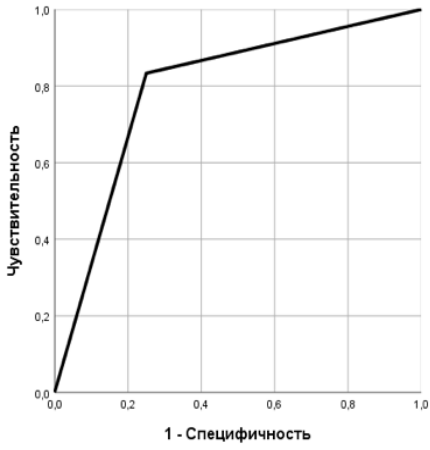
Уровни экспрессии большинства микроРНК статистически значимо коррелируют между собой ( $p < 0,05$ ), что было выявлено посредством расчета

коэффициентов корреляции Пирсона. В связи с этим, а также с учетом небольшого числа наблюдений, для многофакторного анализа было возможно использовать только комбинации из двух-трех некоррелирующих между собой микроРНК одновременно. В Таблице 36 представлены результаты оценки наилучших моделей, позволяющих диагностировать развитие ПЭ на основе моделей логистической регрессии. В результате было отобрано три модели в отношении шансов развития ПЭ с учетом наиболее значимых микроРНК. Для полученных многофакторных моделей был проведен анализ их качества с использованием ROC-кривых. Наилучшей ROC-кривой обладает модель 1, за ней следует модель 2, далее модель 3.

Таблица 36 - Многофакторные диагностические модели развития преэклампсии

| микроРНК                | Отношение шансов (95% ДИ)* | p*                      | ROC-кривые                                                                            |
|-------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Модель 1                |                            |                         |                                                                                       |
| hsa-miR-103a-3p         | 6,43 (6,12-6,81)           | 0,006                   |  |
| hsa-miR-497-5p          | 0,14 (0,13-0,14)           | 0,006                   |                                                                                       |
| hsa-miR-516a-5p         | 0,16 (0,15-0,16)           | 0,006                   |                                                                                       |
| Константа (коэффициент) | 18,27                      |                         |                                                                                       |
| Модель 2                |                            |                         |                                                                                       |
| hsa-miR-193a-3p         | 6,34 (1,39-19,3)           | 0,003                   |  |
| hsa-miR-5582-3p         | 0,16 (0,14-0,80)           | 0,003                   |                                                                                       |
| hsa-miR-523-3p          | 0,15 (0,14-0,79)           | 0,003                   |                                                                                       |
| Константа (коэффициент) | 18,25                      | Константа (коэффициент) |                                                                                       |

Продолжение Таблицы 36

| Модель 3                                                                             |                  |       |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| hsa-miR-487b-5p -1                                                                   | 1,33 (1,05-6,0)  | 0,001 |                                                                                     |
| hsa-miR-18a-5p +2                                                                    | 0,75 (0,12-0,84) | 0,001 |                                                                                     |
| Константа<br>(коэффициент)                                                           | -0,01            |       |                                                                                     |
| Примечание: * - оценено с использованием процедуры бутстрепа на основе 1000 выборок. |                  |       |                                                                                     |

Оценка диагностической способности многофакторных моделей представлена в Таблице 37. Наилучшими свойствами в отношении диагностики развития ПЭ обладает модель 1, за ней следует модель 2, далее модель 3.

Таблица 37 - Оценка диагностической точности многофакторных моделей в отношении развития преэклампсии

| Модель   | p      | R-квадрат<br>Кокса и<br>Снелла | R-квадрат<br>Нэйджел-<br>керка | Площадь под<br>ROC-кривой | Чувстви-<br>тельность | Специфич-<br>ность |
|----------|--------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------|
| Модель 1 | <0,001 | 0,675                          | 0,870                          | 0,958                     | 0,932                 | 1,0                |
| Модель 2 | <0,001 | 0,541                          | 0,801                          | 0,917                     | 0,917                 | 0,75               |
| Модель 3 | 0,002  | 0,530                          | 0,785                          | 0,792                     | 0,909                 | 0,6                |

Таким образом, проведенный анализ позволяет сделать вывод о том, что дифференциально отличающиеся при ПЭ 16 плацентарных микроРНК значимо вовлечены в патофизиологию ПЭ (в рамках однофакторного анализа). В рамках трех многофакторных моделей выделено 8 наиболее значимых из них микроРНК (hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-497-5p, hsa-miR-516a-5p, hsa-miR-193a-3p, hsa-miR-5582-3p, hsa-miR-523-p, hsa-miR-487b-5p, hsa-miR-18a-5p), которые в дальнейшем использовались для проведения корреляционного анализа с клиническими данными. Наибольшую диагностическую точность имеет модель, включающая hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-497-5p и hsa-miR-516a-5p.

#### 4.4. Корреляционный анализ уровней экспрессии плацентарных микроРНК с клиническими данными пациенток с преэклампсией

Для дальнейшего изучения связи между уровнями экспрессии дифференциально экспрессированных при ПЭ микроРНК и наиболее важными клинико-лабораторными признаками (возраст, вес, ИМТ, срок манифестации ПЭ, значения САД, ДАД, протеинурия, срок родоразрешения, показатели гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов, количества тромбоцитов, уровень общего белка, креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, ЛДГ, АЧТВ, фибриногена) проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона (Таблица 38). В ходе проведенного анализа обнаружена значимая корреляция только 5 из 8 дифференциально экспрессируемых микроРНК (hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-487b-5p, hsa-miR-523-3p, hsa-miR-5582-3p) как минимум с 4 клиническими факторами, что свидетельствует о возможности рассмотрения этих молекул в качестве биомаркеров ПЭ.

Таблица 38 - Коэффициенты корреляции дифференциально экспрессируемых при преэклампсии микроРНК с клиническими данными пациенток

| Показатель           | Корреляция | hsa-miR-103a-3p | hsa-miR-18a-5p | hsa-miR-487b-5p | hsa-miR-523-3p | hsa-miR-5582-3p |
|----------------------|------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Возраст              | r          | 0,285           | 0,081          | -0,080          | -0,591         | 0,025           |
|                      | p          | 0,060           | 0,599          | 0,606           | <0,001         | 0,870           |
| Вес, кг              | r          | 0,209           | -0,331         | 0,285           | 0,161          | 0,045           |
|                      | p          | 0,173           | 0,028          | 0,061           | 0,297          | 0,771           |
| ИМТ                  | r          | 0,277           | -0,280         | 0,268           | 0,255          | 0,048           |
|                      | p          | 0,069           | 0,065          | 0,078           | 0,095          | 0,755           |
| Срок манифестации ПЭ | r          | -0,270          | 0,157          | -0,383          | 0,458          | 0,232           |
|                      | p          | 0,076           | 0,309          | 0,010           | 0,002          | 0,129           |
| САД                  | r          | -0,535          | -0,401         | 0,217           | 0,027          | -0,401          |
|                      | p          | <0,001          | 0,007          | 0,157           | 0,861          | 0,007           |
| ДАД                  | r          | -0,268          | -0,475         | 0,041           | -0,107         | -0,107          |
|                      | p          | 0,079           | 0,001          | 0,794           | 0,489          | 0,489           |
| Протеинурия          | r          | -0,668          | -0,230         | 0,310           | 0,408          | -0,311          |
|                      | p          | <0,001          | 0,133          | 0,040           | 0,006          | 0,040           |
| Срок родоразрешения  | r          | 0,391           | 0,706          | -0,159          | 0,114          | 0,278           |
|                      | p          | 0,009           | <0,001         | 0,301           | 0,462          | 0,067           |

Продолжение Таблицы 38

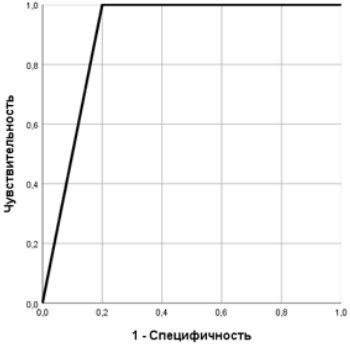
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |        |        |        |        |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|--------|--------|--------|--------|
| Гемоглобин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | г | -0,034 | 0,004  | -0,459 | 0,332  | 0,179  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,825  | 0,980  | 0,002  | 0,028  | 0,245  |
| Гематокрит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | г | -0,136 | -0,048 | -0,358 | 0,362  | 0,178  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,380  | 0,759  | 0,017  | 0,016  | 0,246  |
| Количество эритроцитов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | г | -0,149 | -0,043 | -0,474 | 0,059  | 0,032  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,333  | 0,784  | 0,001  | 0,703  | 0,836  |
| Количество тромбоцитов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | г | -0,143 | -0,035 | 0,270  | 0,168  | -0,231 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,356  | 0,823  | 0,077  | 0,2750 | 0,132  |
| Общий белок                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | г | 0,401  | -0,056 | -0,178 | -0,040 | 0,513  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,007  | 0,718  | 0,247  | 0,795  | <0,001 |
| Креатинин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | г | 0,073  | -0,156 | 0,016  | -0,121 | -0,078 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,638  | 0,310  | 0,917  | 0,435  | 0,613  |
| Мочевина                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | г | 0,296  | -0,253 | 0,159  | -0,177 | —      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,160  | 0,232  | 0,458  | 0,407  | —      |
| АЛТ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | г | -0,084 | 0,043  | -0,134 | -0,143 | -0,268 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,586  | 0,779  | 0,3860 | 0,354  | 0,078  |
| АСТ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | г | -0,012 | -0,068 | 0,044  | -0,132 | -0,112 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,938  | 0,6620 | 0,777  | 0,392  | 0,470  |
| ЛДГ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | г | 0,070  | -0,184 | 0,214  | -0,132 | —      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,724  | 0,348  | 0,274  | 0,504  | —      |
| АЧТВ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | г | -0,190 | -0,153 | 0,031  | -0,142 | -0,142 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,216  | 0,322  | 0,842  | 0,357  | 0,357  |
| Фибриноген                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | г | -0,084 | 0,092  | -0,121 | 0,034  | 0,125  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,589  | 0,552  | 0,434  | 0,827  | 0,420  |
| Вес ребенка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | г | 0,204  | 0,168  | 0,291  | -0,394 | 0,625  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,184  | 0,276  | 0,055  | 0,008  | <0,001 |
| Оценка по Апгар на 1 минуте                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | г | -0,042 | 0,084  | -0,225 | 0,084  | 0,084  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,785  | 0,589  | 0,143  | 0,589  | 0,589  |
| Оценка по Апгар на 5 минуте                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | г | 0,050  | 0,124  | -0,258 | -0,012 | 0,124  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | р | 0,746  | 0,422  | 0,090  | 0,936  | 0,422  |
| Примечание: г - коэффициенты корреляции Пирсона, р - уровни значимости. АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ - индекс массы тела, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, САД - систолическое артериальное давление. |   |        |        |        |        |        |

Так, в отношении miR-103a-3p выявлена значимая прямая корреляционная взаимосвязь со сроком родоразрешения ( $r=0,391$ ,  $p=0,009$ ) и значением протеинемии ( $r=0,401$ ,  $p=0,007$ ), обратная – с показателем САД ( $r = -0,535$ ,  $p<0,001$ ) и выраженностью протеинурии ( $r=-0,668$ ,  $p<0,001$ ). MiR-18a-5p прямо коррелировала со сроком родоразрешения ( $r=0,706$ ,  $p<0,001$ ) и имела обратную корреляцию с ИМТ ( $r= -0,331$ ,  $p=0,028$ ), показателями САД ( $r= -0,401$ ,  $p=0,007$ ) и

ДАД ( $r = -0,475$ ,  $p = 0,001$ ). Прямая корреляция выявлена между miR-487b-5p и величиной протеинурии ( $r = 0,310$ ,  $p = 0,040$ ), обратная – с показателями гемоглобина ( $r = -0,459$ ,  $p = 0,002$ ), гематокрита ( $r = -0,358$ ,  $p = 0,017$ ) и количеством эритроцитов ( $r = -0,474$ ,  $p = 0,001$ ). Для miR-523-3p показана прямая корреляция с выраженностью протеинурии ( $r = 0,408$ ,  $p = 0,006$ ), уровнем гемоглобина ( $r = 0,332$ ,  $p = 0,028$ ) и гематокрита ( $r = 0,362$ ,  $p = 0,016$ ), а также обратная – с возрастом беременной женщины ( $r = -0,591$ ,  $p < 0,001$ ) и весом новорожденного ( $r = -0,394$ ,  $p = 0,008$ ). Кроме того, показана прямая взаимосвязь экспрессии miR-5582-3p с концентрацией общего белка в сыворотке крови беременных ( $r = 0,513$ ,  $p < 0,001$ ), весом новорожденного ( $r = 0,625$ ,  $p < 0,001$ ) и обратная – с уровнем САД ( $r = -0,401$ ,  $p = 0,007$ ) и протеинурии ( $r = -0,311$ ,  $p = 0,040$ ).

На основании идентифицированных клинически значимых дифференциально экспрессируемых при ПЭ 5 микроРНК была построена многофакторная логистическая модель развития ПЭ (Таблица 39).

Таблица 39 - Многофакторная модель развития преэклампсии

| микроРНК                | Отношение шансов (95% ДИ)* | p*    | ROC-кривая                                                                            |
|-------------------------|----------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| hsa-miR-103a-3p         | 1,07 (1,01-1,81)           | 0,015 |  |
| hsa-miR-18a-5p          | 0,93 (0,41-0,99)           | 0,006 |                                                                                       |
| hsa-miR-487b-5p         | 1,08 (1,008-1,18)          | 0,016 |                                                                                       |
| hsa-miR-523-3p          | 0,92 (0,42-0,98)           | 0,004 |                                                                                       |
| hsa-miR-5582-3p         | 0,92 (0,35-0,98)           | 0,003 |                                                                                       |
| Константа (коэффициент) | 1,07                       |       |                                                                                       |

Примечание: \* - оценено с использованием процедуры бутстрепа на основе 1000 выборок.

Методом определения площади под ROC-кривой AUC с использованием ROC-анализа проведена оценка качества полученной модели. Из анализа графического представления ROC-кривой оптимальной точкой отсечения являются показатель чувствительности, равный 0,917, и показатель специфичности

– 0,99. Площадь под кривой (AUC) равная 0,9 указывает на отличное качество представленной модели (Таблица 40).

Таблица 40 - Оценка диагностической точности многофакторной модели в отношении развития преэклампсии

| р                   | R-квадрат<br>Кокса и<br>Снелла | R-квадрат<br>Нэйджел-<br>керка | Площадь под<br>ROC-кривой<br>(AUC) | Чувстви-<br>тельность | Специфич-ность |
|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------|----------------|
| $7,5 \cdot 10^{-9}$ | 0,516                          | 0,725                          | 0,9                                | 0,917                 | 0,99           |

Таким образом, изучение особенностей профиля экспрессии микроРНК плацентарной ткани при ПЭ с последующим биоинформационным анализом и оценкой корреляционных связей с клинико-анамнестическими данными, позволили разработать панель из 5 микроРНК (hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-487b-5p, hsa-miR-523-3p, hsa-miR-5582-3p), имеющих принципиальное значение в патогенезе ПЭ.

#### 4.5. Сравнительный анализ профиля экспрессии плацентарных микроРНК при ранней и поздней преэклампсии

Всесторонний анализ профиля экспрессии плацентарных микроРНК при ранней и поздней ПЭ позволил выявить дифференциальную экспрессию 176 микроРНК между подгруппами. Дальнейший анализ рисков развития ранней ПЭ, выполненных с помощью инструментария логистической регрессии, позволил снизить число рассматриваемых микроРНК до 36 (Таблица 41).

Таблица 41 - Однофакторный анализ дифференциальной экспрессии плацентарных микроРНК на развитие ранней преэклампсии

| микроРНК/ хромосома       | Ранняя ПЭ<br>(n=7) <sup>#</sup> | Поздняя ПЭ<br>(n=13) <sup>#</sup> | ОШ<br>(95% ДИ) | р     |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------|-------|
| hsa-let-7i-5p/<br>12q14.1 | 30,50 (29,76; 30,71)            | 29,30 (28,35; 29,89)              | 15,60          | 0,017 |
| hsa-miR-10b-3p/2q31.1     | 19,93 (9,97; 21,22)             | 0,00 (0,00; 4,98)                 | 1,16           | 0,027 |

Продолжение Таблицы 41

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                      |                       |       |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|-------|
| hsa-miR-1301/ 2p23.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 24,84 (23,81; 25,37) | 23,25 (22,93; 24,01)  | 6,20  | 0,024 |
| hsa-miR-127-5p/14q32.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 25,84 (25,20; 26,82) | 24,42 (24,20; 25,30)  | 10,78 | 0,014 |
| hsa-miR-132-3p/17p13.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 26,32 (25,83; 26,90) | 25,01 (24,52; 25,61)  | 23,15 | 0,013 |
| hsa-miR-214-5p/1q24.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 23,25 (22,52; 23,93) | 21,43 (15,70; 22,37)  | 10,62 | 0,006 |
| hsa-miR-218-5p/4p15.31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 21,93 (20,72; 22,59) | 19,93 (14,95; 20,93)  | 6,20  | 0,029 |
| hsa-miR-27b-5p/9q22.32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 24,25 (23,22; 24,57) | 22,50 (21,92; 23,31)  | 8,89  | 0,015 |
| hsa-miR-30d-3p/8q24.22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 27,21 (26,76; 28,37) | 26,09 (25,48; 26,920) | 5,35  | 0,020 |
| hsa-miR-30e-3p/1p34.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 20,93 (9,97; 21,52)  | 0,00 (0,00; 4,98)     | 1,16  | 0,025 |
| hsa-miR-33a-3p/22q13.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 19,93 (9,97; 20,93)  | 0,00 (0,00; 4,98)     | 1,16  | 0,022 |
| hsa-miR-340-5p/5q35.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 19,93 (9,97; 21,43)  | 0,00 (0,00; 4,98)     | 1,16  | 0,025 |
| hsa-miR-361-5p/Xq21.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 21,52 (20,72; 21,52) | 19,93 (0,00; 20,18)   | 9,57  | 0,025 |
| hsa-miR-369-3p/14q32.31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 19,93 (9,97; 20,43)  | 0,00 (0,00; 4,98)     | 1,16  | 0,025 |
| hsa-miR-376b-3p/14q32.31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 22,52 (21,89; 23,02) | 20,93 (19,93; 22,01)  | 12,02 | 0,005 |
| hsa-miR-451a/ 17q11.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 26,14 (24,99; 26,75) | 24,47 (24,09; 25,47)  | 5,06  | 0,015 |
| hsa-miR-4465/6q24.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 19,93 (9,97; 20,72)  | 0,00 (0,00; 4,98)     | 1,16  | 0,025 |
| hsa-miR-450a-5p/Xq26.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 23,10 (21,72; 23,79) | 9,97 (0,00; 22,57)    | 1,16  | 0,018 |
| hsa-miR-4639-3p/6p22.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 19,93 (9,97; 20,43)  | 0,00 (0,00; 4,98)     | 1,16  | 0,024 |
| hsa-miR-4766-3p/22q13.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 19,93 (9,97; 19,93)  | 0,00 (0,00; 4,98)     | 1,16  | 0,026 |
| hsa-miR-488-3p/1q25.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 23,10 (21,89; 23,94) | 21,52 (20,68; 21,77)  | 8,24  | 0,017 |
| hsa-miR-494-3p/14q32.31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 26,47 (26,18; 27,35) | 25,19 (24,77; 26,28)  | 5,64  | 0,036 |
| hsa-miR-146a-3p/5q33.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,00 (0,00; 9,97)    | 21,72 (14,95; 22,13)  | 0,86  | 0,031 |
| hsa-miR-181a-5p/9q33.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,00 (0,00; 4,98)    | 19,93 (9,97; 20,93)   | 0,861 | 0,023 |
| hsa-miR-515-3p/19q13.42                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 21,93 (21,43; 22,39) | 20,43 (14,95; 21,18)  | 9,95  | 0,022 |
| hsa-miR-519a-3p/19q13.42                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 24,02 (22,89; 24,27) | 22,22 (20,93; 23,31)  | 4,09  | 0,027 |
| hsa-miR-519b-3p/19q13.42                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 28,55 (27,25; 28,65) | 26,75 (25,86; 27,76)  | 7,88  | 0,006 |
| hsa-miR-519e-5p/19q13.42                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 31,98 (31,30; 32,51) | 30,21 (29,03; 31,31)  | 4,64  | 0,038 |
| hsa-miR-20a-5p/ 13q31.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,00 (0,00; 9,97)    | 19,93 (14,95; 20,18)  | 0,86  | 0,031 |
| hsa-miR-526a-3p/19q13.42                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 19,93 (9,97; 21,43)  | 0,00 (0,00; 4,98)     | 1,16  | 0,019 |
| hsa-miR-548w/16p12.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 21,52 (20,72; 22,39) | 19,93 (14,95; 20,33)  | 5,07  | 0,054 |
| hsa-miR-574-3p/4p14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,00 (0,00; 5,23)    | 19,93 (19,93; 20,43)  | 0,725 | 0,002 |
| hsa-miR-766-3p/Xq24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 24,63 (24,10; 25,10) | 23,00 (22,37; 23,70)  | 11,46 | 0,003 |
| hsa-miR-98-3p/Xp11.22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 19,93 (9,97; 19,93)  | 0,00 (0,00; 4,98)     | 1,16  | 0,031 |
| hsa-miR-99a-5p/21q21.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 22,93 (21,72; 23,16) | 21,22 (19,93; 22,01)  | 5,29  | 0,019 |
| Примечание: # - логарифмированные по основанию 2 данные, нормализованные методом RPM (read per million), представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом [Me (Q25%; Q75%)]. * - р оценено с использованием процедуры бутстрепа на основе 1000 выборок. ** - отношение шансов оценено без доверительного интервала, т.к. бутстреп-оценка по малой выборке позволила получить крайне широкие границы 95% доверительного интервала. |                      |                       |       |       |

Таким образом, гиперэкспрессия 32 микроРНК (hsa-let-7i-5p, hsa-miR-10b-3p, hsa-miR-1301, hsa-miR-127-5p, hsa-miR-132-3p, hsa-miR-214-5p, hsa-miR-218-5p,

hsa-miR-27b-5p, hsa-miR-30d-3p, hsa-miR-30e-3p, hsa-miR-33a-3p, hsa-miR-340-5p, hsa-miR-361-5p, hsa-miR-369-3p, hsa-miR-376b-3p, hsa-miR-451a, hsa-miR-4465, hsa-miR-450a-5p, hsa-miR-4639-3p, hsa-miR-4766-3p, hsa-miR-488-3p, hsa-miR-494-3p, hsa-miR-515-3p, hsa-miR-519a-3p, hsa-miR-519b-3p, hsa-miR-519e-5p, hsa-miR-526a-3p, hsa-miR-548w, hsa-miR-766-3p, hsa-miR-98-3p, hsa-miR-99a-5p) и снижение экспрессии 4 микроРНК (miR-20a-5p, miR-146a-5p, miR-181a-5p и miR-574-3p) ассоциировано с риском развития ранней ПЭ.

Потенциальные сигнальные пути, регулируемые дифференциально экспрессируемыми при ранней ПЭ плацентарными микроРНК представлены в Таблице 42.

Таблица 42 - Потенциальные сигнальные пути, регулируемые дифференциально экспрессируемыми при ранней преэклампсии плацентарными микроРНК

| Сигнальный путь                                                             | Целевые гены (n) | Кол-во вовлеченных микроРНК (n) | p                     |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Система метаболизма протеогликанов при раке (hsa05205*)                     | 109              | 15                              | $6.8 \times 10^{-10}$ |
| Нарушение регуляции транскрипции при раке (hsa05202*)                       | 56               | 14                              | $4.2 \times 10^{-10}$ |
| Сигнальный путь Hippo (hsa04390*)                                           | 72               | 12                              | $3.7 \times 10^{-9}$  |
| Колоректальный рак (hsa05210*)                                              | 66               | 9                               | $3.29 \times 10^{-8}$ |
| Процессинг белков в эндоплазматическом ретикулуме (hsa04141*)               | 7                | 6                               | $5.2 \times 10^{-8}$  |
| Сигнальные пути, регулирующие плюрипотентность стволовых клеток (hsa04550*) | 19               | 5                               | $6.6 \times 10^{-8}$  |
| Сигнальный путь FoxO (hsa04068*)                                            | 50               | 4                               | $1.6 \times 10^{-6}$  |
| Вирусный канцерогенез (hsa05203*)                                           | 43               | 17                              | $2.8 \times 10^{-6}$  |
| Рак эндометрия (hsa05213*)                                                  | 28               | 10                              | $3.5 \times 10^{-6}$  |
| Глиома (hsa05214*)                                                          | 17               | 10                              | $6.9 \times 10^{-6}$  |
| Рак простаты (hsa05215*)                                                    | 52               | 6                               | $8.6 \times 10^{-6}$  |
| Рак щитовидной железы (hsa05216*)                                           | 27               | 10                              | $9.4 \times 10^{-6}$  |
| Сигнальный путь p53 (hsa04115*)                                             | 49               | 8                               | $1.2 \times 10^{-5}$  |
| Хронический миелоидный лейкоз (hsa05220*)                                   | 33               | 9                               | $1.2 \times 10^{-5}$  |
| Эндоцитоз (hsa04144*)                                                       | 26               | 8                               | $3.3 \times 10^{-5}$  |
| Немелкоклеточный рак легкого (hsa05223*)                                    | 56               | 10                              | $3.3 \times 10^{-5}$  |
| Рак поджелудочной железы (hsa05212*)                                        | 30               | 9                               | $4.1 \times 10^{-5}$  |
| Пути канцерогенеза (hsa05200*)                                              | 42               | 10                              | $4.7 \times 10^{-5}$  |
| Клеточный цикл (hsa04110*)                                                  | 79               | 8                               | $6.6 \times 10^{-5}$  |
| Мелкоклеточный рак легкого (hsa05222*)                                      | 30               | 10                              | $2.8 \times 10^{-4}$  |

Продолжение Таблицы 42

|                                                             |    |    |                      |
|-------------------------------------------------------------|----|----|----------------------|
| Гепатит В (hsa05161*)                                       | 41 | 9  | $6.1 \times 10^{-4}$ |
| Адгезия (hsa04520*)                                         | 35 | 9  | $6.1 \times 10^{-4}$ |
| Сигнальный путь сфинголипидов (hsa04071*)                   | 55 | 9  | $8.1 \times 10^{-4}$ |
| Формирование дорсо-вентральной оси (hsa04320*)              | 24 | 9  | $1.3 \times 10^{-3}$ |
| Почечно-клеточная карцинома (hsa05211*)                     | 9  | 6  | $1.4 \times 10^{-3}$ |
| Острый миелоидный лейкоз (hsa05221*)                        | 14 | 7  | $1.4 \times 10^{-3}$ |
| Рак мочевого пузыря (hsa05219*)                             | 29 | 8  | $2.2 \times 10^{-3}$ |
| Бактериальная инвазия эпителиальных клеток (hsa05100*)      | 29 | 8  | $2.6 \times 10^{-3}$ |
| Сигнальный путь HIF-1 (hsa04066*)                           | 35 | 9  | $2.6 \times 10^{-3}$ |
| Синальный путь TGF-b (hsa04350*)                            | 58 | 10 | $2.6 \times 10^{-3}$ |
| Меланома (hsa05218*)                                        | 46 | 8  | $2.8 \times 10^{-3}$ |
| Эпштейна-Барра вирусная инфекция (hsa05169*)                | 38 | 9  | $2.8 \times 10^{-3}$ |
| Мейоз ооцита (hsa04114*)                                    | 39 | 11 | $3.0 \times 10^{-3}$ |
| Болезнь Гентингтона (hsa05016*)                             | 57 | 10 | $3.2 \times 10^{-3}$ |
| Сигнальный путь апеллина (hsa04371*)                        | 29 | 9  | $4.0 \times 10^{-3}$ |
| Плотные контакты (hsa04530*)                                | 39 | 8  | $4.3 \times 10^{-3}$ |
| ErbB сигнальный путь (hsa04012*)                            | 50 | 10 | $6.7 \times 10^{-3}$ |
| Резистентность к ингибиторам тирозинкиназы EGFR (hsa01521*) | 48 | 9  | $7.4 \times 10^{-3}$ |
| Сигнальный путь Rap1 (hsa04015*)                            | 20 | 11 | $7.8 \times 10^{-3}$ |
| Реабсорбция воды, регулируемая вазопрессинном (hsa04962*)   | 24 | 9  | $9.3 \times 10^{-3}$ |
| Деградация РНК (hsa03018*)                                  | 32 | 8  | $1.3 \times 10^{-2}$ |
| Сигнальный путь Wnt (hsa04310*)                             | 44 | 11 | $1.3 \times 10^{-2}$ |
| Папилломавирусная инфекция человека (hsa05165*)             | 16 | 9  | $1.5 \times 10^{-2}$ |
| Сигнальные пути пролактина (hsa04917*)                      | 40 | 9  | $1.8 \times 10^{-2}$ |
| Сигнальные пути окситоцина (hsa04921*)                      | 27 | 18 | $2.0 \times 10^{-2}$ |
| Рак желудка (hsa05226*)                                     | 17 | 10 | $3.2 \times 10^{-2}$ |
| Сигнальный путь тиреоидных гормонов (hsa04919*)             | 23 | 8  | $4.0 \times 10^{-2}$ |
| Рак молочной железы (hsa05224*)                             | 10 | 7  | $4.0 \times 10^{-2}$ |

Примечание: \* - идентификационный номер биологических сигнальных путей в соответствии с базой данных KEGG («Kyoto encyclopedia of genes and genoMe») [<https://www.genome.jp/>]. TGF-b трансформирующий фактор роста-бета, HIF-1 гипоксией индуцированный фактор, FOXO (forkhead box protein O1) – активатор транскрипции, Hippo – сигнальный путь протеинкиназы Hippo, ErbB –тирозиновая протеинкиназа, EGFR (epidermal growth factor receptor) - рецептор эпидермального фактора роста, Rap1 – сигнальный путь, основными компонентами которого выступают низкомолекулярные ГТФазы семейства RAS.

Далее проведен корреляционный анализ между 34 дифференциально экспрессируемыми при ранней ПЭ плацентарными микроРНК и клиническими характеристиками пациенток: значимая корреляция обнаружена только в

отношении 4 из них (hsa-let-7i-5p, hsa-miR-1301, hsa-miR-451a, hsa-miR-519a-3p) с большим числом клинических факторов (Таблица 43), что позволяет считать данные микроРНК биомаркерами развития ранней ПЭ.

Таблица 43 - Корреляционный анализ наиболее значимых дифференциально экспрессируемых плацентарных микроРНК и клинических факторов при развитии ранней преэклампсии

| Показатель                 | Кор-<br>реляция | hsa-let-7i-<br>5p | hsa-miR-1301 | hsa-miR-451a | hsa-miR-<br>519a-3p |
|----------------------------|-----------------|-------------------|--------------|--------------|---------------------|
| Возраст                    | r               | 0,087             | 0,041        | -0,362       | 0,062               |
|                            | p               | 0,556             | 0,785        | 0,011        | 0,676               |
| Рост                       | r               | 0,161             | 0,179        | 0,016        | 0,383               |
|                            | p               | 0,237             | 0,224        | 0,913        | 0,007               |
| Вес                        | r               | -0,174            | 0,053        | 0,102        | -0,116              |
|                            | p               | 0,238             | 0,719        | 0,491        | 0,43                |
| ИМТ                        | r               | -0,227            | 0,013        | 0,118        | -0,198              |
|                            | p               | 0,121             | 0,932        | 0,425        | 0,178               |
| Манифестация ПЭ            | r               | 0,157             | –            | 0,458        | 0,232               |
|                            | p               | 0,383             | –            | 0,007        | 0,193               |
| САД                        | r               | -0,589            | -0,604       | -0,503       | -0,515              |
|                            | p               | 0,00001           | <0.001       | <0.001       | <0.001              |
| ДАД                        | r               | -0,595            | -0,446       | -0,475       | -0,485              |
|                            | p               | <0.001            | 0,001        | 0,001        | <0.001              |
| Протеинурия                | r               | -0,397            | -0,300       | -0,085       | -0,436              |
|                            | p               | 0,005             | 0,038        | 0,565        | <0.001              |
| Сроки<br>родоразрешения    | r               | 0,650             | 0,300        | 0,287        | 0,384               |
|                            | p               | <0.001            | 0,038        | 0,048        | 0,007               |
| Гемоглобин                 | r               | 0,361             | 0,378        | 0,465        | 0,398               |
|                            | p               | 0,012             | 0,008        | 0,001        | 0,005               |
| Гематокрит                 | r               | 0,352             | 0,393        | 0,465        | 0,399               |
|                            | p               | 0,014             | 0,006        | 0,001        | 0,005               |
| Количество<br>эритроцитов  | r               | 0,384             | 0,399        | 0,298        | 0,234               |
|                            | p               | 0,015             | 0,005        | 0,040        | 0,109               |
| Количество<br>тромбоцитов, | r               | -0,125            | -0,082       | -0,052       | -0,355              |
|                            | p               | 0,398             | 0,580        | 0,727        | 0,013               |
| Общий белок                | r               | 0,047             | -0,041       | 0,008        | 0,436               |
|                            | p               | 0,752             | 0,779        | 0,95)        | 0,002               |
| Креатинин                  | r               | -0,154            | -0,069       | -0,133       | -0,109              |
|                            | p               | 0,296             | 0,642        | 0,367        | 0,463               |
| Мочевина                   | r               | -0,347            | -0,237       | -0,276       | -0,279              |
|                            | p               | 0,048             | 0,184        | 0,119        | 0,116               |
| АЛТ                        | r               | 0,043             | –            | -0,143       | -0,268              |
|                            | p               | 0,810             | –            | 0,427        | 0,131               |

Продолжение Таблицы 43

|             |   |        |        |        |        |
|-------------|---|--------|--------|--------|--------|
| АСТ         | г | -0,068 | –      | -0,132 | -0,112 |
|             | р | 0,708  | –      | 0,463  | 0,535  |
| ЛДГ         | г | -0,264 | -0,186 | -0,237 | -0,230 |
|             | р | 0,120  | 0,278  | 0,164  | 0,177  |
| АЧТВ        | г | -0,292 | -0,181 | -0,173 | -0,173 |
|             | р | 0,044  | 0,218  | 0,239  | 0,240  |
| Фибриноген  | г | 0,028  | -0,203 | -0,081 | 0,242  |
|             | р | 0,852  | 0,166  | 0,584  | 0,098  |
| Вес ребенка | г | 0,418  | 0,235  | 0,115  | 0,633  |
|             | р | 0,003  | 0,108  | 0,438  | <0.001 |

Примечание: г - коэффициенты корреляции Пирсона, р - уровни значимости. АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ - индекс массы тела, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, САД - систолическое артериальное давление.

Изучение особенностей профиля экспрессии микроРНК плацентарной ткани при поздней ПЭ с последующим биоинформационным анализом и оценкой корреляционных связей с клинико-анамнестическими данными, позволили выделить 4 микроРНК: miR-20a-5p, miR-146a-5p, miR-181a-5p и miR-574-3p, имеющих принципиальное значение в развитии поздней ПЭ (Таблица 44).

Таблица 44 - Корреляционный анализ наиболее значимых дифференциально экспрессируемых плацентарных микроРНК и клинических факторов при развитии поздней преэклампсии

| Показатель      | Корреляция | miR-20a-5p               | miR-146a-5p             | miR-181a-5p | miR-574-3p               |
|-----------------|------------|--------------------------|-------------------------|-------------|--------------------------|
| Возраст         | г          | -0,481                   | -0,172                  | -0,285      | -0,091                   |
|                 | р          | (6,3·10 <sup>-6</sup> )  | (0,128)                 | (0,010)     | (0,420)                  |
| Рост            | г          | -0,383                   | 0,272                   | -0,376      | -0,346                   |
|                 | р          | (4,0·10 <sup>-4</sup> )  | (0,014)                 | (0,001)     | (0,002)                  |
| Вес             | г          | -0,530                   | -0,199                  | -0,108      | 0,001                    |
|                 | р          | (4,2·10 <sup>-7</sup> )  | (0,076)                 | (0,341)     | (0,993)                  |
| ИМТ             | г          | -0,459                   | -0,266                  | -0,036      | 0,083                    |
|                 | р          | (2,0·10 <sup>-5</sup> )  | (0,017)                 | (0,752)     | (0,462)                  |
| Манифестация ПЭ | г          | 0,732                    | -0,473                  | 0,324       | -0,368                   |
|                 | р          | (2,2·10 <sup>-10</sup> ) | (4,0·10 <sup>-4</sup> ) | (0,016)     | (0,006)                  |
| САД             | г          | 0,374                    | -0,225                  | 0,329       | 0,676                    |
|                 | р          | (0,001)                  | (0,045)                 | (0,003)     | (5,8·10 <sup>-12</sup> ) |
| ДАД             | г          | 0,197                    | -0,048                  | 0,102       | 0,602                    |
|                 | р          | (0,079)                  | (0,673)                 | (0,368)     | (3,6·10 <sup>-9</sup> )  |
| Протеинурия     | г          | 0,399                    | -0,181                  | 0,123       | 0,538                    |
|                 | р          | (2,0·10 <sup>-4</sup> )  | (0,108)                 | (0,276)     | (2,6·10 <sup>-7</sup> )  |

Продолжение Таблицы 44

|                        |   |                         |                         |                         |                          |
|------------------------|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Сроки родорезрешения   | г | -0,199                  | -0,133                  | -0,095                  | -0,634                   |
|                        | р | (0,078)                 | (0,238)                 | (0,401)                 | ( $2,7 \cdot 10^{-10}$ ) |
| Гемоглобин             | г | 0,179                   | -0,130                  | -0,045                  | -0,373                   |
|                        | р | (0,113)                 | (0,252)                 | (0,693)                 | (0,001)                  |
| Гематокрит             | г | 0,112                   | -0,178                  | -0,156                  | -0,272                   |
|                        | р | (0,323)                 | (0,114)                 | (0,167)                 | (0,015)                  |
| Количество эритроцитов | г | -0,056                  | -0,164                  | -0,275                  | -0,258                   |
|                        | р | (0,620)                 | (0,147)                 | (0,014)                 | (0,021)                  |
| Количество тромбоцитов | г | 0,216                   | -0,208                  | 0,356                   | 0,352                    |
|                        | р | (0,054)                 | (0,064)                 | (0,001)                 | (0,001)                  |
| Общий белок            | г | 0,017                   | -0,199                  | 0,095                   | -0,435                   |
|                        | р | (0,883)                 | (0,077)                 | (0,004)                 | ( $5,0 \cdot 10^{-5}$ )  |
| Креатинин              | г | -0,332                  | 0,374                   | -0,295                  | 0,069                    |
|                        | р | (0,003)                 | (0,001)                 | (0,008)                 | (0,544)                  |
| Мочевина               | г | -0,260                  | 0,327                   | -0,170                  | 0,332                    |
|                        | р | (0,055)                 | (0,015)                 | (0,214)                 | (0,013)                  |
| АЛТ                    | г | -0,434                  | 0,439                   | -0,638                  | -0,130                   |
|                        | р | (0,001)                 | (0,001)                 | ( $1,7 \cdot 10^{-7}$ ) | (0,346)                  |
| АСТ                    | г | -0,479                  | 0,514                   | -0,546                  | 0,019                    |
|                        | р | ( $2,0 \cdot 10^{-4}$ ) | ( $5,0 \cdot 10^{-5}$ ) | ( $2,0 \cdot 10^{-5}$ ) | (0,890)                  |
| ЛДГ                    | г | -0,286                  | 0,304                   | -0,276                  | 0,314                    |
|                        | р | (0,027)                 | (0,018)                 | (0,033)                 | (0,014)                  |
| АЧТВ                   | г | -0,236                  | 0,303                   | -0,369                  | 0,201                    |
|                        | р | (0,035)                 | (0,006)                 | (0,001)                 | (0,074)                  |
| Фибриноген             | г | 0,515                   | -0,475                  | 0,431                   | -0,038                   |
|                        | р | ( $1,0 \cdot 10^{-6}$ ) | ( $8,4 \cdot 10^{-6}$ ) | ( $7,0 \cdot 10^{-5}$ ) | (0,740)                  |
| Вес ребенка            | г | -0,431                  | 0,104                   | -0,178                  | -0,489                   |
|                        | р | ( $7,0 \cdot 10^{-5}$ ) | (0,358)                 | (0,115)                 | ( $4,2 \cdot 10^{-6}$ )  |
| АПГАР через 1 минуту   | г | 0,132                   | -0,215                  | 0,130                   | -0,409                   |
|                        | р | (0,243)                 | (0,056)                 | (0,249)                 | ( $2,0 \cdot 10^{-4}$ )  |
| АПГАР через 5 минут    | г | 0,068                   | -0,219                  | 0,131                   | -0,442                   |
|                        | р | (0,551)                 | (0,051)                 | (0,247)                 | ( $4,0 \cdot 10^{-5}$ )  |

Примечание: г - коэффициенты корреляции Пирсона, р - уровни значимости.

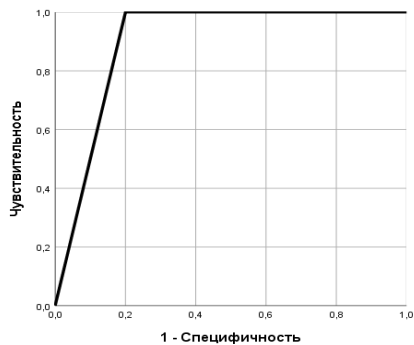
АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ - индекс массы тела, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, САД - систолическое артериальное давление.

#### 4.6. Многофакторная модель развития ранней преэклампсии

На основании результатов сравнительного анализа плацентарного транскриптома и корреляционного анализа дифференциально экспрессируемых микроРНК с клиническими данными была построена многофакторная модель

развития ранней ПЭ с использованием логистической регрессии и применением процедуры бутстреп-оценивания. В модель включены наиболее клинически и функционально значимые для развития ранней ПЭ 4 микроРНК (hsa-let-7i-5p, hsa-miR-1301, hsa-miR-451a, hsa-miR-519a-3p) (Таблица 45).

Таблица 45 - Многофакторная модель развития ранней преэклампсии

| микроРНК                   | Отношение шансов (95% ДИ)* | p*    | ROC-кривая                                                                          |
|----------------------------|----------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| hsa-let-7i-5p              | 3,35 (3,19-3,63)           | 0,001 |  |
| hsa-miR-1301               | 0,32 (0,29-0,33)           | 0,001 |                                                                                     |
| hsa-miR-451                | 0,30 (0,28-0,31)           | 0,001 |                                                                                     |
| hsa-miR-519a-3p            | 1,06 (1,06-1,07)           | 0,001 |                                                                                     |
| Константа<br>(коэффициент) | 5,00                       |       |                                                                                     |

Примечание: \* - оценено с использованием процедуры бутстрепа на основе 1000 выборок.

Оценка прогностической способности модели была выполнена с использованием ROC-анализа (Таблица 46). Проведенный анализ позволил определить показатель чувствительности, равный 0,917, и показатель специфичности – 0,98. Площадь под кривой (AUC) равная 0,9, демонстрирует отличное качество представленной модели и указывает на ее клинко-диагностическую ценность.

Таблица 46 - Оценка прогностической способности многофакторной модели в отношении развития ранней преэклампсии

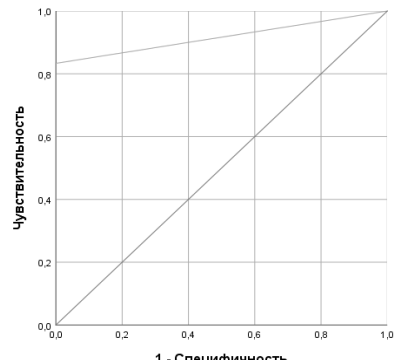
| p                   | R-квадрат Кокса и Снелла | R-квадрат Нэйджел-керка | Площадь под ROC-кривой | Чувствительность | Специфичность |
|---------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|---------------|
| $8,1 \cdot 10^{-7}$ | 0,571                    | 0,761                   | 0,900                  | 0,917            | 0,98          |

Таким образом, выявление патологической экспрессии 4 плацентарных микроРНК - hsa-let-7i-5p, hsa-miR-1301, hsa-miR-451a и hsa-miR-519a-3p - с высокой точностью позволяет свидетельствовать о развитии ранней ПЭ.

#### 4.7. Многофакторная модель развития поздней преэклампсии

В Таблице 47 представлена многофакторная модели логистической регрессии, позволяющая прогнозировать развития поздней ПЭ. Отбор спецификации модели был произведен на основе ранее проведенного корреляционного анализа. В результате была отобрана модель с наилучшими характеристиками, включающая 4 микроРНК.

Таблица 47 - Многофакторная модель развития поздней преэклампсии

| Таблица 7. Многофакторная модель развития позднего прожорливости |                            |       |                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| микроРНК                                                         | Отношение шансов (95% ДИ)* | p*    | ROC-кривая                                                                           |
| miR-20a-5p                                                       | 2,457                      | 0,001 |  |
| miR-146a-5p                                                      | 0,400                      | 0,004 |                                                                                      |
| miR-181a-5p                                                      | 1,083                      | 0,014 |                                                                                      |
| miR-574-3p                                                       | 1,065                      | 0,038 |                                                                                      |
| Константа (коэффициент)                                          | 8,0·10 <sup>-10</sup>      |       |                                                                                      |

Примечание: \* - оценено с использованием процедуры бутстрепа на основе 1000 выборок.

Выполненная оценка качества разработанной модели продемонстрировала ее значимую практическую ценность с показателями чувствительности 0,9, специфичности – 0,833 и площадью под кривой (AUC) равная 0,917 (Таблица 48).

Таблица 48 - Оценка прогностической способности многофакторной модели в отношении развития поздней преэклампсии

| p                    | R-квадрат Кокса и Снелла | R-квадрат Нэйджел-керка | Площадь под ROC-кривой | Чувствительность | Специфичность |
|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|---------------|
| $4,9 \cdot 10^{-14}$ | 0,676                    | 0,903                   | 0,917                  | 0,9              | 0,833         |

Таким образом, дисрегуляция 4 плацентарных микроРНК - miR-20a-5p, miR-146a-5p, miR-181a-5p и miR-574-3p – значимо ассоциирована с развитием позднего фенотипа ПЭ.

## **ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛЯ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

На заключительном этапе исследования для изучения возможности клинического применения дифференциально экспрессируемых при ПЭ 16 плацентарных микроРНК (hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-193a-3p, hsa-miR-3179, hsa-miR-487b-5p, hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-361-3p, hsa-miR-374a-3p, hsa-miR-451a, hsa-miR-516a-5p, hsa-miR-518e-3p, hsa-miR-523-3p, hsa-miR-5582-3p, hsa-miR-517a-3p, hsa-miR-517c-3p, hsa-miR-1304-5p, hsa-miR-210-3p) в качестве неинвазивных диагностических и прогностических маркеров, проводился их анализ в плазме крови пациенток методом ОТ-ПЦР. Также, учитывая современные представления о патофизиологии ранней и поздней ПЭ, дополнительно определены 6 плазменных микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями (hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-143-3p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-574-5p).

Анализ проводился у тех же 20 здоровых беременных и 20 женщин с ПЭ, у которых исследовался транскриптом микроРНК плаценты, а также дополнительно набраны 20 здоровых беременных и 22 пациентки с ПЭ. Таким образом, на данном этапе в контрольную группу вошли 40 женщин с физиологическим течением беременности, в основную группу - 42 пациентки с ПЭ. Для уточнения возможной роли выявленных микроРНК в развитии плацентарных нарушений, набрана дополнительная III группа пациенток с ЗРП без ПЭ (группа сравнения, n=20).

### **5.1. Сравнительная клиническая характеристика пациенток анализируемых групп на III этапе**

Все обследуемые женщины были сходны по социальному статусу, наличию профессиональных факторов риска и вредных привычек.

Средний возраст пациенток основной группы составил 29.16 (26.15; 31.67) лет, группы сравнения - 30.83 (26.58; 35.09) лет, контрольной группы-28.8 (25.62; 31.98) лет ( $p>0.05$ ). ИМТ был статистически значимо выше в группе беременных с ПЭ - 30.73 (25.73; 33.92) кг/м<sup>2</sup> по сравнению с аналогичным показателем в группе женщин физиологическим течением беременности (28.17 (26.43; 29.99) кг/м<sup>2</sup>,  $p=0.045$ ) и не имел статистически значимых различий по отношению к ИМТ беременных с ЗРП без ПЭ (27.8 (25.03; 29.90) кг/м<sup>2</sup>,  $p=0.062$ ).

По числу первобеременных статистических значимых различий между анализируемыми пациентками получено не было. Между тем в группе сравнения отмечено большее число первородящих пациенток (18/20 (90%) против 23/42 (54.8%) в основной группе,  $p=0.020$  и 20/40 (50%) в группе контроля,  $p=0.020$ ) (Таблица 49).

Таблица 49 - Возраст, паритет, конституциональные особенности пациенток анализируемых групп

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Основная группа<br>(n=42) | Группа<br>сравнения<br>(n=20) | Контрольная<br>группа<br>(n=40) | p                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|
| Возраст*, лет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 29.16 (26.15;<br>31.67)   | 30.83 (26.58;<br>35.09)       | 28.8 (25.62; 31.98)             | $p_1 = 0.389$<br>$p_2 = 0.256$<br>$p_3 = 0.250$ |
| ИМТ*, кг/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 30.73 (25.73;<br>33.92)   | 27.8 (25.03;<br>29.90)        | 28.17 (26.43;<br>29.99)         | $p_1 = 0.006$<br>$p_2 = 0.380$<br>$p_3 = 0.026$ |
| Первобеременные <sup>#</sup> ,<br>абс (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 29 (69)                   | 15 (75)                       | 20 (50)                         | $p_1 = 0.447$<br>$p_2 = 0.064$<br>$p_3 = 0.735$ |
| Первородящие <sup>#</sup> ,<br>абс (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 23 (54.8)                 | 18 (90)                       | 20 (50)                         | $p_1 = 0.201$<br>$p_2 = 0.003$<br>$p_3 = 0.003$ |
| <b>Примечание:</b> <sup>#</sup> - данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%); * - данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (тест Манна-Уитни). $p_1$ - значимость различий между основной и контрольной группами; $p_2$ - значимость различий между группой сравнения и контрольной группой, $p_3$ - значимость различий между основной группой и группой сравнения. ИМТ – индекс массы тела. |                           |                               |                                 |                                                 |

Результаты изучения соматического статуса пациенток представлены в Таблице 50. В основной группе беременные чаще имели отягощенный соматический анамнез по сравнению с группой сравнения и контрольной группой

( $p=0.001$  и  $p=0.013$  соответственно). В структуре экстрагенитальных заболеваний у пациенток с ПЭ значимо чаще регистрировались хроническая артериальная гипертензия (40.5%), хронический пиелонефрит и цистит (47.6%), избыточная масса тела (47.6%) и ожирение (11.9%). У пациенток с ЗРП обращает на себя внимание более частая встречаемость хронического цистита (25%) и заболеваний щитовидной железы (75%).

Таблица 50 - Экстрагенитальные заболевания пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатель                                      | Основная группа (n=42) | Группа сравнения (n=20) | Контрольная группа (n=40) | p                                               |
|-------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|
| Заболевания сердечно-сосудистой системы:        |                        |                         |                           |                                                 |
| ХАГ                                             | 17 (40.5)              | 2 (10)                  | 0                         | $p_1 < 0.001$<br>$p_2 = 0.095$<br>$p_3 = 0.008$ |
| Нарушение ритма и проводимости сердца           | 2 (4.8)                | 0                       | 0                         | $p_1 = 0.455$<br>$p_3 = 0.455$                  |
| Варикозная болезнь вен нижних конечностей       | 5 (11.9)               | 2 (10)                  | 2 (5)                     | $p_1 = 0.276$<br>$p_2 = 0.384$<br>$p_3 = 0.329$ |
| Заболевания ЛОР-органов и органов дыхания:      |                        |                         |                           |                                                 |
| Хронический тонзиллит                           | 16 (38.1)              | 7 (35)                  | 6 (15)                    | $p_1 = 0.040$<br>$p_2 = 0.094$<br>$p_3 = 0.216$ |
| Хронический бронхит                             | 4 (9.5)                | 0                       | 0                         | $p_1 = 0.201$<br>$p_3 = 0.201$                  |
| Заболевания органов желудочно-кишечного тракта: |                        |                         |                           |                                                 |
| Хронический гастрит                             | 12 (28.6)              | 8 (40)                  | 16 (40)                   | $p_1 = 0.296$<br>$p_2 = 0.999$<br>$p_3 = 0.296$ |
| Хронический панкреатит                          | 1 (2.4)                | 0                       | 0                         | $p_1 = 0.678$<br>$p_3 = 0.678$                  |
| Хронический холецистит                          | 3 (7.1)                | 0                       | 0                         | $p_1 = 0.304$<br>$p_3 = 0.304$                  |
| Заболевания почек и мочевыводящих путей:        |                        |                         |                           |                                                 |
| Хронический пиелонефрит                         | 13 (31)                | 5 (25)                  | 0                         | $p_1 = 0.018$<br>$p_2 = 0.050$<br>$p_3 = 0.735$ |
| Хронический гломерулонефрит                     | 5 (11.9)               | 0                       | 0                         | $p_1 = 0.131$<br>$p_3 = 0.131$                  |
| Хронический цистит                              | 7 (16.7)               | 5 (25)                  | 0                         | $p_1 = 0.031$<br>$p_2 = 0.024$<br>$p_3 = 0.380$ |

## Продолжение Таблицы 50

| Нейрообменно-эндокринные нарушения:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |           |         |         |                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------|
| Избыточная масса тела (ИМТ=26-29,9 кг/м <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 20 (47.6) | 2 (10)  | 6 (15)  | p <sub>1</sub> = 0.007<br>p <sub>2</sub> = 0.329<br>p <sub>3</sub> = 0.002 |
| Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5 (11.9)  | 0       | 0       | p <sub>1</sub> = 0.131<br>p <sub>3</sub> = 0.131                           |
| Узловой зоб, эутиреоз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 6 (14.3)  | 8 (40)  | 4 (10)  | p <sub>1</sub> = 0.295<br>p <sub>2</sub> = 0.017<br>p <sub>3</sub> = 0.023 |
| Аутоиммунный тиреоидит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5 (11.9)  | 7 (35)  | 0       | p <sub>1</sub> = 0.131<br>p <sub>2</sub> = 0.004<br>p <sub>3</sub> = 0.031 |
| Сахарный диабет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 9 (21.4)  | 5 (25)  | 0       | p <sub>1</sub> = 0.083<br>p <sub>2</sub> = 0.050<br>p <sub>3</sub> = 0.238 |
| Неосложненный соматический анамнез                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 9 (21.4)  | 10 (50) | 24 (60) | p <sub>1</sub> = 0.001<br>p <sub>2</sub> = 0.513<br>p <sub>3</sub> = 0.013 |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). p <sub>1</sub> - значимость различий между основной и контрольной группами; p <sub>2</sub> - значимость различий между группой сравнения и контрольной группой, p <sub>3</sub> - значимость различий между основной группой и группой сранения. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ИМТ - индекс массы тела. |           |         |         |                                                                            |

В Таблице 51 представлен акушерко-гинекологический анамнез пациенток анализируемых групп. У пациенток с ПЭ получены данные о более высокой частоте хронического аднексита - 7/42 (16.7%) и аденомиоза – 8/42 (19%). В отношении других гинекологических заболеваний между анализируемыми группами различий получено не было.

Таблица 51 - Гинекологические заболевания пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатель               | Основная группа (n=42) | Группа сравнения (n=20) | Контрольная группа (n=40) | p                                                                          |
|--------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Внематочная беременность | 3 (7.1)                | 0                       | 0                         | p <sub>1</sub> = 0.304<br>p <sub>3</sub> = 0.304                           |
| Хронический аднексит     | 7 (16.7)               | 0                       | 0                         | p <sub>1</sub> = 0.031<br>p <sub>3</sub> = 0.031                           |
| Миома матки              | 7 (16.7)               | 2 (10)                  | 2 (5)                     | p <sub>1</sub> = 0.160<br>p <sub>2</sub> = 0.385<br>p <sub>3</sub> = 0.253 |
| Гиперплазия эндометрия   | 2 (4.8)                | 0                       | 0                         | p <sub>1</sub> = 0.455<br>p <sub>3</sub> = 0.455                           |

Продолжение Таблицы 51

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |          |          |         |                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|---------|-------------------------------------------------|
| Дисфункция яичника                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 3 (7.1)  | 0        | 0       | $p_1 = 0.304$<br>$p_3 = 0.304$                  |
| Кисты яичника                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 9 (21.4) | 4 (20)   | 2 (5)   | $p_1 = 0.063$<br>$p_2 = 0.147$<br>$p_3 = 0.260$ |
| Эндометриоидная киста яичника                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 (2.4)  | 1 (10)   | 0       | $p_1 = 0.677$<br>$p_2 = 0.500$<br>$p_3 = 0.444$ |
| Аденомиоз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 8 (19)   | 1 (10)   | 0       | $p_1 = 0.035$<br>$p_2 = 0.500$<br>$p_3 = 0.116$ |
| Эктопия шейки матки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 9 (21.4) | 2 (16.7) | 12 (30) | $p_1 = 0.186$<br>$p_2 = 0.096$<br>$p_3 = 0.167$ |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). $p_1$ - значимость различий между основной и контрольной группами; $p_2$ - значимость различий между группой сравнения и контрольной группой, $p_3$ - значимость различий между основной группой и группой сравнения. |          |          |         |                                                 |

Особенности течения данной беременности у пациенток анализируемых групп представлено в Таблице 52. Физиологическое течение I триместра наблюдалось у 22/42 (52.4%) пациенток основной группы, у 11/12 (55%) – группы сравнения и у 28/40 (70%) – группы контроля. Статистически значимые различия получены в отношении частоты встречаемости артериальной гипертензии в группе пациенток с ПЭ (7/42 (16.7%)) по отношению к женщинам контрольной группы ( $p=0.050$ ).

При изучении течения II триместра данной беременности у пациенток основной группы чаще отмечался отечный синдром (10/42 (23.8%)), активация внутрисосудистого свертывания крови (7/42 (16.7%)) и нарушение МПК IA и IB степени (10/42 (23.8%) и 7/42 (16.7%) соответственно). У женщин группы сравнения во II триместре закономерно чаще диагностировалась ЗРП (11/20 (55%)) и нарушение МПК IA ст. (7/20 (35%)).

Течение III триместра в группе пациенток с ПЭ чаще осложнялось ЗРП (8/42 (19%)), нарушением МПК IA и IB степени (14/42 (33.3%) и 7/42 (16.7%) соответственно). В группе сравнения, помимо ЗРП, также значимо чаще регистрировалось нарушение МПК IA степени (17/20 (35%)). Значимо чаще у

пациенток основной группы и группы сравнения (12/42 (28.6%) и 3/20 (15%) соответственно) III триместр осложнялся угрозой преждевременных родов.

Таблица 52 - Особенности течения беременности у пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                                                                      | Основная группа (n=42) | Группа сравнения (n=20) | Контрольная группа (n=40) | p                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Течение первого триместра беременности                                          |                        |                         |                           |                                                                            |
| Угрожающий выкидыш                                                              | 4 (9.5)                | 0                       | 0                         | p <sub>1</sub> = 0.201<br>p <sub>3</sub> = 0.201                           |
| Ранний токсикоз                                                                 | 18 (42.9)              | 8 (40)                  | 6 (15)                    | p <sub>1</sub> = 0.018<br>p <sub>2</sub> = 0.047<br>p <sub>3</sub> = 0.212 |
| Анемия                                                                          | 6 (14.3)               | 3 (15)                  | 6 (15)                    | p <sub>1</sub> = 0.295<br>p <sub>2</sub> = 0.339<br>p <sub>3</sub> = 0.295 |
| Артериальная гипертензия                                                        | 7 (16.7)               | 0                       | 0                         | p <sub>1</sub> = 0.031<br>p <sub>3</sub> = 0.031                           |
| Цистит                                                                          | 6 (14.3)               | 2 (10)                  | 2 (5)                     | p <sub>1</sub> = 0.213<br>p <sub>2</sub> = 0.385<br>p <sub>3</sub> = 0.295 |
| Цервицит, вагинит                                                               | 3 (7.1)                | 0                       | 0                         | p <sub>1</sub> = 0.306<br>p <sub>3</sub> = 0.306                           |
| Физиологическое течение                                                         | 22 (52.4)              | 11 (55)                 | 28 (70)                   | p <sub>1</sub> = 0.128<br>p <sub>2</sub> = 0.252<br>p <sub>3</sub> = 0.211 |
| Течение второго триместра беременности                                          |                        |                         |                           |                                                                            |
| Угроза прерывания беременности                                                  | 7 (16.7)               | 3 (15)                  | 2 (5)                     | p <sub>1</sub> = 0.160<br>p <sub>2</sub> = 0.249<br>p <sub>3</sub> = 0.287 |
| Истмико-цервикальная недостаточность                                            | 3 (7.1)                | 0                       | 0                         | p <sub>1</sub> = 0.306<br>p <sub>3</sub> = 0.306                           |
| Анемия                                                                          | 8 (19)                 | 6 (30)                  | 8 (20)                    | p <sub>1</sub> = 0.267<br>p <sub>2</sub> = 0.418<br>p <sub>3</sub> = 0.157 |
| Отеки беременных                                                                | 10 (23.8)              | 2 (10)                  | 0                         | p <sub>1</sub> = 0.014<br>p <sub>2</sub> = 0.245<br>p <sub>3</sub> = 0.129 |
| Обострение хронических заболеваний почек, бактериурия, гестационный пиелонефрит | 10 (23.8)              | 2 (10)                  | 1 (5)                     | p <sub>1</sub> = 0.042<br>p <sub>2</sub> = 0.384<br>p <sub>3</sub> = 0.129 |
| Внутрипеченочный холестаз                                                       | 3 (7.1)                | 0                       | 0                         | p <sub>1</sub> = 0.306<br>p <sub>3</sub> = 0.306                           |
| Активация внутрисосудистого свертывания крови                                   | 7 (16.7)               | 0                       | 0                         | p <sub>1</sub> = 0.055<br>p <sub>3</sub> = 0.055                           |

Продолжение Таблицы 52

|                                         |           |          |         |                                                  |
|-----------------------------------------|-----------|----------|---------|--------------------------------------------------|
| Гестационный сахарный диабет            | 8 (19)    | 8 (40)   | 0       | $p_1 = 0.035$<br>$p_2 = 0.002$<br>$p_3 = 0.048$  |
| Олигогидрамнион                         | 2 (4.8)   | 0        | 0       | $p_1 = 0.455$<br>$p_3 = 0.455$                   |
| ЗРП                                     | 5 (11.9)  | 11 (55)  | 0       | $p_1 = 0,131$<br>$p_2 < 0.001$<br>$p_3 = 0.0002$ |
| Нарушение МПК IA ст.                    | 10 (23.8) | 7 (35)   | 0       | $p_1 = 0.014$<br>$p_2 = 0.004$<br>$p_3 = 0.282$  |
| Нарушение МПК IB ст.                    | 7 (16.7)  | 2 (10)   | 0       | $p_1 = 0.055$<br>$p_2 = 0.245$<br>$p_3 = 0.253$  |
| Нарушение МПК II ст.                    | 4 (9.5)   | 1 (5)    | 0       | $p_1 = 0.201$<br>$p_2 = 0.500$<br>$p_3 = 0.346$  |
| Нарушение МПК всего                     | 21 (50)   | 10 (50)  | 0       | $p_1 < 0.001$<br>$p_2 = 0.0002$<br>$p_3 = 0,214$ |
| Течение третьего триместра беременности |           |          |         |                                                  |
| Угроза преждевременных родов            | 12 (28.6) | 8 (40)   | 0       | $p_1 = 0.005$<br>$p_2 = 0.002$<br>$p_3 = 0.296$  |
| Анемия                                  | 10 (23.8) | 11 (55)  | 10 (25) | $p_1 = 0.245$<br>$p_2 = 0.032$<br>$p_3 = 0.009$  |
| Внутрипеченочный холестаз               | 4 (9.5)   | 1 (5)    | 0       | $p_1 = 0.201$<br>$p_2 = 0.500$<br>$p_3 = 0.346$  |
| ЗРП                                     | 8 (19)    | 20 (100) | 0       | $p_1 = 0,035$<br>$p_2 < 0.001$<br>$p_3 < 0.001$  |
| Олигогидрамнион                         | 7 (16.7)  | 0        | 0       | $p_1 = 0.055$<br>$p_3 = 0.055$                   |
| Полигидрамнион                          | 3 (7.1)   | 0        | 0       | $p_1 = 0.304$<br>$p_3 = 0.304$                   |
| Нарушение МПК IA ст.                    | 14 (33.3) | 7 (35)   | 2 (5)   | $p_1 = 0.011$<br>$p_2 = 0.020$<br>$p_3 = 0.222$  |
| Нарушение МПК IB ст.                    | 7 (16.7)  | 3 (15)   | 0       | $p_1 = 0.055$<br>$p_2 = 0.115$<br>$p_3 = 0.286$  |
| Нарушение МПК II ст.                    | 4 (9.5)   | 2 (10)   | 0       | $p_1 = 0.201$<br>$p_2 = 0.244$<br>$p_3 = 0.346$  |
| Нарушение МПК III ст.                   | 3 (7.1)   | 0        | 0       | $p_1 = 0.304$<br>$p_3 = 0.304$                   |

Продолжение Таблицы 52

|                     |           |         |   |                                                 |
|---------------------|-----------|---------|---|-------------------------------------------------|
| Нарушение МПК всего | 28 (66.7) | 12 (60) | 0 | $p_1 < 0.001$<br>$p_2 < 0.001$<br>$p_3 = 0,682$ |
|---------------------|-----------|---------|---|-------------------------------------------------|

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%).  $p_1$  - значимость различий между основной и контрольной группами;  $p_2$  - значимость различий между группой сравнения и контрольной группой,  $p_3$  - значимость различий между основной группой и группой сравнения.

Клинические особенности ПЭ у беременных основной группы продемонстрированы на Рисунке 7.

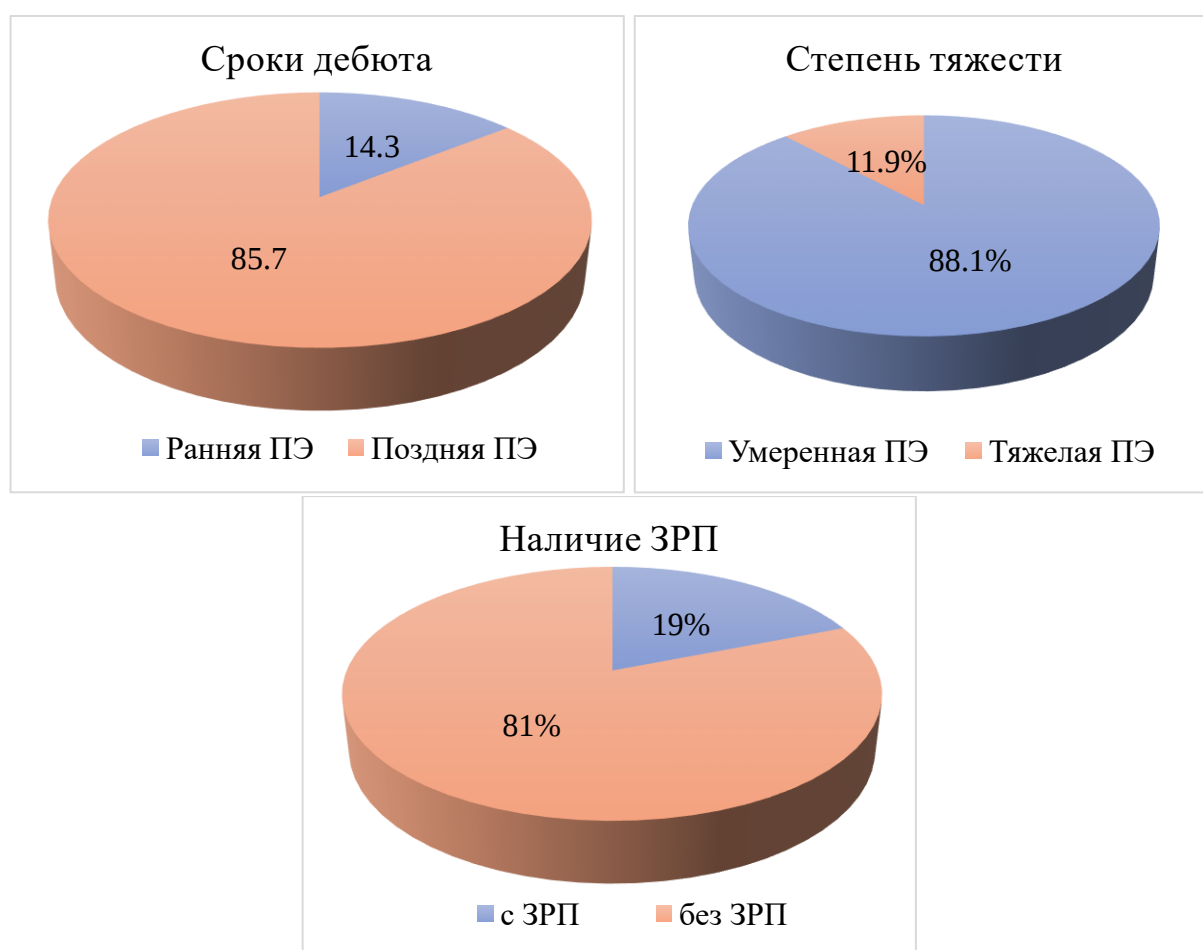


Рисунок 7 - Клинические фенотипы преэклампсии

Манифестация клинических симптомов ПЭ до 34 недель беременности зарегистрирована у 6/42 (14.3%) женщин, после 34 недель – у 36/42 (85.7%).

Манифестация симптомов ПЭ в основной группе имела место в среднем в 33.52 (32.65; 36.12) недель: ранняя ПЭ развивалась в среднем в сроки 30.75 (23.99; 33.80), поздняя – в сроки 36.6 (34.20; 38.8). Умеренная степень тяжести ПЭ была

отмечена у 37/42 (88.1%) пациенток, тяжелая ПЭ имела место у 5/42 (11.9%). ЗРП диагностирована у 8/42 (19%) беременных с ПЭ.

Сравнительный анализ выраженности основных клинических симптомов ПЭ у пациенток основной группы представлен в Таблице 53. Классическая триада симптомов ПЭ имела место у 34/42 (80.6%) беременных.

Умеренная АГ диагностирована у 37/42 (88.1%) беременных, тяжелая - у 5/42 (35%) пациенток. 30/42 (71.4%) женщин имели легкую протеинурию, 7/42 (16.7%) – средней степени и у 5/42 (11.9%) отмечалась массивная потеря белка.

Среди 36/42 (85.7%) беременных с отечным синдромом у 27/42 (64.3%) женщин отмечались локальные отеки, у 9/42 (21.4%) – распространенные.

Сниженный диурез был зафиксирован в 27/42 (64.3%) случаях. Особое внимание заслуживают 4/42 (9.5%) пациентки с диагностированной олигурией. Случаев анурии отмечено не было.

Нарушения со стороны центральной нервной системы, проявляющиеся в виде цефалгий, отмечались у 2/42 (4,8 %) женщин с ПЭ.

Таблица 53 - Выраженность основных клинических симптомов преэклампсии у пациенток основной группы, абс (%)

| Показатель                                        | Основная группа<br>(n=42) |
|---------------------------------------------------|---------------------------|
| Классическая триада симптомов ПЭ                  | 34 (80.6)                 |
| Систолическое артериальное давление, мм. рт. ст.  |                           |
| • 140-159                                         | 37 (88.1)                 |
| • 160-179                                         | 4 (9.5)                   |
| • $\geq 180$                                      | 1 (2.4)                   |
| Диастолическое артериальное давление, мм. рт. ст. |                           |
| • $< 90$                                          | 37 (88.1)                 |
| • 90-109                                          | 5 (35)                    |
| Протеинурия, г/л                                  |                           |
| • $< 1$                                           | 30 (71.4)                 |
| • 1-3                                             | 7 (16.7)                  |
| • $> 3$                                           | 5 (11.9)                  |
| Выраженность отеков                               |                           |
| • отеков нет                                      | 6 (14.3)                  |
| • локальные                                       | 27 (64.3)                 |
| • распространенные                                | 9 (21.4)                  |
| Диурез                                            |                           |
| • сохранен                                        | 11 (26.2)                 |

## Продолжение Таблицы 53

|                                                                                                                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| • снижен                                                                                                                                                              | 27 (64.3) |
| • олигурия (<500 мл/сут)                                                                                                                                              | 4 (9.5)   |
| Неврологическая симптоматика                                                                                                                                          | 2 (4.8)   |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток. САД - систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. |           |

Сравнительный анализ результатов лабораторного обследования пациенток позволил выявить следующие особенности (Таблица 54).

Таблица 54 - Результаты лабораторного обследования пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатель                       | Основная группа<br>(n=42)  | Группа<br>сравнения<br>(n=20) | Контрольная<br>группа<br>(n=40) | p                                                                          |
|----------------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Клинический анализ крови         |                            |                               |                                 |                                                                            |
| Гемоглобин, г/л                  | 118.48 (101.55;<br>120.4)  | 115.58 (106.04;<br>125.13)    | 120.5 (111.52;<br>125.48)       | p <sub>1</sub> = 0.118<br>p <sub>2</sub> = 0.396<br>p <sub>3</sub> = 0.291 |
| Гематокрит, %                    | 32.1 (30.54;<br>32.83)     | 31.68 (30.54;<br>32.83)       | 35.45 (34.38;<br>36.51)         | p <sub>1</sub> < 0.001<br>p <sub>2</sub> = 0.002<br>p <sub>3</sub> = 0.037 |
| Эритроциты, x10 <sup>12</sup> /л | 3.85 (3.74; 3.94)          | 3.6 (3.40; 3.88)              | 4.04 (3.74; 4.18)               | p <sub>1</sub> = 0.043<br>p <sub>2</sub> < 0.001<br>p <sub>3</sub> = 0.007 |
| Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л  | 185.52 (185.52;<br>234.86) | 215.08 (179.84;<br>250.32)    | 210.5 (193.51;<br>227.49)       | p <sub>1</sub> = 0.019<br>p <sub>2</sub> = 0.378<br>p <sub>3</sub> = 0.002 |
| Биохимический анализ крови       |                            |                               |                                 |                                                                            |
| Общий белок, г/л                 | 58.6 (54.78;<br>61.25)     | 64,5 (62.25;<br>71.75)        | 65 (63.25; 67.00)               | p <sub>1</sub> < 0.001<br>p <sub>2</sub> = 0.379<br>p <sub>3</sub> < 0.001 |
| Креатинин, мкмоль/л              | 99 (98; 99.75)             | 72 (61.5; 79)                 | 65.1 (55.9; 71.3)               | p <sub>1</sub> = 0.020<br>p <sub>2</sub> = 0.074<br>p <sub>3</sub> = 0.057 |
| Мочевина, ммоль/л                | 5.95 (2.5; 6.2)            | 3.65 (2.45; 5.25)             | 2.95 (2,5; 3,2)                 | p <sub>1</sub> = 0.001<br>p <sub>2</sub> = 0.013<br>p <sub>3</sub> = 0.066 |
| АСТ, ЕД/л                        | 25.18 (18.75;<br>34.75)    | 12.5 (10.75;<br>17.30)        | 18 (13.25; 24.25)               | p <sub>1</sub> = 0.101<br>p <sub>2</sub> = 0.178<br>p <sub>3</sub> = 0.112 |
| АЛТ, ЕД/л                        | 16 (10,05; 24.29)          | 15 (10.75; 24.15)             | 16 (7.0; 16.0)                  | p <sub>1</sub> = 0.509<br>p <sub>2</sub> = 0.932<br>p <sub>3</sub> = 0.932 |
| ЛДГ, ЕД/л                        | 292.1 (222.15;<br>398.6)   | 250 (220; 305)                | 190 (168; 223)                  | p <sub>1</sub> < 0.001<br>p <sub>2</sub> = 0.001<br>p <sub>3</sub> = 0.001 |

Продолжение Таблицы 54

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |                         |                        |                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Глюкоза, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 5.9 (4.5-7.2)          | 4.8 (3.9-5.0)           | 5.1 (4.1-6.0)          | p <sub>1</sub> =0.066<br>p <sub>2</sub> = 0.263<br>p <sub>3</sub> =0.053   |
| Коагулограмма                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                        |                         |                        |                                                                            |
| АЧТВ, сек                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 28.3 (26.78;<br>30.45) | 27.55 (26.38;<br>29.28) | 27.3 (25.48;<br>30.75) | p <sub>1</sub> = 0.268<br>p <sub>2</sub> = 0,877<br>p <sub>3</sub> = 0.877 |
| Фибриноген, г/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5.9 (5.5; 7.2)         | 3.89 (3.00; 5.1)        | 3.3 (2.48; 4.75)       | p <sub>1</sub> <0.001<br>p <sub>2</sub> = 0.037<br>p <sub>3</sub> < 0.001  |
| Анализ мочи                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |                         |                        |                                                                            |
| Белок, г/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 3.46 (1.14; 5.0)       | 0                       | 0                      | p <sub>1</sub> <0.001<br>p <sub>3</sub> <0.001                             |
| СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 88.2 (72.3-115.5)      | 115.7 (109.5;<br>137.4) | 120 (110.2;<br>146.4)  | p <sub>1</sub> <0.001<br>p <sub>2</sub> = 0.190<br>p <sub>3</sub> < 0.001  |
| Примечание: данные представлены в виде Ме (Q1; Q3). p <sub>1</sub> - значимость различий между основной и контрольной группами; p <sub>2</sub> - значимость различий между группой сравнения и контрольной группой, p <sub>3</sub> - значимость различий между основной группой и группой сравнения. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, СКФ - скорость клубочковой фильтрации. |                        |                         |                        |                                                                            |

У каждой пятой (у 18%) беременной основной группы имела место тромбоцитопения ( $150 \times 10^9/\text{л}$  и менее), у каждой четвертой (23,8%) выявлялась активация внутрисосудистого свертывания крови. В данной группе обращают на себя внимание также статистически значимые сдвиги в показателях, отражающих функцию гепатобилиарной (снижение общего белка, повышение ЛДГ) и мочевыводящей системы (повышение креатинина, мочевины). Ожидаемым является наличие у беременных с ПЭ протеинурии – в среднем 3.46 (1.14; 5.0) г/л. Также в основной группе беременных отмечено значимое снижение СКФ - в среднем 88.2 (72.3-115.5) мл/мин/1,73м<sup>2</sup> против 115.7 (109.5; 137.4) мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в группе сравнения и 120 (110.2; 146.4) мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в контрольной группе.

Сроки и методы родоразрешения в обследуемых группах представлены в Таблице 55. Срок родоразрешения в основной группе составил в среднем 36.43 (29.07; 38.4) недель, в группе сравнения - 38 (36.4; 38.79) недель, в контрольной группе - 40 (39.18; 40.54) недель. Отмечено, что для беременных с осложненной беременностью, в целом характерна более высокая частота преждевременного родоразрешения (10/42 (23.8%) и 5/20 (25%) при отсутствии таковой в группе

контроля,  $p < 0.001$  и  $p = 0.025$  соответственно). Показанием к досрочному родоразрешению явилась прогрессирующая ПЭ на фоне отсутствия эффекта от проводимой терапии.

Оперативным путем родоразрешены 19/42 (45.2%) пациенток основной группы и 7/20 (35%) женщины группы сравнения. 3/42 (7.1%) женщинам с ПЭ было выполнено экстренное кесарево сечение в связи с нарастанием степени тяжести ПЭ.

Таблица 55 - Сроки и методы родоразрешения пациенток анализируемых групп, абс(%)

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Основная группа<br>(n=42) | Группа<br>сравнения<br>(n=20) | Контрольная<br>группа<br>(n=40) | p                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------|
| Сроки родоразрешения, нед.*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 36.43 (29.07; 38.4)       | 38 (36.4;<br>38.79)           | 40 (39.18;<br>40.54)            | $p_1 < 0.001$<br>$p_2 < 0.001$<br>$p_3 < 0.001$   |
| Роды своевременные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 32 (76.2)                 | 15 (75)                       | 40 (100)                        | $p_1 = 0.014$<br>$p_2 = 0.024$<br>$p_3 = 0.245$   |
| Роды преждевременные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 10 (23.8)                 | 5 (25)                        | 0                               | $p_1 = 0.014$<br>$p_2 = 0.024$<br>$p_3 = 0.245$   |
| <b>Метод родоразрешения</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                           |                               |                                 |                                                   |
| Роды через<br>естественные родовые<br>пути                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 23 (54.8)                 | 13 (65)                       | 40 (100)                        | $p_1 = 0.0002$<br>$p_2 = 0.004$<br>$p_3 = 0.390$  |
| Экстренное кесарево<br>сечение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 3 (7.1)                   | 0                             | 0                               | $p_1 = 0.304$<br>$p_3 = 0.304$                    |
| Плановое кесарево<br>сечение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 16 (38.1)                 | 7 (35)                        | 0                               | $p_1 = 0.0007$<br>$p_2 = 0.0004$<br>$p_3 = 0.216$ |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). * - данные представлены в виде Ме (Q1; Q3). $p_1$ - значимость различий между основной и контрольной группами; $p_2$ - значимость различий между группой сравнения и контрольной группой, $p_3$ - значимость различий между основной группой и группой сравнения. |                           |                               |                                 |                                                   |

Перинатальные исходы представлены в Таблице 56. При проведении межгруппового анализа отличий по гендерным особенностям новорожденных выявлено не было. Между тем отмечены статистически значимые отличия по антропометрическим показателям детей в обследуемых группах. Так, в основной

группе средний вес детей составил 3145 (2485; 3572,5) г против 2355 (2157.5; 2475) г в группе сравнения и 3690 (3440; 3982.5) г в контрольной группе. Средний рост детей в основной группе - 49 (43;52) см, в группе сравнения – 46 (43;48) см и контрольной группе - 51.5 (50; 53) см.

Для детей, рожденных от женщин с осложненной беременностью, была характерна более низкая оценка по шкале Апгар в сравнении с аналогичным показателем в группе контроля. Так, у 20/42 (47.6%) новорожденных основной группы и у 14/20 (70%) новорожденных группы сравнения оценка по Апгар составила  $\leq 6-7$  баллов.

Таблица 56 - Перинатальные исходы у пациенток анализируемых групп

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Основная группа<br>(n=42)                                               | Группа<br>сравнения<br>(n=20)                                | Контрольная<br>группа<br>(n=40)                               | p                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Пол ребенка:<br>мужской<br>женский                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 22 (52.4)<br>20 (47.6)                                                  | 4 (20)<br>16 (80)                                            | 16 (40)<br>24 (60)                                            | $p_1 = 0.289$<br>$p_2 = 0.116$<br>$p_3 = 0.009$ |
| Вес ребенка*:<br><br>1000-1499 г<br>1500-2499 г<br>2500-3999 г<br>4000 г и более                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3145 (2485; 3572,5)<br><br>4 (9.5)<br>20 (47.6)<br>16 (38.1)<br>2 (4.8) | 2355 (2157.5;<br>2475)<br><br>-<br>5 (41.7)<br>7 (58.3)<br>- | 3690 (3440;<br>3982.5)<br><br>-<br>1 (5)<br>17 (85)<br>2 (10) | $p_1 < 0.001$<br>$p_2 < 0.001$<br>$p_3 = 0.023$ |
| Рост ребенка, см*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 49 (43;52)                                                              | 46 (43;48)                                                   | 51.5 (50-53)                                                  | $p_1 = 0.001$<br>$p_2 < 0.001$<br>$p_3 < 0.001$ |
| Оценка по Апгар:<br>8-10 баллов<br>$\leq 6-7$ баллов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 22 (52.4)<br>20 (47.6)                                                  | 6 (30)<br>14 (70)                                            | 40 (100)<br>0                                                 | $p_1 < 0.001$<br>$p_2 < 0.001$<br>$p_3 = 0.061$ |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). * - данные представлены в виде Me (Q1; Q3). $p_1$ - значимость различий между основной и контрольной группами; $p_2$ - значимость различий между группой сравнения и контрольной группой, $p_3$ - значимость различий между основной группой и группой сравнения. |                                                                         |                                                              |                                                               |                                                 |

Закономерно выше была и общая неонатальная заболеваемость в группах пациенток с акушерской патологией. Значимо чаще в основной группе и группе

сравнения родились дети с гипотрофией (8/42 (19%) и 20/20 (100%) соответственно) и недоношенные (10/42 (23.8%) и 5/20 (25%) соответственно).

Лечение в ОРИТН потребовалось 5/42 (11.9%) новорожденным основной группы и 5/20 (25%) новорожденным группы сравнения. На второй этап выхаживания переведено 10/42 (23.8%) новорожденных основной группы и 5/20 (25%) новорожденных группы сравнения (Таблица 57).

Таблица 57 - Неонатальная заболеваемость в анализируемых подгруппах, абс(%)

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Основная группа (n=42) | Группа сравнения (n=20) | Контрольная группа (n=40) | p                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|
| Гипотрофия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 8 (19)                 | 12 (100)                | 0                         | $p_1 = 0.044$<br>$p_2 < 0.001$<br>$p_3 < 0.001$ |
| Маловесный к сроку гестации                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2 (4.8)                | 0                       | 0                         | $p_1 = 0.455$<br>$p_3 = 0.455$                  |
| Церебральная депрессия у новорожденного                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2 (4.8)                | 0                       | 0                         | $p_1 = 0.455$<br>$p_3 = 0.455$                  |
| Врожденная пневмония неуточненная                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1 (2.4)                | 0                       | 0                         | $p_1 = 0.677$<br>$p_3 = 0.677$                  |
| Анемия новорожденных                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3 (7.1)                | 0                       | 2 (5)                     | $p_1 = 0.412$<br>$p_2 = 0.500$<br>$p_3 = 0.304$ |
| Недоношенность                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 10 (23.8)              | 5 (25)                  | 0                         | $p_1 = 0.001$<br>$p_2 = 0.024$<br>$p_3 = 0.245$ |
| РДС                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4 (9.5)                | 0                       | 0                         | $p_1 = 0.201$<br>$p_3 = 0.201$                  |
| Неонатальная желтуха                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2 (4.8)                | 0                       | 0                         | $p_1 = 0.455$<br>$p_3 = 0.455$                  |
| Дыхательная недостаточность у новорожденного                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5 (11.9)               | 0                       | 0                         | $p_1 = 0.131$<br>$p_3 = 0.131$                  |
| Первичный ателектаз у новорожденного                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3 (7.1)                | 1 (5)                   | 0                         | $p_1 = 0.303$<br>$p_2 = 0.500$<br>$p_3 = 0.412$ |
| Лечение в ОРИТН                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 5 (11.9)               | 5 (25)                  | 0                         | $p_1 = 0.131$<br>$p_2 = 0.024$<br>$p_3 = 0.123$ |
| Перевод на второй этап выхаживания                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 10 (23.8)              | 5 (25)                  | 0                         | $p_1 = 0.014$<br>$p_2 = 0.024$<br>$p_3 < 0.001$ |
| Примечание: $p_1$ - значимость различий между основной и контрольной группами; $p_2$ - значимость различий между группой сравнения и контрольной группой, $p_3$ - значимость различий между основной группой и группой сравнения. ОРИТН - отделение реанимации и интенсивной терапии, РДС - респираторный дистресс-синдром. |                        |                         |                           |                                                 |

## 5.2. Сравнительный анализ экспрессии микроРНК в плазме крови пациенток анализируемых групп

Анализ 22 плазменных микроРНК у пациенток анализируемых групп показал разнонаправленные изменения уровней их экспрессии (Таблица 58).

Таблица 58 - Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК в плазме крови пациенток исследуемых групп

| МикроРНК/ хромосома             | FC (ПЭ/<br>контроль) | р      | FC (ЗРП/<br>контроль) | р     | FC (ПЭ/<br>ЗРП) | р     |
|---------------------------------|----------------------|--------|-----------------------|-------|-----------------|-------|
| hsa-miR-20a-5p/<br>chr13q31.3   | 1,62                 | 0,440  | 1,46                  | 0,110 | 1,11            | 0,447 |
| hsa-miR-143-3p/<br>chr5q32      | 1,51                 | 0,272  | 0,96                  | 0,405 | 1,57            | 0,210 |
| hsa-miR-146a-5p/<br>chr5q33.3   | 1,3                  | 0,011  | 0,93                  | 0,335 | 0,30            | 0,023 |
| hsa-miR-181a-5p/<br>chr9q33.3   | 2,34                 | 0,015  | 0,90                  | 0,361 | 0,38            | 0,028 |
| hsa-miR-519a-3p/<br>chr19q13.42 | 0,07                 | 0,004  | 0,48                  | 0,334 | 0,16            | >0,05 |
| hsa-miR-517c-3p/<br>chr19q13.42 | 0,14                 | 0,007  | 0,77                  | 0,442 | 0,18            | 0,028 |
| hsa-miR-574-3p/<br>chr4p14      | 0,32                 | 0,048  | 1,07                  | 0,402 | 0,30            | 0,045 |
| hsa-miR-574-5p/<br>chr4p14      | 0,05                 | 0,003  | 1,08                  | 0,470 | 0,04            | 0,005 |
| hsa-miR-1301/ chr2p23.3         | 0,03                 | <0,001 | 0,3                   | 0,330 | 0,09            | 0,118 |
| hsa-miR-103a-3p/<br>chr5q34     | 1,19                 | 0,007  | 1,04                  | 0,860 | 0,98            | 0,692 |
| hsa-miR-18a-5p/<br>chr13q31.3   | 0,85                 | 0,007  | NA                    | -     | NA              | -     |
| hsa-miR-193a-3p/<br>chr17q11.2  | 1,19                 | 0,705  | NA                    | -     | NA              | -     |
| hsa-miR-3179/<br>chr16q13.11    | 1,14                 | 0,978  | NA                    | -     | 1,00            | 0,809 |
| hsa-miR-361-3p/<br>chrXq21.2    | 0,84                 | 0,797  | 1,05                  | 0,829 | 0,96            | 0,068 |
| hsa-miR-374a-3p/<br>chrXq13.2   | 0,84                 | 0,745  | NA                    | 0,135 | NA              | -     |
| hsa-miR-451a/<br>chr17q11.2     | 0,84                 | 0,533  | 1,00                  | 0,860 | 0,98            | 0,082 |
| hsa-miR-487b-5p/<br>chr14q32.31 | 1,18                 | 0,001  | NA                    | -     | NA              | -     |
| hsa-miR-516a-5p/<br>chr19q13.42 | 0,84                 | 0,067  | 1,04                  | 0,473 | 0,96            | 0,999 |

Продолжение Таблицы 58

|                                                                                                                                           |      |       |      |       |      |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|------|-------|------|-------|
| hsa-miR-518e-3p/<br>chr19q13.42                                                                                                           | 0,85 | 0,153 | 1,04 | 0,860 | 0,97 | 0,741 |
| hsa-miR-523-3p/<br>chr19q13.42                                                                                                            | 0,85 | 0,020 | 1,05 | 0,957 | 0,92 | 0,692 |
| hsa-miR-5582-3p/<br>chr11p11.2                                                                                                            | 0,84 | 0,053 | NA   | -     | NA   | -     |
| Примечание: FC (fold change) - кратность изменения уровней экспрессии микроРНК между группами. NA – отсутствие экспрессии в группе с ЗРП. |      |       |      |       |      |       |

В группе пациенток с ПЭ получена статистически значимая разница в отношении 12 плазменных микроРНК по отношению к контрольной группе - выявлено снижение экспрессии hsa-miR-1301 (FC=0,03,  $p<0,001$ ), hsa-miR-519a-3p (FC=0,07,  $p=0,004$ ), hsa-miR-517c-3p (FC=0,14,  $p=0,007$ ), hsa-miR-574-3p (FC=0,32,  $p=0,048$ ), hsa-miR-574-5p (FC=0,05,  $p=0,003$ ), hsa-miR-210-3p (FC=0,31,  $p=0,031$ ), hsa-miR-18a-5p (FC=0,85,  $p=0,007$ ), hsa-miR-523-3p (FC=0,85,  $p=0,020$ ) и повышение hsa-miR-146a-5p (FC=1,3,  $p=0,011$ ), hsa-miR-181a-5p (FC=2,34,  $p=0,015$ ), hsa-miR-103a-3p (FC=1,19,  $p=0,007$ ), hsa-miR-487b-5p (FC=1,18,  $p=0,001$ ).

Наиболее значимы изменения экспрессии 7 микроРНК - hsa-miR-1301, hsa-miR-519a-3p, hsa-miR-517c-3p, hsa-miR-574-5p, hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-487b-5p, определение патологических уровней которых в плазме крови беременных свидетельствует о развитии ПЭ.

При сравнительной оценке плазменных микроРНК в группе беременных с ЗРП и контрольной группе статистической значимой разницы между уровнями экспрессии анализируемых молекул не выявлено, а экспрессия hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-193a-3p, hsa-miR-3179, hsa-miR-487b-5p и hsa-miR-5582-3p отсутствовала.

При проведении сравнительного анализа уровней микроРНК в группе с ПЭ выявлено статистически значимое снижение экспрессии 5 молекул по сравнению с группой ЗРП: hsa-miR-146a-5p (FC=0,3,  $p=0,023$ ), hsa-miR-181a-5p (FC=0,38,  $p=0,028$ ), hsa-miR-517c-3p (FC=0,18,  $p=0,028$ ), hsa-miR-574-3p (FC=0,3,  $p=0,045$ ), hsa-miR-574-5p (FC=0,04,  $p=0,005$ ).

### 5.3. Корреляционный анализ уровней экспрессии плазменных микроРНК с клиническими данными пациенток с преэклампсией

Для оценки диагностического потенциала плазменных микроРНК был проведен корреляционный анализ дифференциально экспрессированных при ПЭ молекул с наиболее важными клинико-лабораторными показателями. В ходе проведенного анализа связи уровней экспрессии микроРНК с клиническими симптомами была выявлена значимая корреляция только в отношении 6 из 12 дифференциально экспрессируемых микроРНК. Так, в отношении hsa-miR-519a-3p и hsa-miR-517c-3p обнаружена обратная корреляционная взаимосвязь с выраженностью протеинурии ( $r=-0,255$ ,  $p=0,049$  и  $r=-0,256$ ,  $p=0,048$ ). Для hsa-miR-574-3p получены обратные корреляции с показателями САД ( $r=-0,385$ ,  $p=0,002$ ), ДАД ( $r=-0,326$ ,  $p=0,011$ ) и уровнем белка в моче ( $r=-0,300$ ,  $p=0,020$ ). Обратная взаимосвязь установлена между экспрессией hsa-miR-18a-5p и значениями САД ( $r=-0,589$ ,  $p=0,016$ ) и ДАД ( $r=-0,595$ ,  $p=0,015$ ). Кроме того, показаны разнонаправленные корреляционные связи в отношении экспрессии hsa-miR-487b-5p, hsa-miR-523-3p и показателей САД ( $r=0,510$ ,  $p=0,044$  и  $r=-0,503$ ,  $p=0,047$ ) (Таблица 59).

Таблица 59 - Корреляционный анализ связи уровней экспрессии микроРНК с основными клиническими симптомами

| МикроРНК        | САД<br>r (p)      | ДАД<br>r (p)      | Протеинурия<br>r (p) | Отеки<br>r (p)   |
|-----------------|-------------------|-------------------|----------------------|------------------|
| hsa-miR-146a-5p | -0,192<br>(0,141) | -0,161<br>(0,218) | -0,225<br>(0,084)    | 0,213<br>(0,078) |
| hsa-miR-181a-5p | -0,099<br>(0,452) | -0,047<br>(0,723) | -0,195<br>(0,135)    | 0,061<br>(0,078) |
| hsa-miR-210-3p  | -0,211<br>(0,105) | -0,240<br>(0,065) | -0,159<br>(0,226)    | 0,282<br>(0,131) |
| hsa-miR-519a-3p | -0,182<br>(0,165) | -0,169<br>(0,196) | -0,255<br>(0,049)    | 0,116<br>(0,091) |
| hsa-miR-517c-3p | -0,193<br>(0,140) | -0,180<br>(0,170) | -0,256<br>(0,048)    | 0,125<br>(0,028) |

Продолжение Таблицы 59

|                                                                                                                                                                |                   |                   |                   |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| hsa-miR-574-3p                                                                                                                                                 | -0,385<br>(0,002) | -0,326<br>(0,011) | -0,300<br>(0,020) | 0,454<br>(0,071)  |
| hsa-miR-574-5p                                                                                                                                                 | -0,194<br>(0,137) | -0,133<br>(0,313) | -0,104<br>(0,429) | 0,203<br>(0,092)  |
| hsa-miR-1301                                                                                                                                                   | -0,117<br>(0,374) | -0,119<br>(0,363) | -0,217<br>(0,096) | 0,096<br>(0,093)  |
| hsa-miR-103a-3p                                                                                                                                                | 0,359<br>(0,172)  | 0,388<br>(0,138)  | -0,011<br>(0,969) | 0,234<br>(0,786)  |
| hsa-miR-18a-5p                                                                                                                                                 | -0,589<br>(0,016) | -0,595<br>(0,015) | -0,397<br>(0,128) | -0,017<br>(0,687) |
| hsa-miR-487b-5p                                                                                                                                                | 0,510<br>(0,044)  | 0,488<br>(0,055)  | 0,453<br>(0,078)  | 0,143<br>(0,476)  |
| hsa-miR-523-3p                                                                                                                                                 | -0,503<br>(0,047) | -0,475<br>(0,063) | -0,085<br>(0,754) | -0,183<br>(0,897) |
| Примечание: r - коэффициенты корреляции Пирсона, p - уровни значимости. ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление. |                   |                   |                   |                   |

Корреляционный анализ связи уровней экспрессии плазменных микроРНК с результатами лабораторного обследования пациенток с ПЭ показал, что для hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-519a-3p, hsa-miR-517c-3p и hsa-miR-1301 характерна прямая связь с количеством тромбоцитов ( $r=0,263$ ,  $p=0,043$ ;  $r=0,344$ ,  $p=0,007$ ;  $r=0,414$ ,  $p=0,001$ ;  $r=0,419$ ,  $p=0,001$  и  $r=0,347$ ,  $p=0,007$  соответственно). В отношении hsa-miR-574-3p выявлена прямая корреляция с уровнем белка крови ( $r=0,435$ ,  $p=0,001$ ) (Таблица 60).

Таблица 60 - Корреляционный анализ связи уровней экспрессии микроРНК с лабораторными данными

| Микро РНК   | Гемоглобин        | Гематокрит        | Эритроциты        | Тромбоциты        | Общий белок       | Креатинин         | АЛТ               | АСТ               | ЛДГ               | АЧТВ              | Фибриноген        |
|-------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| miR-146a-5p | -0,025<br>(0,850) | -0,027<br>(0,840) | 0,078<br>(0,552)  | 0,263<br>(0,043)  | 0,240<br>(0,075)  | -0,016<br>(0,914) | -0,132<br>(0,424) | -0,190<br>(0,240) | -0,086<br>(0,541) | -0,083<br>(0,545) | -0,206<br>(0,128) |
| miR-181a-5p | -0,095<br>(0,470) | -0,067<br>(0,609) | 0,078<br>(0,552)  | 0,214<br>(0,100)  | 0,097<br>(0,477)  | 0,033<br>(0,822)  | -0,124<br>(0,450) | -0,145<br>(0,373) | -0,047<br>(0,736) | -0,021<br>(0,878) | -0,171<br>(0,207) |
| miR-210-3p  | -0,165<br>(0,209) | -0,163<br>(0,213) | -0,053<br>(0,687) | 0,344<br>(0,007)  | 0,175<br>(0,197)  | -0,011<br>(0,942) | -0,084<br>(0,610) | -0,170<br>(0,294) | -0,129<br>(0,358) | -0,096<br>(0,479) | -0,127<br>(0,350) |
| miR-519a-3p | -0,022<br>(0,869) | 0,019<br>(0,886)  | 0,060<br>(0,650)  | 0,414<br>(0,001)  | 0,195<br>(0,151)  | -0,043<br>(0,767) | -0,160<br>(0,332) | -0,234<br>(0,146) | -0,113<br>(0,419) | -0,118<br>(0,386) | -0,127<br>(0,352) |
| miR-517c-3p | -0,031<br>(0,813) | 0,010<br>(0,941)  | 0,052<br>(0,692)  | 0,419<br>(0,001)  | 0,196<br>(0,147)  | -0,046<br>(0,753) | -0,163<br>(0,320) | -0,238<br>(0,139) | -0,114<br>(0,418) | -0,118<br>(0,385) | -0,119<br>(0,382) |
| miR-574-3p  | 0,062<br>(0,640)  | 0,037<br>(0,776)  | 0,245<br>(0,060)  | 0,218<br>(0,094)  | 0,435<br>(0,001)  | -0,009<br>(0,950) | -0,206<br>(0,208) | -0,240<br>(0,135) | -0,079<br>(0,573) | -0,115<br>(0,398) | -0,066<br>(0,631) |
| miR-574-5p  | -0,131<br>(0,320) | -0,109<br>(0,407) | 0,023<br>(0,859)  | 0,167<br>(0,202)  | 0,013<br>(0,922)  | 0,127<br>(0,378)  | -0,111<br>(0,501) | -0,072<br>(0,661) | 0,052<br>(0,711)  | 0,093<br>(0,497)  | -0,097<br>(0,476) |
| miR-1301    | -0,064<br>(0,627) | -0,070<br>(0,594) | 0,011<br>(0,932)  | 0,347<br>(0,007)  | 0,223<br>(0,098)  | -0,004<br>(0,976) | -0,143<br>(0,384) | -0,185<br>(0,252) | -0,082<br>(0,558) | -0,079<br>(0,565) | -0,200<br>(0,140) |
| miR-103a-3p | -0,252<br>(0,347) | -0,262<br>(0,327) | -0,280<br>(0,293) | 0,076<br>(0,781)  | 0,002<br>(0,994)  | 0,109<br>(0,689)  | -0,084<br>(0,805) | -0,012<br>(0,972) | 0,213<br>(0,506)  | 0,058<br>(0,830)  | -0,071<br>(0,795) |
| miR-18a-5p  | 0,361<br>(0,169)  | 0,352<br>(0,181)  | 0,348<br>(0,186)  | -0,125<br>(0,645) | 0,047<br>(0,863)  | -0,154<br>(0,569) | 0,043<br>(0,899)  | -0,068<br>(0,843) | -0,264<br>(0,408) | -0,292<br>(0,272) | 0,028<br>(0,919)  |
| miR-487b-5p | -0,457<br>(0,075) | -0,366<br>(0,163) | -0,433<br>(0,094) | 0,294<br>(0,270)  | -0,289<br>(0,277) | 0,078<br>(0,774)  | -0,134<br>(0,695) | 0,044<br>(0,898)  | 0,295<br>(0,352)  | 0,177<br>(0,511)  | -0,090<br>(0,742) |
| miR-523-3p  | 0,465<br>(0,069)  | 0,465<br>(0,069)  | 0,298<br>(0,263)  | -0,052<br>(0,849) | 0,008<br>(0,976)  | -0,133<br>(0,623) | -0,143<br>(0,675) | -0,132<br>(0,698) | -0,237<br>(0,459) | -0,173<br>(0,521) | -0,081<br>(0,766) |

Примечание: r - коэффициенты корреляции Пирсона, p - уровни значимости.

В Таблице 61 представлены результаты проведенного корреляционного анализа микроРНК с неблагоприятными перинатальными исходами. Установлена значимая прямая корреляция между уровнем экспрессии hsa-miR-146a-5p и частотой экстренного досрочного родоразрешения ( $r=0,094$ ,  $p=0,048$ ) и развитием неонатальной желтухи ( $r=0,291$ ,  $p=0,004$ ). Уровень hsa-miR-181a-5p коррелировал с частотой формирования первичного ателектаза у новорожденного ( $r=0,193$ ,  $p=0,043$ ). Для hsa-miR-210-3p показана прямая корреляционная связь с частотой выполнения досрочного родоразрешения ( $r=0,212$ ,  $p=0,024$ ), развитием РДС ( $r=0,242$ ,  $p=0,020$ ), церебральной депрессии новорожденного ( $r=0,190$ ,  $p=0,024$ ) и неонатальной желтухи ( $r=0,024$ ,  $p=0,037$ ). Имела место также прямая взаимосвязь между hsa-miR-519a-3p и развитием врожденной пневмонии ( $r=0,137$ ,  $p=0,013$ ) и неонатальной желтухи ( $r=0,252$ ,  $p=0,013$ ). Hsa-miR-517c-3p коррелировала с частотой экстренного родоразрешения, РДС ( $r=0,107$ ,  $p=0,017$ ) и неонатальной желтухой ( $r=0,251$ ,  $p=0,017$ ). Значимые прямые связи выявлены в отношении hsa-miR-574-3p и частоты формирования РДС ( $r=0,020$ ,  $p=0,043$ ), неонатальной желтухи ( $r=0,273$ ,  $p=0,049$ ) и первичного ателектаза у новорожденного ( $r=0,017$ ,  $p=0,040$ ). Отмечена также корреляция между уровнем hsa-miR-1301 и развитием неонатальной желтухи ( $r=0,202$ ,  $p=0,022$ ). Выявлена прямая зависимость между уровнем hsa-miR-487b-5p и частотой развития церебральной депрессии ( $r=0,193$ ,  $p=0,025$ ) и первичного ателектаза у новорожденного ( $r=0,193$ ,  $p=0,025$ ).

Таблица 61 - Корреляционный анализ связи уровней экспрессии микроРНК с необходимостью досрочного родоразрешения и неблагоприятными перинатальными исходами

| МикроРНК        | Досрочное<br>родоразрешение | ЗРП              | РДС              | Пневмо<br>ния    | ЦДН              | Неонатал<br>ьная<br>желтуха | ДН у<br>новорожден<br>ного | Ателектаз        |
|-----------------|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------|
| hsa-miR-146a-5p | 0,094<br>(0,048)            | 0,186<br>(0,186) | 0,126<br>(0,051) | 0,085<br>(0,095) | 0,209<br>(0,146) | 0,291<br>(0,004)            | 0,173<br>(0,051)           | 0,104<br>(0,106) |
| hsa-miR-181a-5p | 0,155<br>(0,085)            | 0,292<br>(0,133) | 0,235<br>(0,089) | 0,165<br>(0,292) | 0,194<br>(0,061) | 0,276<br>(0,410)            | 0,275<br>(0,126)           | 0,193<br>(0,043) |
| hsa-miR-210-3p  | 0,212<br>(0,024)            | 0,185<br>(0,174) | 0,242<br>(0,020) | 0,108<br>(0,084) | 0,190<br>(0,024) | 0,024<br>(0,037)            | 0,188<br>(0,089)           | 0,019<br>(0,088) |
| hsa-miR-519a-3p | 0,032<br>(0,054)            | 0,079<br>(0,138) | 0,032<br>(0,054) | 0,137<br>(0,013) | 0,122<br>(0,152) | 0,252<br>(0,013)            | 0,196<br>(0,099)           | 0,106<br>(0,251) |
| hsa-miR-517c-3p | 0,034<br>(0,030)            | 0,066<br>(0,072) | 0,107<br>(0,017) | 0,13<br>(0,072)  | 0,128<br>(0,090) | 0,251<br>(0,017)            | 0,187<br>(0,078)           | 0,093<br>(0,143) |
| hsa-miR-574-3p  | 0,089<br>(0,082)            | 0,044<br>(0,161) | 0,020<br>(0,043) | 0,069<br>(0,058) | 0,069<br>(0,282) | 0,273<br>(0,049)            | 0,050<br>(0,063)           | 0,017<br>(0,040) |
| hsa-miR-574-5p  | 0,076<br>(0,205)            | 0,226<br>(0,522) | 0,235<br>(0,162) | 0,138<br>(0,166) | 0,105<br>(0,147) | 0,211<br>(0,331)            | 0,198<br>(0,185)           | 0,027<br>(0,208) |
| hsa-miR-1301    | 0,141<br>(0,214)            | 0,243<br>(0,107) | 0,246<br>(0,312) | 0,189<br>(0,217) | 0,234<br>(0,109) | 0,202<br>(0,022)            | 0,281<br>(0,154)           | 0,195<br>(0,107) |
| hsa-miR-103a-3p | 0,306<br>(0,534)            | 0,082<br>(0,376) | 0,281<br>(0,694) | 0,199<br>(0,287) | 0,172<br>(0,362) | 0,446<br>(0,362)            | 0,271<br>(0,095)           | 0,172<br>(0,362) |
| hsa-miR-18a-5p  | 0,085<br>(0,439)            | 0,182<br>(0,382) | 0,101<br>(0,411) | 0,235<br>(0,314) | 0,149<br>(0,837) | 0,149<br>(0,837)            | 0,101<br>(0,411)           | 0,149<br>(0,837) |
| hsa-miR-487b-5p | 0,281<br>(0,353)            | 0,320<br>(0,288) | 0,253<br>(0,404) | 0,324<br>(0,213) | 0,193<br>(0,025) | 0,133<br>(0,706)            | 0,264<br>(0,784)           | 0,193<br>(0,025) |
| hsa-miR-523-3p  | 0,982<br>(0,114)            | 0,192<br>(0,590) | 0,126<br>(0,312) | 0,463<br>(0,546) | 0,084<br>(0,760) | 0,023<br>(0,141)            | 0,186<br>(0,582)           | 0,084<br>(0,760) |

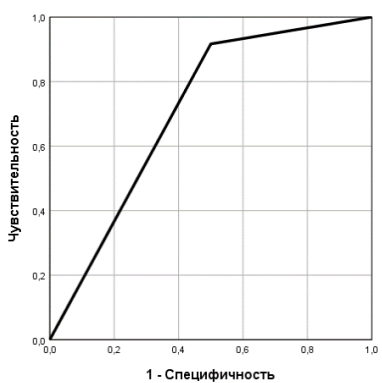
Примечание: r - коэффициенты корреляции Пирсона, p - уровни значимости. ЗРП-задержка роста плода, РДС - респираторный дистресс-синдром, ЦДН - церебральная депрессия у новорожденного, ДН – дыхательная недостаточность.

#### 5.4. Многофакторная модель ранней диагностики преэклампсии на основе анализа уровней экспрессии плазменных микроРНК

На основании результатов определения патогенетически значимых при ПЭ микроРНК в плазме крови беременных, последующего корреляционного анализа дифференциально экспрессируемых микроРНК с клиническими данными была разработана многофакторная модель ранней диагностики. В результате была отобрана модель с наилучшими характеристиками, включающая 5 микроРНК. (Таблица 62).

Аберрантная экспрессия hsa-miR-519a-3p, hsa-miR-517c-3p hsa-miR-574-3p, hsa-miR-487b-5p, hsa-miR-1301 значимо ассоциирована с развитием ПЭ.

Таблица 62 - Многофакторная модель ранней диагностики преэклампсии

| микроРНК                   | Отношение шансов<br>(95% ДИ)* | p*    | ROC-кривая                                                                            |
|----------------------------|-------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| hsa-miR-519a-3p            | 0,85 (0,49-0,98)              | 0,032 |  |
| hsa-miR-517c-3p            | 2,89 (2,72-3,29)              | 0,001 |                                                                                       |
| hsa-miR-574-3p             | 3,90 (1,47-56,7)              | 0,016 |                                                                                       |
| hsa-miR-487b-5p            | 2,08 (1,04-3,12)              | 0,038 |                                                                                       |
| hsa-miR-1301               | 0,91 (0,33-0,99)              | 0,008 |                                                                                       |
| Константа<br>(коэффициент) | $1,05 \cdot 10^{-14}$         |       |                                                                                       |

Примечание: \* - оценено с использованием процедуры бутстрепа на основе 899 выборок.

Оценка прогностической способности модели была выполнена с использованием ROC-анализа (Таблица 63).

Таблица 63 - Оценка прогностической способности многофакторной модели в отношении развития ранней преэклампсии

| p     | R-квадрат<br>Кокса и<br>Снелла | R-квадрат<br>Нэйджел-<br>керка | Площадь<br>под ROC-<br>кривой | Чувствительность | Специфичность |
|-------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------|---------------|
| 0,024 | 0,750                          | 0,237                          | 0,875                         | 0,92             | 0,83          |

Проведенный анализ позволил определить показатель чувствительности, равный 0,92, и показатель специфичности – 0,83. Площадь под кривой (AUC) равная 0,875, демонстрирует высокое качество представленной модели и указывает на ее клинико-диагностическую ценность.

### **5.5. Многофакторная модель развития неблагоприятных перинатальных исходов при преэклампсии на основе анализа экспрессии плазменных микроРНК**

В связи с тем, что уровни экспрессии большинства микроРНК статистически значимо коррелируют между собой ( $p < 0,05$ ), в прогностическую модель были включены не все микроРНК, значимо коррелирующие с неблагоприятными перинатальными исходами и экстренным родоразрешением. В Таблице 64 представлены результаты оценки многофакторной модели логистической регрессии, позволяющая прогнозировать неблагоприятный перинатальный исход. В результате была отобрана модель с наилучшими характеристиками, включающая 6 микроРНК. Модель статистически значима по критерию хи-квадрат ( $p < 0,001$ ), показатели адекватности модели представлены в Таблице 65.

Снижение экспрессии 5 микроРНК повышает шансы развития неблагоприятных перинатальных исходов: hsa-miR-210-3p - в 2,36 раза, hsa-miR-517c-3p – в 2,78 раза, hsa-miR-18a-5p – в 0,8 раза, hsa-miR-523-3p – в 0,37 раза, hsa-miR-574-3p – в 0,36 раза, повышение экспрессии hsa-miR-146a-5p увеличивает риски в 2,29 раз.

Таблица 64 - Многофакторная прогностическая модель неблагоприятных перинатальных исходов при преэклампсии на основе экспрессии микроРНК

| микроРНК       | Отношение шансов (95% ДИ) | p*    |
|----------------|---------------------------|-------|
| hsa-miR-18a-5p | 0,80 (0,70-0,88)          | 0,001 |
| hsa-miR-210-3p | 2,36 (2,18-2,54)          | 0,002 |

Продолжение Таблицы 64

|                                                                                     |                  |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|
| hsa-miR-517c-3p                                                                     | 2,78 (2,21-3,01) | 0,002 |
| hsa-miR-523-3p                                                                      | 0,37 (0,34-0,39) | 0,001 |
| hsa-miR-574-3p                                                                      | 0,36 (0,34-0,39) | 0,002 |
| hsa-miR-146a-5p                                                                     | 2,29 (1,08-2,49) | 0,002 |
| Константа                                                                           | 39,38            |       |
| Примечание: * - оценено с использованием процедуры бутстрепа на основе 882 выборок. |                  |       |

Многофакторную прогностическую модель логистической регрессии для ПЭ с неблагоприятными перинатальными исходами можно представить в виде формулы следующим образом:

$$P(Y = 1) = \frac{\exp(3,67 - 0,23 \cdot X_1 + 0,86 \cdot X_2 + 1,02 \cdot X_3 - 1,01 \cdot X_4 - 1,02 \cdot X_5 + 0,83 \cdot X_6)}{1 + \exp(3,67 - 0,23 \cdot X_1 + 0,86 \cdot X_2 + 1,02 \cdot X_3 - 1,01 \cdot X_4 - 1,02 \cdot X_5 + 0,83 \cdot X_6)} \quad (5)$$

где Y – наличие неблагоприятных перинатальных исходов (Y = 1-есть, Y = 0- нет);

X<sub>1</sub> – уровень экспрессии hsa-miR-18a-5p;

X<sub>2</sub> – уровень экспрессии hsa-miR-210-3p;

X<sub>3</sub> – уровень экспрессии hsa-miR-517c-3p;

X<sub>4</sub> – уровень экспрессии hsa-miR-523-3p;

X<sub>5</sub> – уровень экспрессии hsa-miR-574-3p;

X<sub>6</sub> – уровень экспрессии hsa-miR-146a-5p.

Для полученной многофакторной модели было проведено исследование качества прогноза с использованием регрессионного и ROC-анализа (Рисунок 7).

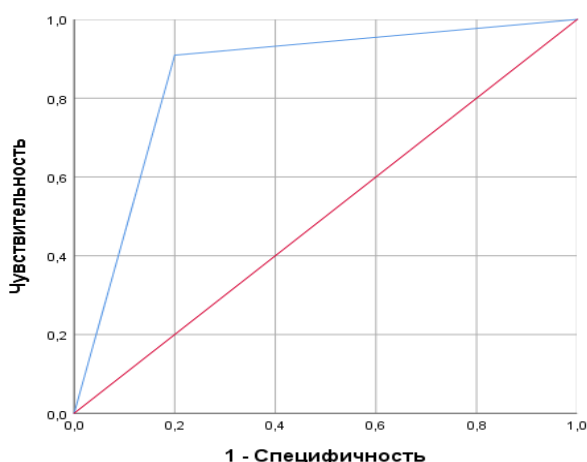


Рисунок 8 - ROC-кривая модели прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов при преэклампсии

Таблица 65 - Оценка адекватности и прогностической способности многофакторной модели в отношении неблагоприятных перинатальных исходов при преэклампсии

| р      | R-квадрат<br>Кокса и<br>Снелла | R-квадрат<br>Нэйджел-<br>керка | Площадь<br>под ROC-<br>кривой | Чувствительность | Специфичность |
|--------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------|---------------|
| <0,001 | 0,538                          | 0,757                          | 0,855                         | 0,909            | 0,800         |

Проведенный анализ позволил определить показатель чувствительности модели, равный 0,909, и показатель специфичности – 0,800. Площадь под кривой (AUC) равная 0,855 демонстрирует довольно высокое качество представленной модели и указывает на ее клинико-диагностическую значимость.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 6.1. Ретроспективный анализ особенностей развития и течения ранней и поздней преэклампсии

Несмотря на большое число исследований, направленных на выяснение точных механизмов развития и прогрессирования ПЭ, до настоящего времени нет однозначных представлений об этиопатогенезе данного осложнения беременности, дискуссируемыми остаются многие вопросы, связанные с установлением причинно-следственных связей аномальной плацентации с материнскими нарушениями. Вместе с тем, частота ПЭ и ее тяжелых форм не снижается, что оказывает неблагоприятное влияние на здоровье не только женщины в последующие годы жизни, но и ее ребенка.

Отсутствие четкого понимания причины развития ПЭ, патофизиологии столь широкой гетерогенности ее клинической картины, обуславливает недостаточную эффективность проводимых диагностических, лечебных и профилактических мероприятий. В связи с чем весьма актуальным остается поиск информативных патогенетически обоснованных биомаркеров прогнозирования, ранней диагностики ПЭ для минимизации риска материнских и перинатальных потерь.

Данное исследование включало в себя ретроспективный сравнительный анализ клинико-анамнестических факторов, особенностей течения беременности и родов, материнских и перинатальных исходов при ранней и поздней ПЭ, сочетающейся с ЗРП и без нее. На втором этапе изучен транскриптомный профиль всех микроРНК плаценты при разных фенотипах ПЭ с выделением дифференциально экспрессирующихся при ПЭ молекул, которые затем определены в плазме крови беременных с целью изучения их диагностической и прогностической значимости и целесообразности их практического применения в качестве неинвазивного метода исследования молекулярного и

функционального статуса плаценты и прогнозирования неблагоприятного течения беременности (так называемая *liquid biopsy* - «жидкая биопсия» плаценты).

Ярко выраженная гетерогенность клинических проявлений ПЭ послужила причиной поиска и выделения различных фенотипов данного осложнения беременности. С учетом срока манифестации клинических симптомов в современной акушерской практике ПЭ классифицируется на раннюю (ассоциированную с признаками плацентарной мальперфузии, высокой частотой ЗРП и более тяжелым течением) и позднюю (возникающую на фоне дисфункции материнской сердечно-сосудистой системы с вторичным повреждением плаценты). Redman CWG с соавт. предположили, что и аномальная плацентация на ранних сроках беременности, и неспособность плаценты на поздних сроках беременности поддерживать адекватное снабжение плода и плаценты приводят к общей точке конвергенции - стрессу синцитиотрофобласта, а далее – к развитию материнского синдрома [7]. Таким образом, плацента так или иначе вовлечена в патологический процесс при любом фенотипе ПЭ, что делает ее зоной интереса при проведении исследований.

Целью нашей работы явилось изучить факторы риска, особенности клинического течения, молекулярные механизмы развития, включая анализ транскриптома микроРНК плаценты, тяжесть и распространенность поражений, материнские и перинатальные исходы при разных клинических подтипах ПЭ.

С учетом поставленных задач в рамках ретроспективного этапа исследования проанализированы истории беременности и родов 100 женщин с ПЭ (35 с ранней ПЭ, 65 – с поздней ПЭ), а также 100 здоровых женщин с физиологическим течением беременности и родов.

Число первобеременных и первородящих было выше среди женщин с ранним дебютом ПЭ, что согласуется со многими другими опубликованными данными, однако существуют и противоположные результаты [192, 193].

Женщины с ПЭ в целом характеризовались более старшим возрастом по сравнению со здоровыми беременными, при этом между группами ранней и поздней ПЭ значимых возрастных отличий не выявлено. Эти данные согласуются

с результатами работы Кан Н.Е. и соавт., которые указывают, что пациентки с ПЭ значимо старше по сравнению с контрольной группой [194]. Авторами также не выявлены межгрупповые значимые различия по возрасту среди пациенток с ранней и поздней ПЭ, в отличие, к примеру, от результатов некоторых зарубежных коллег. Луи Х. и соавт. утверждают, что беременные женщины с ранней ПЭ характеризуются более старшим возрастом по сравнению с группой пациенток с поздним дебютом [193]. Хуе У и соавт. при проведении сравнительного анализа в группах пациенток с ранним фенотипом ПЭ и неосложненным течением беременности, указывают на достоверные возрастные различия между группами (33 (31;35,5) года против 35 (32;38) лет соответственно,  $p < 0,001$ ) [195].

По нашим данным, ИМТ у женщин с ПЭ в целом значимо превышал аналогичный показатель в группе женщин с физиологическим течением беременности ( $p < 0,001$ ) и в среднем составил для пациенток с ранней ПЭ - 31,0 (28,8; 33,9) кг/м<sup>2</sup>, для беременных с поздней - 32,9 (27,2; 34,88) кг/м<sup>2</sup>, в контрольной группе - 28,0 (24,0; 30,5). Данные литературы также свидетельствуют о том, что ИМТ пациенток с поздней ПЭ выше, у женщин с неосложненной беременностью и с ранней манифестацией ПЭ [195-197]. Исследование Покусаевой К.Б. и соавт. показало, что нарушения липидного обмена увеличивают риск развития поздней ПЭ в 4,9 раза (ОР = 4,9; 95 % ДИ: 2,6–9,3;  $p = 0,0001$ ) [198].

Следует отметить, что у большинства пациенток с ПЭ выявлено сочетание сердечно-сосудистой патологии с избыточной массой тела. Известно, что при ожирении происходит активация гена AGT2R, что обуславливает высокий риск развития ПЭ за счёт нарушения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что, естественно, усугубляет течение ХАГ. Кроме того доказано, что ожирение способствует переходу физиологической инсулинорезистентности, характерной для беременности, в патологическую: инсулин в норме блокирует секрецию ангиотензиногена жировыми клетками, а его избыток, вызываемый контринсулярными гормонами у беременных с ожирением, способствует развитию ПЭ. Другой немаловажный фактор, способствующий развитию ПЭ при ожирении, - на фоне инсулинорезистентности снижается активность системы фибринолиза за

счёт повышения содержания в крови ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 [199].

В нашем исследовании среди пациенток с поздним фенотипом ПЭ по сравнению с ранней ПЭ избыточная масса тела и ожирение были зафиксированы значимо чаще (36 (55,4%) и 17 (26,2%) соответственно). Эти результаты согласуются с исследованием Mula R и соавт. [200]. Также недавний систематический обзор и метаанализ, посвященный прогнозированию ПЭ, позволяют считать ИМТ одним из наиболее значимых предикторов развития ПЭ со специфичностью 92% и чувствительностью 21% при ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>; со специфичностью 73% и чувствительностью 47% при ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>, что согласуется с нашими собственными данными [201]. В настоящее время стало очевидно, что не только явное нарушение жирового обмена является важным и общепризнанным модифицируемым фактором риска ПЭ, но и ИМТ на верхней границе нормы, в связи с чем должна проводиться его коррекция на этапе проведения прегравидарной подготовки [202, 203].

У большинства женщин, чья беременность была осложнена ранней ПЭ, четко прослеживался семейный характер кардиоваскулярных и аутоиммунных нарушений, что указывает на существенный вклад наследственного фактора в развитие данного осложнения беременности: у пациенток с ранней ПЭ в семейном анамнезе в 20 раз чаще регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы, в 10 раз чаще – тромбозы различной локализации по отношению к группе женщин с поздним дебютом ПЭ. Liu X. и соавт. также продемонстрировали, чтоотягощенный семейный анамнез в отношении кардиоваскулярных нарушений увеличивает риск развития именно ранней тяжелой ПЭ [204].

В отношении женщин с ранним дебютом ПЭ в литературе превалирует мнение о более частой встречаемости кардиоваскулярной патологии, заболеваний почек и нарушений, затрагивающих иммунные механизмы (системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром) [195, 204].

Наиболее крупный опубликованный в настоящее время систематический обзор и метаанализ, посвященный клиническим факторам риска ПЭ, включал 92

когортных исследования и 25 356 688 беременных. Показано, что наиболее высок риск развития ПЭ у женщин с антифосфолипидным синдромом, ХАГ, ПЭ во время предыдущей беременности, прегестационным диабетом, ожирением и беременностью после вспомогательных репродуктивных технологий [205]

Многочисленные исследования показывают, что частота неблагоприятных исходов беременности имеет прямую корреляцию с уровнем артериального давления у беременных женщин [206-208]. Физиологическое развитие беременности требует значительной адаптации со стороны сердечно-сосудистой системы материнского организма. Повышение уровней стероидных гормонов в организме матери приводит к системной вазодилатации, что позволяет компенсировать увеличивающийся объем плазмы. Повышение частоты сердечных сокращений и ударного объема увеличивают сердечный выброс, что позволяет удерживать сосудистое сопротивление и сохранять уровень АД на достаточном уровне для поддержания материнской и плацентарной перфузии [209]. На фоне поражения сосудов микроциркуляции у женщин с ХАГ (в том числе в матке) процесс плацентации может быть нарушен - поверхностная инвазия цитотрофобласта, отсутствие адекватных гестационных преобразований маточно-плацентарных артерий, плацентарная ишемия, которая в свою очередь является ключевым фактором развития ПЭ [210].

Крупный метаанализ 55 исследований из 25 стран, включающий 795 221 беременных женщин и охватывающих четыре десятилетия, подтверждает, что хроническая гипертензия – важнейший фактор риска ПЭ [211]. Показано, что ХАГ связана с 5-ым увеличением риска ПЭ по сравнению с нормотензивными женщинами. Лечение даже легкой гипертензии антигипертензивными препаратами до или на ранних сроках беременности снижает риск развития ПЭ на 18% (ОШ 0,82, 95% ДИ 0,74–0,92) [212].

В современной литературе также накоплены данные о взаимосвязи микробной колонизации мочевыводящих путей матери и ПЭ. В систематическом обзоре отмечается, что инфекции мочевыводящих путей (включая бессимптомную бактериурию, пиелонефрит, цистит) повышают риск ПЭ (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,45-

1,70) [213]. Экспериментальные исследования подтверждают наличие причинно-следственной связи между мочевой инфекцией и системным воспалением при ПЭ: внутривенное введение эндотоксина беременным крысам приводит к развитию высокой гипертензии, тромбоцитопении, протеинурии и отложению фибриногена в почечных клубочках [214].

Сахарный диабет также является независимым фактором риска ПЭ. В крупном ретроспективном исследовании 647392 беременных женщин с гестационным сахарным диабетом отмечен повышенный риск развития ПЭ (ОШ 1,29; 95% CI 1.19-1,41) [215]. Ранее существовавший до беременности сахарный диабет связан с еще более высоким риском развития ПЭ - ОШ 3,56 (95% CI 2,54-4.99) [216]. Исследовательская группа, изучающая взаимосвязь гипергликемии и неблагоприятных исходов беременности сообщила о значительной положительной связи между степенью тяжести материнской гипергликемии и ПЭ [217]. При этом считается, что наличие диабета сильно коррелирует именно с поздним началом ПЭ (ОШ 1,87, 95% CI 1,6-2.18 и ОШ 2,46, 95% CI 2.32-2.61 соответственно) [218].

Менее информативным в отношении прогноза развития ранней и поздней ПЭ оказался гинекологический анамнез женщин. В целом, беременные вне зависимости от фенотипа ПЭ имели более отягощенный гинекологический анамнез по сравнению с женщинами из группы контроля ( $p < 0,001$ ). В то же время у лиц с ранним дебютом ПЭ по отношению к контрольной группе выявлено более высокое число женщин с аденомиозом ( $p = 0,016$ ). Значимых различий по другим заболеваниям не выявлено.

Анализ репродуктивного анамнеза женщин с ПЭ показал, что перенесенные во время предыдущей беременности такие осложнения как ПЭ, эклампсия, ЗРП, невынашивание беременности, HELLP-синдром (так называемые «Great Obstetrical Syndromes» или «большие акушерские синдромы»), также могут рассматриваться в качестве факторов высокого риска развития ПЭ в данной беременности [58]. Так, у повторнородящих пациенток с ранней ПЭ значимо чаще регистрировалась ПЭ во время предыдущей беременности (23,5% против 2,3% в группе пПЭ), а также ЗРП

и гипотрофия новорожденного (11,4% против 2,3% в группе пПЭ), что согласуется с опубликованными данными отечественных и зарубежных авторов [204, 219, 220].

Таким образом, проведенный анализ анамнестических факторов позволил сделать следующие выводы. Значимыми факторами риска развития ПЭ, независимо от срока манифестации, являются возраст старше 35 лет, ПЭ во время предыдущей беременности, ожирение, ХАГ и сахарный диабет. Отягощенный семейный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, ЗРП и невынашивание беременности в анамнезе, инфекции мочевыводящих путей, высокий риск развития ПЭ по результатам I скрининга, нарушения маточно-плацентарного кровотока во время данной беременности и ЗРП, регистрируемые до клинической манифестации ПЭ, - дополнительные факторы риска развития наиболее тяжелой ранней ПЭ.

Анализ особенностей течения настоящей беременности в группах пациенток с разными фенотипами ПЭ позволил отметить следующее. Течение I триместра беременности у женщин с ранним дебютом ПЭ значимо чаще осложнялось периодическими подъемами АД (11,4% против 3,1% при поздней ПЭ), что свидетельствует о нестабильном течении ХАГ с необходимостью постоянной коррекции антигипертензивной терапии.

На протяжении II и III триместров беременности, как в группе с ранним, так и поздним дебютом ПЭ, зарегистрированы гемодинамические нарушения в сосудах системы мать-плацента-плод, что указывает на важное значение плацентарной дисфункции в патогенезе ПЭ. Отмеченная нами тенденция к увеличению частоты встречаемости и степени тяжести НМППК в группе ранней ПЭ уже со второго триместра беременности свидетельствует о том, что проявления плацентарной недостаточности у женщин данной группы развиваются достаточно рано, еще до появления клинических симптомов ПЭ, и более выражены. Кроме того, течение II и III триместра в данной группе чаще осложнялось предлежанием плаценты, угрозой прерывания беременности, маловодием и ЗРП. На сегодняшний день накоплено достаточное количество работ, подтверждающих наличие тяжелых патоморфологические изменения в плаценте при ранней ПЭ, объясняющих

перечисленные осложнения, тогда как поздний фенотип связан с материнскими факторами (отягощенный соматический анамнез) или повышенной чувствительностью сосудов матери к повреждению («материнская» форма) [6].

Крупный опубликованный метаанализ позволил оценить на большом числе исследований предиктивную способность в определении риска развития ПЭ таких факторов, как пульсационный индекс в маточных артериях в первом триместре (специфичность 93%, чувствительность 26%), PLGF (специфичность 89%, чувствительность 65%) и PP-13 - плацентарный белок 13 (специфичность 88%, чувствительность 37%) [201]. При этом показано, что ни один из маркеров не имел идеальных для клинического применения тестовых характеристик.

Проведенная оценка выраженности основных клинических симптомов у беременных с ранним и поздним дебютом осложнения демонстрирует более тяжелое и неблагоприятное течение ранней ПЭ. Характерными клиническими особенностями ранней ПЭ являются более выраженные нарушения во всех органах и системах, изначально полисистемный характер поражения.

Из 35 беременных с ранней манифестацией ПЭ у 32 (91,4%) была диагностирована тяжелая форма ПЭ. Степень тяжести поздней ПЭ у 62 из 65 женщин (95,3%) была умеренная. Так, в случае ранней ПЭ значимо чаще имела место тяжелая АГ – у 20% при отсутствии таковой в группе пПЭ, выраженная протеинурия – у 45,7% (по сравнению с 7,7% при пПЭ), анасарка - у 34,2% (по сравнению с 4,6% при пПЭ), олигурия - у 31,4 % (по сравнению с 6,2% при пПЭ). Только при раннем дебюте ПЭ зарегистрированы такие осложнения как эклампсия (5,7%), HELLP-синдром (2,9%), острая почечная недостаточность (2,9%), преждевременная отслойка плаценты (2,9%). Полученные нами результаты согласуются с опубликованными данными, где авторами отмечено более неблагоприятное течение беременности, осложненной ранней ПЭ, по сравнению с ее поздним фенотипом [219].

Как при ранней, так и при поздней ПЭ первыми клиническими симптомами чаще всего регистрировались патологическая прибавка веса и отеки - у 51,4% и 64,6% соответственно. АГ в качестве первого симптома при ранней ПЭ

регистрировалась в 1,5 раза чаще, чем при поздней - 42,9% и 27,7% соответственно. Клиническая манифестация ПЭ с протеинурии имела место реже (в 5,7 % при ранней и в 7,7 % при поздней) Данный факт свидетельствует о необходимости усовершенствования подходов к ранней диагностике и прогнозированию развития ПЭ уже с момента появления первых клинических симптомов (отеков, артериальной гипертензии или протеинурии).

Проведенный анализ изменений лабораторных показателей в случае раннего дебюта ПЭ позволил выявить более выраженные нарушения функций органов-мишеней по сравнению с поздней ПЭ, что подтверждено и рядом других исследований [221].

Получены данные о значимом повышении уровня креатинина в моче у пациенток с ранним дебютом ПЭ по сравнению с беременными группы поздней ПЭ (114 (54,5;181,5) мкмоль/л против 97 (50,0;112,2) мкмоль/л соответственно, ( $p=0,021$ )). Опубликованы исследования, в которых также отмечено статистически значимое увеличение уровня креатинина, остаточного азота, мочевины и мочевой кислоты у беременных с ранней ПЭ [219, 221]. Известно, что изменения в почках при ПЭ характеризуются развитием гломерулярно-капиллярного эндотелиоза, что приводит к нарушению почечного кровотока и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При этом снижение СКФ предшествует изменению уровней сывороточного креатинина и может служить более ранним маркером почечной дисфункции. По-видимому, у женщин с ранним дебютом ПЭ эти изменения более выражены.

Также, в случае ранней манифестации ПЭ чаще имела место печеночная дисфункция: регистрировались более высокие значения ЛДГ и ЩФ в группе ранней ПЭ (293 (234;469) ЕД/л против 235 (196;293) ЕД/л при поздней ПЭ,  $p=0,03$  и 200,5 (121,65;273,25) ЕД/л против 164,8 (134,3;225,75 в пПЭ,  $p=0,03$  соответственно).

Таким образом, патофизиологические изменения в органах и системах матери при ранней ПЭ в большинстве наблюдений имеют более выраженный характер. Между тем, появление клинических симптомов после 34 недель не

исключает развитие тяжелой формы ПЭ, что отмечено нами в 4,7%. К похожим выводами пришли также зарубежные коллеги, изучавшие отличительные особенности ранней и поздней ПЭ, которые постулируют, что ни одну форму ПЭ не следует считать «доброкачественной» [222].

Клинические особенности развития и течения ПЭ в группах с ранней и поздней манифестацией симптомов оказывают влияние на сроки и особенности родоразрешения. Тяжесть и прогрессирующий характер ранней ПЭ обуславливает высокую частоту индуцированного досрочного родоразрешения. Так, в нашем исследовании 65,7% пациенток группы рПЭ были родоразрешены путем экстренного кесарева сечения, в то время как аналогичный показатель в группе пПЭ составил – 4,6% ( $p < 0,001$ ). Опубликованные данные свидетельствуют, что оперативное родоразрешение при ранней форме ПЭ проводится в 60-90% случаев [223, 224]. В случае дебюта ПЭ после 34 недель в большинстве случаев родоразрешение произошло своевременно с рождением детей с нормальными антропометрическими показателями, что согласуется с результатами других исследований [225, 226].

Особенности течения беременности, тяжесть и выраженность патофизиологических изменений, определяющие сроки родоразрешения, влияют и на перинатальные исходы. Так, согласно Тека Н. и соавт., коэффициент перинатальной смертности в случае раннего дебюта ПЭ составляет 8%, и достоверно превосходит аналогичный показатель при поздней ПЭ ( $p < 0,001$ ) [227].

В данном исследовании нами не было зарегистрировано перинатальных потерь среди женщин с разными фенотипами ПЭ. При анализе антропометрических показателей новорожденных было выявлено, что средний вес детей в группе пациенток с ранним дебютом ПЭ составил 3100 (2380;3580) г, средний рост 49 (46;52) см, в группе с поздним дебютом ПЭ - 3240 (2860;3590) г и 51 (49;52) см, в группе контроля - 3410 (3090;3647,5) г и 51 (50;52) см соответственно. Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар к 5 минуте была достоверно ниже в группе ранней ПЭ: у 94,3% новорожденных зафиксирована умеренная и тяжелая асфиксия, в то время как аналогичный

показатель в группе поздней ПЭ составил 13,6% ( $p=0,005$ ). Полученные нами результаты согласуются с данными опубликованных исследований, в которых также сообщалось о значительно более низкой массе тела и оценке новорожденных по шкале Апгар у женщин с ранней ПЭ по сравнению с поздним дебютом патологии [221, 228].

Согласно проведенному нами анализу, общая неонатальная заболеваемость ожидаемо выше была у пациенток группы рПЭ по сравнению с пациентками пПЭ (42,9% против 12,3% соответственно,  $p<0,001$ ). Значимые различия в группе рПЭ по сравнению с пПЭ выявлены в отношении частоты регистрации маловесного для гестационного возраста плода (51,4% против 4,6%,  $p=0,036$ ), церебральной депрессии (31,4% против 10,8%,  $p=0,011$ ) и РДС-синдрома (31,4% против 1,5%,  $p<0,001$ ). Кроме того, 40% новорожденным из группы рПЭ потребовалось лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации, 31,4% были переведены на второй этап выхаживания. В рамках несколько исследований также отмечается более высокая заболеваемость новорожденных, рожденных от матерей с ранним дебютом ПЭ [219, 227]. Неблагоприятные неонатальные исходы у беременных с ранним фенотипом ПЭ, могут быть обусловлены тяжестью ПЭ у матери, недоношенностью, плацентарной недостаточностью, высокой частотой рождения «маловесных» для гестационного возраста детей, а также другими патофизиологическими механизмами, требующими дальнейшего изучения [41].

Таким образом, ранний и поздний фенотипы ПЭ имеют несколько отличающиеся траектории риска, выраженность и распространенность патологических нарушений, клинические особенности развития и прогрессирования, разные материнские и перинатальные/неонатальные исходы, в связи с чем могут рассматриваться как два варианта (подтипа) данного осложнения беременности. Для ранней ПЭ характерны более тяжелое, часто быстро прогрессирующее течение, раннее появление признаков плацентарной дисфункции, высокая частота неблагоприятных перинатальных исходов, что связано с длительностью и выраженностью нарушений как в фето-плацентарной системе, так и в организме матери. Поздняя ПЭ по степени тяжести как правило

умеренная, реже сопровождается гемодинамическими нарушениями в сосудах фето-плацентарной системы и ЗРП, имеет благоприятные материнские и перинатальные исходы.

На основании проведенного всестороннего анализа клинико-анамнестических факторов нами разработаны математические модели предикции ранней и поздней ПЭ. Прогностическая модель развития ранней ПЭ, включающая возраст старше 35 лет, ПЭ в предыдущие беременности, ожирение, ХАГ, прегестационный диабет, высокий риск ПЭ по данным I скрининга, невынашивание беременности в анамнезе, хронический пиелонефрит, имеет показатели чувствительности 71,4%, специфичности 75%, AUC 0,795. Модель развития поздней ПЭ, включающая возраст старше 35 лет, ПЭ в предыдущие беременности, ожирение, ХАГ, прегестационный диабет, имеет чувствительность 71,4%, специфичность 62,4%, AUC 0,561.

Разработанные модели на основании оценки только клинико-анамнестических факторов демонстрируют довольно низкую чувствительность и специфичность, недостаточную для использования в рутинной клинической практике. В рамках современной концепции персонифицированной медицины прогнозирование ПЭ должно основываться не только на выявлении клинико-анамнестических факторов, но и на уточнении подтипов ПЭ, а также включать в себя более специфичные биомаркеры.

## **6.2. Молекулярные механизмы развития преэклампсии на основании анализа транскриптома микроРНК плаценты**

Несмотря на обширную исследовательскую базу, посвященную исследованию различных аспектов развития ПЭ, до сих пор отсутствуют четкие представления об этиологии и причинах клинической гетерогенности данного осложнения беременности. Многогранность и сложность этиопатогенеза ПЭ, а

также медико-социальная значимость проблемы, диктуют необходимость продолжения исследований для более детального выяснения причин и механизмов формирования патологии на молекулярном уровне.

Достижения последних десятилетий в области молекулярной биологии во многом определили интерес к изучению эпигенетических механизмов в развитии и прогрессировании беременности. Ключевая роль в регуляции данных процессов принадлежит плацентарным микроРНК, aberrантная экспрессия которых может обуславливать возникновение акушерских осложнений [229-231]. Результаты исследований указывают на перспективность рассмотрения микроРНК в качестве потенциальных диагностических и прогностических биомаркеров ПЭ, которые также дают возможность изучить молекулярные механизмы развития того или иного ее клинического варианта (фенотипа) [232].

МикроРНК контролируют многочисленные клеточные процессы, включая метаболизм, клеточную пролиферацию, апоптоз и дифференцировку практически во всех типах клеток [233], а также участвуют в процессах, связанных с развитием и прогрессированием беременности, включая подготовку эндометрия к имплантации, контроль генов, связанных с воспалительными реакциями и формированием иммунологической толерантности (таких как HLA-G) [234].

Аномальная экспрессия циркулирующих и тканевых микроРНК была неоднократно идентифицирована у беременных женщин с ПЭ, однако клиническая значимость и прогностическая ценность отдельных молекул все еще остается дискуссионной, что требует проведения дополнительных исследований в этой области [235].

В рамках данной работы нами был проведен анализ транскриптома микроРНК в плацентарной ткани с помощью секвенирования нового поколения (NGS - Next Generation Sequencing) в когорте пациенток с ПЭ (n=20) и среди женщин с неосложненным течением беременности (n=20). По результатам проведенного исследования нами отмечена aberrантная экспрессия 16 плацентарных микроРНК в группе пациенток с ПЭ. Проведенный поиск научной литературы и биоинформационный анализ позволили заключить, что указанные

дифференциально экспрессируемые при ПЭ микроРНК контролируют активность генов, обеспечивающих развитие и функционирование плаценты, включая процессы пролиферации, дифференцировки, инвазии, миграции, апоптоза и ангиогенеза в ткани трофобласта.

Особо стоит подчеркнуть факт дисрегуляции 5 микроРНК - hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-487b-5p, hsa-miR-523-3p, hsa-miR-5582-3p, уровень экспрессии которых коррелировал с клинико-анамнестическими характеристиками обследуемых пациенток. Потенциальная роль данных микроРНК в развитии осложнений беременности была подтверждена и в ходе биоинформационного анализа, результаты которого продемонстрировали вовлеченность указанных молекул в каскады сигнальных путей, имеющих принципиальное значение в патогенезе ПЭ.

Исследования показали, что сверхэкспрессия miR-103a-3p способствует пролиферации, миграции и образованию микротрубочек из эндотелиальных клеток, предшествующих ангиогенезу [236]; связана с метастазированием многих видов рака [237, 238]. Описано снижение экспрессии этой микроРНК при воспалительном процессе [239].

Lu Q. с соавт. выявили повышение уровня экспрессии miR-103a-3p у пациентов с гипертонической нефропатией, а также положительную корреляцию между уровнями miR-103a-3p и почечной дисфункцией на фоне высоких уровней ангиотензина-II. Показано, что данная микроРНК подавляет экспрессию SNRK (серин/треонин-протеинкиназы) в гломерулярных эндотелиальных клетках почечных клубочков, которая оказывает противовоспалительное действие, что приводит к потенцированию воспаления и фиброзных изменений в почках [240].

Zhang C и соавт. указывают на протективное значение miR-103a-3p в отношении кардиомиоцитов. Указанная микроРНК способна защищать мышечные клетки сердца от апоптоза и аутофагии в условиях гипоксии/реоксигенации путем подавления экспрессии Atg5 и нарушения взаимодействия Bcl-2-Becclin-1 [241].

По-видимому, выявленная нами сверхэкспрессия miR-103a-3p в ткани плаценты носит явно компенсаторный характер на фоне процессов, свойственных

ПЭ (поверхностная плацентация, нарушение гестационных преобразований маточно-плацентарных артерий, антиангиогенное и провоспалительное состояние на фоне полиорганного характера поражений).

Вовлеченность miR-18a-5p в патогенез ПЭ подтверждается данными базы miRWalk, а также рядом зарубежных исследований. Обращает на себя внимание тенденция к повышению экспрессии данной молекулы в тканях плаценты в первые 8–10 недель беременности, с последующим постепенным ее снижением к доношенному сроку [242, 243].

«Стресс синцитиотрофобласта», который, как полагают, развивается как при ранней, так и при поздней ПЭ, во многом обусловлен процессом апоптоза, индуцированного плацентарным окислительным стрессом. Его молекулярные механизмы до конца не выяснены, однако экспериментальные исследования показали ингибирующий эффект сверхэкспрессии miR-18a-5p на апоптоз клеток трофобласта [244]. Соответственно снижение плацентарной экспрессии данной микроРНК, выявленное нами у пациенток с ПЭ, может индуцировать процесс апоптоза. В работе Jairaipurí DS показано, что различия в экспрессии miR-18a-5p зависят от степени тяжести ПЭ: при тяжелой ПЭ уровень данной микроРНК резко снижен по сравнению с умеренной ПЭ [245]. Xu P с соавт. установили, что данная микроРНК вовлечена в патофизиологию плацентарных нарушений, в том числе ПЭ, нарушая механизмы сигнального пути TGF- $\beta$ , дисфункция которого оказывает влияние на активность клеток трофобласта [246-248].

Дальнейшие исследования в области онкологии выявили индуцирующее влияние miR-18a-5p на пролиферацию, миграцию, инвазию и устойчивость раковых клеток (в частности, при раке эндометрия); ее высокий уровень ассоциирован с плохим прогнозом [249]. В ткани трофобласта, по-видимому, процессы пролиферации, миграции и ангиогенеза должны поддерживаться адекватным уровнем экспрессии данной микроРНК, которые при ПЭ резко снижены.

MiR-18a-5p также тесно связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В экспериментальном исследовании Yin J с соавт. изучено влияние этой микроРНК

на повреждение клеток миокарда, вызванное гомоцистеином [250]. Обнаружено, что miR-18a-5p может индуцировать аутофагию и апоптоз кардиомиоцитов за счет увеличения продукции активных форм кислорода, усугубляя повреждение миокарда.

МикроРНК miR-487b-5p кодируется «материнским» кластером C14MC, ассоциированным с уникальными функциями сохранения физиологического развития плаценты и плода, а также поддержки материнского организма. C14MC высоко экспрессируется клетками трофобласта в первом триместре беременности, но уменьшается в третьем триместре [233]. Недавние исследования показали, что miR-487b-5p связана с процессами ангиогенеза. В работе Feng N с соавт. показано, что miR-487b, непосредственно нацеливаясь на ген THBS1 в эндотелиальных клетках сосудов, может способствовать функциональному восстановлению имеющихся сосудов и образованию новых сосудистых сетей [251]. Кроме того, имеются данные о том, что повышенная экспрессия miR-487b-5p индуцирует пролиферацию клеток, миграцию, инвазию и неоангиогенез [252].

Tong D. с соавт. впервые показали, что miR-487b-5p играет важную регуляторную роль при травмах спинного мозга путем супрессии клеточного воспаления и апоптоза, снижает экспрессию провоспалительных факторов TNF- $\alpha$ , IL-6 [253]. Wu Z. с соавт. также показали ключевую роль miR-487b-5p в развитии иммунных и воспалительных реакций на ранних стадиях болезни Альцгеймера [254].

Обнаруженный нами высокий уровень экспрессии miR-487b-5p в ткани плаценты при ПЭ, по-видимому, направлен на ограничение провоспалительного процесса, активацию компенсаторных изменений плаценты на фоне недостаточности процессов инвазии и миграции вневорсинчатого цитотрофобласта, антиангиогенной направленности патофизиологических процессов при данном осложнении беременности.

MiR-523a-5p – плаценто-специфическая микроРНК, кодируется генами 19 хромосомы (C19MC). C19MC - один из крупнейших кластеров генов микроРНК, уровень экспрессии которых зависит от гестационного срока и этапов развития

ворсинчатого дерева плаценты. Установлено, что C19MC (как и C14MC) находится в пределах импринтированных генов и экспрессируется с отцовской хромосомы и ассоциирован с фундаментальными процессами инвазии трофобласта, ремоделирования спиральных артерий матки и ростом плода [233]. Большинство генов-мишеней микроРНК C19MC участвуют в передаче сигналов клеток и регуляции транскрипции, особенно важных на ранних сроках беременности. Соответственно, в первом триместре микроРНК C19MC высоко экспрессируются, во втором триместре – уровни экспрессии довольно низкие, медленно увеличиваются к третьему триместру и резко снижаются после родов [171, 255].

Исследования показали, что дисрегуляция экспрессии микроРНК C19MC является причиной нарушения дифференцировки клеток, аномальной инвазии трофобласта, патологического ангиогенеза, что может привести к развитию ПЭ. Анализ опубликованных в литературе данных свидетельствует о значимом увеличении экспрессии большинства микроРНК C19MC в плацентарной ткани и повышении их уровней в плазме крови у женщин с ПЭ [255].

Некоторыми авторами обнаружена значимая корреляция между снижением экспрессии многих C19MC плацентарных микроРНК (miR-515-5p, miR-517-5p, miR-518b, miR-518f-5p, miR-519a, miR-519d, miR-520a-5p, miR-520h, miR-524-5p, miR-525 и miR-526a) и развитием ПЭ [256]. Причем, чем более длительно протекала ПЭ, тем более выраженным было снижение уровней микроРНК. Другими авторами выявлено повышение плацентарной экспрессии микроРНК C19MC [171, 257].

Наше исследование позволило выявить еще одну микроРНК со значимо сниженным уровнем экспрессии при ПЭ - miR-523a-5p. Точных данных о мишенях и функциях этой микроРНК пока нет. Значимые ее изменения подтверждают факт дисрегуляции специфичных для плаценты микроРНК при ПЭ, что либо индуцирует патологический процесс, либо отражает работу компенсаторных механизмов поддержания функций плаценты. Снижение уровней микроРНК C19MC в плаценте приводит к положительной регуляции соответствующих генов и синтезу белков,

участвующих в ключевых биологических путях (ангиогенез, апоптоз, реакции на стресс, гемокоагуляция и др.).

Исследования Hromadnikova I с соавт. показали прогностическое значение изменения экспрессии некоторых плацентарных микроРНК C19MC в первом триместре беременности в отношении риска развития ПЭ (но не ЗРП) [188].

Опубликованные данные относительно miR-5582-5p преимущественно связаны с ее супрессорным потенциалом в отношении процессов канцерогенеза. Показана ее роль в ингибировании пролиферации и миграции клеток, в индукции апоптоза, остановке клеточного цикла раковых клеток; постулируется возможность использования miR-5582-5p в качестве новой терапевтической мишени при лечении злокачественных опухолей (в частности, при колоректальной карциноме, раке легких, молочной железы, яичников) [258,259]. Выявлена также регуляторная роль miR-5582-5p в сигнальном пути TGFβ/SMAD. Сверхэкспрессия данной микроРНК подавляет экспрессию TGFβ-R1, TGFβ-R2, SMAD3 и SMAD4 в клеточной линии с последующей остановкой клеточного цикла [260].

Также есть данные о роли miR-5582-5p в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [261]. Как показано авторами, мишени этой микроРНК находятся в системе проводимости сердца, кардиомиоцитах и эндотелии сосудов сердца.

Исследований miR-5582-5p у беременных и, в частности при ПЭ, крайне мало. Выявленное нами снижение экспрессии этой микроРНК в ткани плаценты при ПЭ согласуется с единственной найденной нами публикацией [262], что, по-видимому, также носит компенсаторный характер. Однако необходимы дальнейшие исследования биологической роли этой микроРНК в развитии осложнений беременности.

Биоинформационный анализ сигнальных путей, регулируемых выделенными дифференциально экспрессируемыми при ПЭ плацентарными микроРНК, показал довольно широкий функциональный потенциал указанных молекул.

Так, выявлены значимые изменения в системе метаболизма протеогликанов, которые как известно являются ключевыми макромолекулами, участвующими в

процессах пролиферации, адгезии, ангиогенеза, метастазирования (в частности, при различных типах рака). Изменения регуляции клеточного цикла и сигнального пути белка-супрессора p53 могут нарушать реакцию клеток на повреждение ДНК, при которой активируются сигнальные пути, способствующие восстановлению ДНК, либо запускающие процессы апоптоза.

Сигнальный путь Hippo эволюционно контролирует размеры органов и тканей, его вовлеченность в патофизиологию плацентарных нарушений может приводить к апоптозу клеток, ограничению роста и развития плаценты. При этом процессы, опосредованные путем Hippo, взаимосвязаны с другими ключевыми сигнальными каскадами, к примеру опосредованными TGF- $\beta$  и факторами роста Wnt, также вовлеченные в патофизиологию ПЭ.

Обнаружены изменения сигнальных путей канцерогенеза различного происхождения, фокальной адгезии и апоптоза, которые также участвуют в регуляции важнейших клеточных функций, таких как транскрипция, трансляция, пролиферация, рост и выживание клеток, апоптоз, клеточная адгезия, связь с внеклеточным матриксом и др.

Значимым в развитии ПЭ является и сигнальный путь FoxO. Семейство транскрипционных факторов forkhead box O (FoxO) регулирует такие клеточные процессы, как апоптоз, контроль клеточного цикла, метаболизм глюкозы, устойчивость к окислительному стрессу, что несомненно играет важную роль в функционировании плаценты.

Дифференциально измененные при ПЭ микроРНК вовлечены также в регуляцию большого числа метаболических процессов, представленных в таблице 8 (обмен белков, жиров, углеводов, гормонов).

Выявлены значимые изменения регуляции процессинга белка в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР). ЭПР обеспечивает синтез и посттрансляционные модификации белков, а также «фолдинг» (от англ. to fold – сворачивать) – конформация белков в правильную трехмерную структуру. Накопление неправильно свернутых белков – ключевой фактор развития «стресса» ЭПР, что приводит к нарушению функционирования клетки, ее гибели, и

ассоциируется в настоящее время с репродуктивными потерями и осложненным течением беременности [263, 264].

Убиквитин-опосредованный протеолиз также играет важную роль во многих клеточных процессах, среди которых регуляция клеточного цикла и деления, модуляция иммунных и воспалительных реакций, а также развитие и дифференцировка клеток. Опубликованные данные подчеркивают роль этой системы в процессах имплантации и физиологического развития плода [265].

Заслуживают внимание, на наш взгляд, изменения сигнального пути нейротрофинов – белков семейства трофических факторов, которые играют ключевую роль в развитии и функционировании нейронов, участвуют в развитии мозга плода, определяя основы высшей нервной деятельности ребенка, включая процессы обучения и памяти, а также обладают нейропротекторным действием [266]. Есть данные о влиянии нейротрофинов на репродуктивную и иммунную системы, процессы плацентации и роста плода; измененные уровни этих белков определяются при плацентарных синдромах, таких как ПЭ, ЗРП и преждевременные роды [267].

Таким образом, транскриптомный профиль микроРНК плаценты при ПЭ по сравнению с физиологической беременностью характеризуется значимыми изменениями, что проявляется дисрегуляцией микроРНК, ассоциированных с морфогенезом и функционированием плаценты, ростом и развитием плода, а также свидетельствующих о патологической направленности многих клеточных процессов (инвазия, пролиферация, дифференцировка клеток, апоптоз, ангиогенез активация реакций ответа на гипоксию, воспаление, иммунный ответ, метаболизм белков, жиров, углеводов, гормонов).

Значимая дифференциальная экспрессия при ПЭ 5 плацентарных микроРНК (hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-487b-5p, hsa-miR-523-3p, hsa-miR-5582-3p), их корреляция с клиническими факторами, а также функциональный потенциал, свидетельствуют о возможности рассмотрения этих молекул в качестве биомаркеров ПЭ (чувствительность модели 91,7%, специфичность 99%, площадь под кривой (AUC) 0,9.

Для современного практического акушерства по-прежнему остается актуальным поиск высоко чувствительных и специфичных диагностических и прогностических маркеров в отношении «плацентарных синдромов», в основе которых лежит недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта и неполноценное ремоделирование маточно-плацентарных артерий, что у одних пациенток приводит к развитию ПЭ, у других – ЗРП, у третьих – к их сочетанию. В контексте ПЭ идентификация таких маркеров осложняется широкой клинической гетерогенностью и различиями молекулярных механизмов ее этиопатогенеза [268].

В данном исследовании нами проведен однофакторный анализ дифференциальной экспрессии плацентарных микроРНК при ранней и поздней ПЭ. С помощью инструментария логистической регрессии была выявлена дифференциальная экспрессия 34 микроРНК между указанными подгруппами. Так, ранняя ПЭ отличалась от поздней повышением экспрессии 32 микроРНК (let-7i-5p, miR-10b-3p, miR-1301, miR-127-5p, miR-132-3p, miR-214-5p, miR-218-5p, miR-27b-5p, miR-30d-3p, miR-30e-3p, miR-33a-3p, miR-340-5p, miR-361-5p, miR-369-3p, miR-376b-3p, miR-451a, miR-4465, miR-450a-5p, miR-4639-3p, miR-4766-3p, miR-488-3p, miR-494-3p, miR-515-3p, miR-519a-3p, miR-519b-3p, miR-519e-5p, miR-526a-3p, miR-548w, miR-766-3p, miR-98-3p, miR-99a-5p) и снижением экспрессии miR-5001-3p и miR-520e-5p.

Проведенный корреляционный анализ между указанными дифференциально экспрессируемыми при ранней и поздней ПЭ плацентарными микроРНК и клинико-лабораторными показателями позволил выделить 8 молекул (hsa-let-7i-5p, hsa-miR-1301, hsa-miR-451a и hsa-miR-519a-3p, miR-20a-5p, miR-146a-5p, miR-181a-5p и miR-574-3p), демонстрирующих наиболее значимую связь с особенностями развития и прогрессирования ПЭ. На основании нашего предположения о возможности рассмотрения данных микроРНК в качестве биомаркеров развития той или иной формы ПЭ была построена многофакторная модель развития ранней и поздней ПЭ с использованием логистической регрессии и применением процедуры бутстреп-оценивания.

Оценка прогностической способности построенных математических моделей позволила сделать несколько клинически важных заключений. Показано, что аббератная экспрессия 4 микроРНК - hsa-let-7i-5p, hsa-miR-1301, hsa-miR-451a и hsa-miR-519a-3p - с высокой точностью позволяет свидетельствовать о развитии ранней ПЭ, в то время как дисрегуляция 4 других - miR-20a-5p, miR-146a-5p, miR-181a-5p и miR-574-3p - значимо ассоциирована с развитием позднего фенотипа ПЭ.

Исследование, проведенное Winger et al., показало, что семейство let-7 может рассматриваться в качестве прогностических маркеров на ранних сроках беременности путем определения уровня циркулирующих miRNA [269]. Хорошо известно, что семейство let-7 играет ключевую роль в развитии плаценты и плода [270, 271], а его уровни контролируются РНК-связывающим белком Lin28, который является естественным ингибитором процессинга let-7 [272]. В свою очередь, Lin28 напрямую активируется через Wnt/ $\beta$ -катениновый сигнальный путь, отвечающий за развитие трофэктодермы через специфический фактор транскрипции Cdx2 [273]. Экспериментально показано, что нокдаун трофэктодерм-специфического гена LIN28A/B увеличивал уровни экспрессии микроРНК семейства let-7 в бластоцистах и приводил к снижению активности целевых генов, ответственных за пролиферацию трофобласта, инвазию, миграцию, иммунную толерантность, ангиогенез и целостность сосудов, включая гены коллагена COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1 и COL5A2. Показано, что указанные гены участвуют в позитивной регуляции сигнального каскада регулируемой внеклеточным сигналом протеинкиназы (ERK1/2), канонического Wnt- и TGF- $\beta$ -сигналинга, а также генов сигнальных путей PPAR-, PI3K-AKT- и Hippo [274]. В работе Zhang L. et al. было отмечено, что уровни микроРНК let-7 оказывают влияние на процессы миграции и инвазии вневорсинчатых клеток трофобласта посредством регуляции экспрессии их общего гена-мишени MDM4 [275].

Аббератная экспрессия микроРНК семейства let-7 была обнаружена при различных осложнениях беременности, в частности при ПЭ [276,277]. В настоящем исследовании мы зафиксировали статистически значимое повышение уровней экспрессии let-7i-5p в плацентарной ткани пациенток с ранней ПЭ. Эти данные

несколько противоречат результатам исследования Timofeeva A.V. et al., где авторы указывают на значимое снижение уровней экспрессии let-7f-5p, let-7c-5p, let-7b-3p, let-7i-5p, let-7a-3p, let-7d-3p и let-7b-5p, а также повышение уровней экспрессии let-7e-5p и let-7e-3p в плаценте женщин с ранней ПЭ во время родов [278]. Xu Y.Y. et al. сообщили, что у 20 беременных женщин с тяжелой ПЭ в тканях плаценты была обнаружена более низкая экспрессия let-7i по сравнению с 20 здоровыми беременными женщинами [279]. В 2019 году Wang D. et al. впервые в мире исследовали экспрессию let-7a, let-7b, let-7g и let-7i в периферических лейкоцитах у пациенток с тяжелой ПЭ и у здоровых беременных. Авторами показано отсутствие достоверных различий уровня экспрессии микроРНК let-7b и let-7i между двумя группами беременных, однако подчеркнута тенденция к повышению уровня let-7i в сыворотке крови беременных с ПЭ по отношению к группе женщин с физиологически протекающей беременностью [276], что в целом согласуется с нашими данными, указывающими на значимое увеличение экспрессии let-7i-5p в группе женщин с ранней ПЭ.

Молекула hsa-miR-1301 идентифицирована недавно. Превалирующее число работ в отношении miR-1301 относятся к области онкологии. Установлено, что miR-1301 ингибирует 23 целевых гена, образует сеть с 2 кольцевыми РНК и 8 длинными некодирующими РНК, а также принимает участие в регуляции 6 сигнальных путей, контролируя процессы пролиферации опухолевых клеток, инвазии, метастазирования, апоптоза, неоангиогенеза и т.д. Аномальная экспрессия miR-1301 часто связана с плохим прогнозом у онкологических больных [280]. В отношении вовлеченности miR-1301 в развитие и прогрессирование беременности в литературе имеются лишь ограниченные исследования. Отмечено, что снижение уровня miR-1301 при ПЭ связано с повышением продукции IL-6, что приводит к повышению уровня аутоантител к рецепторам ангиотензина II 1-го типа [281, 282]. Как показали некоторые исследования, уровни miR-1301 при ПЭ отрицательно коррелируют с уровнем лептина, а также величиной систолического и диастолического АД матери [282]. В рамках проведенного нами анализа

транскриптома плаценты были получены результаты, указывающие на гиперэкспрессию miR-1301 при раннем дебюте ПЭ.

Вклад патологической экспрессии miR-451a в развитие осложнений беременности подтверждается результатами работ ряда отечественных и зарубежных коллег. Российскими учеными установлен факт дисрегуляции 27 плацентарных микроРНК у беременных с гестационным сахарным диабетом (ГСД). При этом только абберантная экспрессия his-miR-451a в группе пациенток с ГСД носил статистически значимый характер по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью [283]. Установлен факт повышения уровня miR-451a в ткани плаценты у пациенток с ПЭ и ГСД, который ассоциирован со снижением активности сигнального пути PI3K/AKT/mTOR [284] и VEGF-опосредованного ангиогенеза на фоне развития окислительного стресса и гипергликемии [285]. В свою очередь, уменьшение экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) ассоциировано с нарушением маточно-плацентарной гемодинамики и сопровождается формированием эндотелиальной дисфункции. Группа ученых под руководством Ishibashi O. в своей работе демонстрируют изменение уровней miR-451a под влиянием гипоксии, что также указывает на вовлеченность указанной молекулы в регуляцию окислительного метаболизма трофобласта [286]. Успешность имплантации и дальнейшее развитие материнско-фетального интерфейса зависят от правильности процессов дифференцировки цитотрофобласта в первом триместре беременности через эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) [287].

В нашем исследовании при ранней ПЭ в ткани плаценты выявлено значимое повышение экспрессии miR-451a, которая участвует в реализации ЭМП. Xu Y. C соавт. продемонстрировали, что miR-451a ингибирует металлопротеазу ADAM10, регулирующую ангиогенез, миграцию клеток и пролиферацию, снижает риск патологического формирования ЭМП [288]. В работе Timofeeva A.V. et al. комплексная оценка плазменных уровней let-7d-3p, miR-451a и miR-1307-3p, биохимических маркеров b-hCG и PAPP-A и данных доплерометрии (UAPI), позволило разработать универсальную модель прогнозирования начала ранней и

поздней ПЭ [278]. В рамках текущей работы, обнаруженное нами повышение экспрессии miR-451a свидетельствует о высоком риске развития ранней ПЭ и может рассматриваться в качестве одного из биомаркеров ее развития.

Особого внимания заслуживает выявленная нами при ранней ПЭ дифференциальная экспрессия miR-519a-3p, специфичная для трофобласта и кодируемая «отцовским» кластером C19MC. Wang D. et al., отмечают, что уровень экспрессии miR-519a, также как и miR-517b, связан с весом ворсин. Так, уровень miR-517b повышается в «легких» ворсинах плаценты, тогда как экспрессия усиливается miR-519a в «тяжелых». Эти данные предполагают противоположную роль данных микроРНК в регуляции пролиферации трофобласта [289] и развитии плаценты. Также в ранее представленных публикациях описано, что микроРНК кластера C19MC, в том числе miR-519a-3p, могут экспрессироваться и в мезенхимальных стромальных клетках плаценты [290], подтверждая факт, что локализация и функция этих молекул в плацентарной ткани не ограничиваются трофобластом. Группой зарубежных коллег ученых с помощью метода TaqMan-ПЦР установлено снижение miR-519a-3p в ткани плаценты у пациенток с ПЭ [256]. В своей работе Тимофеева А.В. и соав. выявили значимое снижение уровня экспрессии hsa-miR-519a-3p в плаценте и повышение уровня экспрессии данной микроРНК в плазме крови беременных с ранней ПЭ [291]. В нашем случае, у беременных с ранним дебютом ПЭ, мы обнаружили значимое повышение концентрации miR-519a-3p по сравнению с группой поздней ПЭ, что в совокупности с результатами предыдущих исследований может объясняться различными функциями данной микроРНК на разных стадиях беременности.

Нами выделено также 4 наиболее патогенетически значимых плацентарных микроРНК, ассоциированных с развитием поздней ПЭ. Так, согласно литературным данным miR-20a-5p, обладающая антиангиогенной активностью, опосредует развитие кардиоваскулярных нарушений, включая острый коронарный синдром [292]. При беременности повышенные уровни miR-20a оказывают ингибирующее действие на пролиферативную и инвазивную активность трофобласта путем репрессии транскрипционного фактора FOXA1, вовлеченного в

процессы в гисто-и органогенеза [293]. Lu Y et al. указывают на иммуномодулирующий потенциал miR-20a, что обусловлено способностью данной молекулы угнетать синтез провоспалительных медиаторов, включая TNF- $\alpha$ , IL-1 и INF $\gamma$  [294]. Установлено, что miR-20a-5p нацелена на белок семейства эфринов - Ephrin-B2 и рецептор эрфин типа B 4 - EPHB4. Взаимодействие рецептора Eph и лигандов Ephrin опосредует адгезию и миграцию сосудистых клеток [295]. Кроме того, miR-20a нацелена на другие гены, которые важны для плацентарного ангиогенеза, включая индуцируемый гипоксией фактор 1-альфа (HIF1A), VEGFA, матриксную металлопротеиназу 2 (MMP2), ингибитор металлопептидазы 2 (TIMP2), IL-8 и рецептор TGF- $\beta$  [296, 297]; miR-20a регулирует несколько этапов ангиогенеза, включая экспрессию ангиогенных факторов, а также ингибирует распад матрикса, пролиферацию эндотелиоцитов, миграцию и образование эндотелиальных трубок. Выявленное в нашей работе повышение плацентарной miR-20a-5p у женщин с поздней ПЭ, вероятно, связано с провоспалительным и антиангиогенным состоянием, характерным для патофизиологии данного осложнения беременности.

Еще одна плацентарная микроРНК со значимым повышением уровня экспрессии у беременных с поздней ПЭ - miR-146-5p. В отношении miR-146-5p представляются важными результаты исследования Peng P. et al., указывающие на способность miR-146-5p ингибировать пролиферацию, миграцию, инвазию клеток трофобласта и нарушать процесс ЭМП посредством нацеливания на Wnt2/ $\beta$ -катенин-сигнальный путь [298]. Также, стоит подчеркнуть данные, демонстрирующие взаимосвязь абберантной экспрессии miR-146-5p с развитием метаболических нарушений и формированием сосудистого воспаления, что в полной мере соответствует представлениям о патогенезе поздней ПЭ [299]. В исследовании Hromadnikova I. et al., показаны значимые изменения экспрессии плазменной miR-146-5p у пациенток с ПЭ в сочетании с ЗРП, особенно выраженные у беременных с быстрым прогрессированием ПЭ и необходимостью досрочного родоразрешения в сроке до 34 недель) [292].

Сходные данные получены нами и в отношении miR-181a-5p. В литературе имеются публикации, свидетельствующие о вовлеченности miR-181a в развитие кардиопатологии и метаболических дисфункций [300,301]. В ранее проведенных исследованиях продемонстрированы данные, указывающие на ингибирующий потенциал miR-181a-5p в отношении процессов инвазии и миграции трофобласта. Одни научные коллективы объясняли данный эффект способностью miR-181a-5p блокировать ген IGF2BP2, кодирующий связывающий мРНК инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF-2) [23]. Другие авторы связывают факт угнетения миграции трофобласта возможностью регулирования miR-181a-5p активности металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9 [302].

Hu Y. et al., обнаружили, что экспрессия miR-181a был значительно выше в плацентарной ткани женщин с ПЭ по сравнению с таковой у здоровых беременных [303]. Было установлено, что целевые гены указанной микроРНК связаны с ангиогенными факторами, такими как VEGF-A и PlGF, концентрация которых резко снижена в случае развития ПЭ [304]. При этом оба фактора необходимы для поддержания тонуса и целостности маточно-плацентарных сосудов. Показательно, что повышение уровня miR-181a при ПЭ усиливают экспрессию мРНК IL-6 и индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO) путем активации сигнальных путей p38 и c-Jun N-концевых киназ (JNK). В свою очередь, повышенные уровни IL-6 могут стимулировать продукцию AT1-AA, которая активирует рецептор ангиотензина 1 (AT1) и индуцирует продукцию эндотелина 1 (ET-1), sFlt1, sEng и альдостерона [305]. В совокупности представленные материалы с учетом наших собственных данных свидетельствуют в пользу значимой роли miR-181a в развитии сосудистых и метаболических нарушений, провоспалительного состояния, а также супрессии процессов инвазии и клеточной пролиферации трофобласта, гестационной перестройки маточно-плацентарных артерий.

МикроРНК miR-574 является одной из наиболее часто идентифицируемых микроРНК при различных соматических заболеваниях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией (в частности, при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности) [306,307]. Что касается роли miR-

574 в развитии осложнений беременности, то в мировой литературе нами были обнаружены лишь единичные работы. Так, Lip S.V. с соавт. рассматривают miR-574 в качестве ключевого модулятора эндотелиальной дисфункции при ПЭ [174]. В своем эксперименте ученая группа продемонстрировала, что miR-574, обладая антиангиогенной активностью, способна подавлять миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов и снижать их репаративную способность. В нашей работе продемонстрировано повышение уровня плацентарной miR-574-3p в группе пациенток с поздней ПЭ, а также обнаружен ряд корреляций с клинико-лабораторными показателями этих пациенток, что позволило нам рассматривать эту микроРНК в качестве суррогатного биомаркера позднего фенотипа данного осложнения беременности.

Таким образом, микроРНКом плаценты при ранней и поздней ПЭ значительно отличается, что свидетельствует о разных молекулярных механизмах их развития: при ранней ПЭ доминируют плацентарные нарушения с изменением экспрессии микроРНК, регулирующих рост и развитие плода, морфогенез и функционирование плаценты, иммунную толерантность; при поздней ПЭ преобладает дисбаланс микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми, эндокринными заболеваниями и метаболическими нарушениями с вторичным повреждением плаценты.

Наблюдаемые различия некоторых результатов нашего исследования и данных мировой литературы могут объясняться многими факторами: различными источниками материалов, особенностями сбора и подготовки биообразцов, используемыми методами. Между тем полученные нами результаты указывают на определенную разнонаправленность механизмов развития разных клинических вариантов ПЭ. Так, при сравнении ранней и поздней ПЭ в третьем триместре беременности выявлена разная направленность изменений экспрессии микроРНК в плаценте, что отражает различия в патогенезе этих двух форм ПЭ.

### **6.3. Диагностический и прогностический потенциал патогенетически значимых при преэклампсии микроРНК, определяемых в плазме крови беременных**

Достижения современной науки в течение последнего десятилетия позволили получить более полное представление о ключевой роли эпигенетических изменений в регуляции развития и прогрессирования беременности [308]. Прогресс, достигнутый в идентификации и количественном определении микроРНК в биологических жидкостях и тканях, способствовал расширению представлений о механизмах действия молекул в норме и при патологии. В мировой литературе накоплен достаточный пул данных о значительных и крайне вариабельных изменениях плацентарного транскриптома при развитии гестационных осложнений, включая ПЭ [308]. Результаты нашей работы также продемонстрировали наличие дисрегуляции целого ряда плацентарных микроРНК у пациенток с ПЭ по сравнению с неосложненным течением беременности. Несмотря на то, что анализ транскриптома ткани плаценты предоставляет колоссальное количество информации о молекулярных механизмах развития того или иного осложнения беременности, его проведение возможно либо после родоразрешения, либо после проведения инвазивных диагностических мероприятий, что ограничивает его использование в широкой акушерской практике. В связи с чем особое значение имеет разработка неинвазивных методов оценки морфофункционального состояния плаценты.

В последние годы появилась методика так называемой «жидкой биопсии» (liquid biopsy) плаценты, при которой в материнском кровотоке анализируют продукты аномальной экспрессии генов трофобласта для поиска потенциальных неинвазивных маркеров аномальной функции плаценты и разработки терапевтических инструментов [309].

На последнем этапе исследования нами изучена возможность использования циркулирующих в плазме патогенетически значимых микроРНК в качестве

потенциальных диагностических и прогностических маркеров развития и прогрессирования ПЭ. В некоторых опубликованных исследованиях продемонстрирована связь между плацентарным профилем экспрессии микроРНК и уровнем данных молекул в материнском и плодовом кровотоке, что может определять развитие различных нарушений у обоих [310]. Кроме того, сравнительное изучение профиля экспрессии микроРНК в плазме крови женщин с ПЭ, с ЗРП без ПЭ и при физиологическом течении беременности позволило уточнить роль выявленных нами патогенетически значимых плацентарных микроРНК в развитии данных плацентарных нарушений, расширить представления об их молекулярных механизмах.

Анализ 22 плазменных микроРНК у пациенток анализируемых групп показал разнонаправленные изменения уровней их экспрессии. Предыдущие исследования отечественных и зарубежных коллег позволили установить факт вовлеченности данных микроРНК в регуляцию таких ключевых событий беременности как инвазия, миграция и пролиферации трофобласта (miR-18a-5p, miR-146a-5p, miR-181a-5p, miR-210-3p, miR-519a-3p, miR-517c-3p, miR-574, miR-1301, miR-487b-5p, miR-523-3p), ангиогенез (miR-103a-3p, miR-487b-5p, miR-181a-5p, miR-517a-3p, miR-517c-3p, miR-574, miR-1301, miR-523-3p), поддержание сосудистого тонуса и «здоровья эндотелия» (miR-574-3p, miR-574-5p), окислительно-восстановительный баланс (miR-181a-5p, miR-210-3p, miR-519a-3p, miR-517c-3p), иммунная толерантность (miR-519a-3p, miR-517c-3p), эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) (miR-146a-5p) посредством посттранскрипционного воздействия на экспрессию их целевых генов [23, 174, 188, 311].

Так, в группе пациенток с ПЭ по сравнению с контрольной группой получена статистически значимая разница в отношении 12 плазменных микроРНК с наиболее выраженными изменениями экспрессии 7 молекул (miR-1301, miR-519a-3p, miR-517c-3p, miR-574-5p, miR-18a-5p, miR-103a-3p, miR-487b-5p), определение патологических уровней которых в плазме крови беременных свидетельствует о развитии ПЭ. Данный факт может быть особенно актуальным для ранней

диагностики ПЭ, когда регистрируется только какой-либо один из ее симптомов и сложно дифференцировать начинающуюся ПЭ от других осложнений.

В ходе дальнейшего корреляционного анализа взаимосвязи между выделенными микроРНК с клиническими симптомами ПЭ (отеки, гипертензия, протеинурия) была выявлена значимая корреляция в отношении 6 из 12 молекул (miR-519a-3p, miR-517c-3p, miR-574-3p, miR-18a-5p, miR-487b-5p и miR-523-3p); 6 микроРНК коррелировали с лабораторными данными (miR-146a-5p, miR-210-3p, miR-519a-3p, miR-517c-3p, miR-574-3p, miR-1301).

В последующем нами была создана многофакторная модель, позволяющая проводить своевременную диагностику начавшейся ПЭ с момента появления ее первых клинических симптомов на основе анализа уровней экспрессии плазменных микроРНК. Аберрантная экспрессии hsa-miR-519a-3p, hsa-miR-517c-3p, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-487b-5p, hsa-miR-1301 значимо ассоциирована с развивающейся ПЭ. Проведенный анализ прогностической способности позволил определить показатель чувствительности 92%, и показатель специфичности 83%, что подчёркивает высокую клинико-диагностическую ценность разработанной модели.

Полученные нами противоречивые данные о наиболее значимых в отношении развития ПЭ микроРНК, выявленных при анализе транскриптомного профиля ткани плаценты, и при оценке уровней экспрессии микроРНК в плазме крови, отмечены и в литературных источниках. Сообщается более чем о 100 различных микроРНК, которые по-разному экспрессируются в плаценте и в кровотоке беременных с ПЭ. Эти несоответствия уровней экспрессии на современном этапе развития омиксных технологий сложно объяснить; по-видимому, определенное значение имеют разные предрасполагающие факторы у разных пациенток, предшествующие беременности соматические заболевания, генетическая предрасположенность, характер и степень поражения плаценты, клинические особенности развития и прогрессирования ПЭ и др. [310].

Интерес представляют и результаты сравнительной оценки уровней экспрессии плазменных микроРНК у пациенток двух групп - с ПЭ и ЗРП без ПЭ.

Из 22 анализируемых микроРНК у беременных с ЗРП не было выявлено статистической значимой разницы уровней ни одной из них по сравнению с контролем. В то же время, обнаружена дифференциальная экспрессия 5 микроРНК между группами с ПЭ и с ЗРП: при ЗРП оказались значимо повышены уровни miR-146a-5p, miR-181a-5p, miR-517c-3p, miR-574-3p, miR-574-5p по сравнению с пациентками с ПЭ. Это молекулы, вовлеченные в регуляцию морфогенеза и функционирования плаценты, процессы ангиогенеза, воспаления и окислительного стресса, ассоциированные с развитием эндотелиальной дисфункции, метаболических нарушений и др. Таки образом, патологические уровни плазменных микроРНК, предложенных нами для ранней диагностики ПЭ, определяются у беременных с ПЭ и не имеют статистически значимых изменений у женщин с ЗРП без ПЭ [310].

По-видимому, полученные данные можно объяснить степенью выраженности плацентарных нарушений при этих двух осложнениях беременности (в частности, общности ключевых механизмов их развития - нарушение иммунологической толерантности, дисфункция врожденного и адаптивного звеньев иммунитета, гипоксия клеток трофобласта, дисбаланс ангиогенных факторов, системный эндотелиоз) [312], преимущественным поражением разного пула клеток самой плаценты и децидуального микроокружения (NK-клетки, децидуальные макрофаги, децидуальные стромальные клетки, Т-клетки, дендритные клетки, и др) [313], количеством микроРНК, попадающих из плаценты в материнский кровоток в свободной форме или в составе экстрацеллюлярных везикул [314], возможно клинической неоднородностью анализируемых групп пациенток. Однако, в этом направлении требуются дальнейшие исследования [315,316].

В дальнейшем результаты проведенного корреляционного анализа плазменных микроРНК с развитием неблагоприятных перинатальных исходы позволили разработать многофакторную математическую модель, позволяющую прогнозировать тяжелое течение ПЭ. В результате была отобрана модель с наилучшими характеристиками, включающая 6 микроРНК: hsa-miR-210-3p, hsa-

miR-517c-3p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-523-3p, hsa-miR-574-3p: снижение экспрессии hsa-miR-210-3p повышает шансы развития неблагоприятных перинатальных исходов в 2,36 раза, hsa-miR-517c-3p – в 2,78 раза, hsa-miR-18a-5p – в 0,8 раза, hsa-miR-523-3p – в 0,37 раза, hsa-miR-574-3p – в 0,36 раза, повышение экспрессии hsa-miR-146a-5p увеличивает риски в 2,29 раз.

Чувствительность модели 90,9 %, специфичность – 80%, площадь под кривой (AUC) 0,855. Проверка адекватности модели демонстрирует довольно высокое качество представленной модели и указывает на ее клинико-диагностическую значимость.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из ключевых факторов успешного развития и благоприятного исхода беременности является адекватный процесс плацентации, обеспечивающий механизмы гемодинамического, иммунного, метаболического и молекулярного взаимодействия между плодом, плацентой и материнским организмом. Физиологическая плацентация требует координированной многоступенчатой регуляции и сопровождается уникальными процессами инвазии цитотрофобласта и сосудистого ремоделирования, которые во многом определяют дальнейшее функционирование системы «мать-плацента-плод».

Нарушение физиологической плацентации, характеризующееся отсутствием или неполным ремоделированием спиральных артерий переходно-соединительной зоны, снижением притока материнской крови и недостаточным поступлением кислорода, ассоциируется с развитием ПЭ.

Несмотря на обширную исследовательскую базу, среди ученых нет единого мнения о точных механизмах возникновения ПЭ, а также о причинах ее клинической гетерогенности, которая указывает на разнообразие патогенетических звеньев в рамках данного осложнения. В настоящее время принято выделять раннюю и позднюю ПЭ с клинической манифестацией симптомов соответственно до или после 34 недель гестации. Между тем причинные факторы и механизмы развития указанных фенотипов ПЭ на сегодняшний день остаются не вполне ясны.

Сложность и многогранность проблемы этиопатогенеза ПЭ, ее медико-социальная значимость требуют поиска надежных эффективных маркеров для ранней диагностики и прогнозирования данного осложнения беременности.

В течение последнего десятилетия стала очевидна роль микроРНК в регуляции развития плаценты и плода. МикроРНК широко и разнообразно представлены в разных тканях и типах клеток и являются центральными

посттранскрипционными модуляторами экспрессии генов и продукции белков, соответственно регулируют большинство клеточных процессов.

Методы секвенирования нового поколения позволили определить, что дисрегуляция экспрессии молекул микроРНК в плаценте не только влияет на развитие и функцию самой плаценты; эти молекулы также могут экспортироваться как в материнский, так и в плодовый кровоток, что определяет развитие различных нарушений у обоих. Выявление дифференцированной экспрессии микроРНК в плаценте и плазме крови матери позволяет их использовать в качестве прогностических и диагностических биомаркеров различных осложнений беременности. При этом, несмотря на существующую обширную исследовательскую базу по данному вопросу, роль отдельных микроРНК в развитии плацентарных осложнений беременности все еще дискуссионна.

В связи с вышеизложенным, возникла необходимость более глубокого и всестороннего исследования функционального состояния трофобласта с использованием инновационных высокопроизводительных технологий, которые позволяют одновременно оценить весь спектр патофизиологических изменений при ПЭ на молекулярном уровне, а также оптимизировать диагностику и прогнозирование исходов беременности при данном осложнении беременности.

На I этапе представленного исследования был проведен ретроспективный анализ историй беременности и родов пациенток с ранней ( $n=35$ ) и поздней ( $n=65$ ) ПЭ, а также здоровых пациенток с физиологическим течением беременности и родов ( $n=100$ ).

На основании проведенного всестороннего анализа клинико-анамнестических факторов, особенностей течения беременности, родов и послеродового периода, перинатальных исходов и течения раннего неонатального периода у пациенток исследуемых групп, было установлено, что ранний и поздний фенотипы ПЭ имеют несколько отличающиеся траектории риска, выраженность и распространенность патологических нарушений, клинические особенности развития и прогрессирования, разные материнские и перинатальные/неонатальные исходы, в связи с чем могут рассматриваться как два варианта (подтипа) данного

осложнения беременности. Для ранней ПЭ характерны более тяжелое, часто быстро прогрессирующее течение, раннее появление признаков плацентарной дисфункции, высокая частота неблагоприятных перинатальных исходов, что связано с длительностью и выраженностью нарушений как в фето-плацентарной системе, так и в организме матери. Поздняя ПЭ по степени тяжести как правило умеренная, реже сопровождается гемодинамическими нарушениями в сосудах фето-плацентарной системы и ЗРП, имеет более благоприятные материнские и перинатальные исходы.

Наиболее значимые критерии легли в основу создания математических моделей предикции ранней и поздней ПЭ. Прогностическая модель развития ранней ПЭ, включающая возраст старше 35 лет, ПЭ во время предыдущих беременностей, ожирение, ХАГ, прегестационный диабет, высокий риск ПЭ по данным I пренатального скрининга, невынашивание беременности в анамнезе, хронический пиелонефрит, имеет показатели чувствительности 71,4%, специфичности 75%, AUC 0,795. Модель развития поздней ПЭ, включающая возраст старше 35 лет, ПЭ в предыдущие беременности, ожирение, ХАГ, прегестационный диабет, имеет чувствительность 71,4%, специфичность 62,4%, AUC 0,561.

Представленные модели на основании оценки только клинико-анамнестических факторов демонстрируют довольно низкую чувствительность и специфичность, недостаточную для использования в рутинной клинической практике. В рамках современной концепции персонафицированной медицины прогнозирование ПЭ должно основываться не только на выявлении клинико-анамнестических факторов, но и на уточнении подтипов ПЭ, а также включать специфичные биомаркеры.

В соответствии с целью всестороннего изучения молекулярных механизмов развития ПЭ на II этапе работы проанализирован транскриптом плацентарных микроРНК с помощью секвенирования нового поколения (NGS) у 20 беременных с ПЭ (основная группа) и 20 соматически здоровых женщин с неосложненным течением беременности и родов (контрольная группа). Проанализированы

анамнестические и клинические особенности, течение беременности, родов, послеродового периода и перинатальные исходы. Забор образцов ткани плаценты для изучения транскриптома микроРНК осуществляли непосредственно после родоразрешения.

В каждом образце ткани плаценты идентифицировано около 3500 транскриптов. Значимые различия в уровнях экспрессии выявлены в отношении 90 плацентарных микроРНК. Дальнейший расчет отношений шансов развития ПЭ на основе логистической регрессии позволил выделить 16 патогенетически наиболее значимых микроРНК. Дальнейший биоинформационный анализ показал, что выделенные нами 16 дифференциально экспрессируемых при ПЭ микроРНК являются потенциальными регуляторами 47 сигнальных путей и биологических процессов, вовлеченных в патофизиологию ПЭ (развитие и функционирование плаценты, процессы пролиферации, дифференцировки, инвазии, миграции, апоптоза и ангиогенеза в ткани трофобласта и др.).

Особо обращает на себя внимание факт дисрегуляции 5 микроРНК - hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-487b-5p, hsa-miR-523-3p, hsa-miR-5582-3p, уровень экспрессии которых коррелировал с клинико-анамнестическими характеристиками обследуемых пациенток. Потенциальная роль данных микроРНК в развитии осложнений беременности была подтверждена и в ходе биоинформационного анализа, результаты которого продемонстрировали вовлеченность указанных молекул в каскады сигнальных путей, имеющих принципиальное значение в патогенезе ПЭ.

На основании изучения дисрегулируемых плацентарных микроРНК разработана многофакторная модель развития ПЭ с показателями чувствительности 91,7%, специфичности 99% и AUC 0,9.

Сравнительный анализ профиля экспрессии плацентарных микроРНК при ранней и поздней ПЭ позволил выявить дифференциальную экспрессию 176 микроРНК между этими подгруппами. Дальнейший анализ рисков развития ранней ПЭ по сравнению с поздней, выполненных с помощью инструментария логистической регрессии, позволил снизить число рассматриваемых микроРНК до

36. Проведенный корреляционный анализ между указанными дифференциально экспрессируемыми при ранней и поздней ПЭ плацентарными микроРНК и клинико-лабораторными показателями позволил выделить 8 молекул (hsa-let-7i-5p, hsa-miR-1301, hsa-miR-451a и hsa-miR-519a-3p, miR-20a-5p, miR-146a-5p, miR-181a-5p и miR-574-3p), демонстрирующих наиболее значимую связь с особенностями развития и прогрессирования ПЭ. На основании нашего предположения о возможности рассмотрения данных микроРНК в качестве биомаркеров развития той или иной формы ПЭ была построена многофакторная модель развития ранней и поздней ПЭ.

В модель развития ранней ПЭ были отобраны наиболее клинически и функционально значимые микроРНК - hsa-let-7i-5p, hsa-miR-1301, hsa-miR-451a, hsa-miR-519a-3p. Созданная математическая модель характеризовалась чувствительностью 91,7%, специфичностью 98% и AUC 0,9, что указывает на высокое качество разработанной модели, позволяющее с высокой точностью прогнозировать развитие ранней ПЭ.

В многофакторную модель логистической регрессии, позволяющую прогнозировать развитие поздней ПЭ, включено 4 наиболее значимых микроРНК - hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-574-3p. Данная модель также продемонстрировала высокую практическую ценность, о чем свидетельствуют показатели чувствительности 90%, специфичности 83,3% и AUC 0,917.

Таким образом, микроРНКом плаценты при ранней и поздней ПЭ значимо отличается, что свидетельствует о разных молекулярных механизмах их развития: при ранней ПЭ доминируют плацентарные нарушения с изменением экспрессии микроРНК, регулирующих рост и развитие плода, морфогенез и функционирование плаценты, иммунную толерантность; при поздней ПЭ преобладает дисбаланс микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми, эндокринными заболеваниями и метаболическими нарушениями с вторичным повреждением плаценты.

На заключительном этапе исследования для изучения возможности клинического применения дифференциально экспрессируемых при ПЭ 16 плацентарных микроРНК (hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-193a-3p, hsa-miR-3179, hsa-miR-487b-5p, hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-361-3p, hsa-miR-374a-3p, hsa-miR-451a, hsa-miR-516a-5p, hsa-miR-518e-3p, hsa-miR-523-3p, hsa-miR-5582-3p, hsa-miR-517a-3p, hsa-miR-517c-3p, hsa-miR-1304-5p, hsa-miR-210-3p) в качестве неинвазивных диагностических и прогностических маркеров, проводился их анализ в плазме крови пациенток методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Также, учитывая современные представления о патофизиологии ранней и поздней ПЭ, дополнительно определены 6 плазменных микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями (hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-143-3p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-574-5p).

Анализ проводился у тех же 20 здоровых беременных и 20 женщин с ПЭ, у которых исследовался транскриптом микроРНК плаценты, а также дополнительно набраны 20 здоровых беременных и 22 пациентки с ПЭ. Для уточнения возможной специфической роли выявленных микроРНК в развитии плацентарных нарушений, набрана дополнительная третья группа пациенток с ЗРП без ПЭ (группа сравнения, n=20).

Анализ 22 плазменных микроРНК у пациенток анализируемых групп показал разнонаправленные изменения уровней их экспрессии.

Так, в группе пациенток с ПЭ по сравнению с контрольной группой получена статистически значимая разница в отношении 12 плазменных микроРНК с наиболее выраженными изменениями экспрессии 7 молекул (miR-1301, miR-519a-3p, miR-517c-3p, miR-574-5p, miR-18a-5p, miR-103a-3p, miR-487b-5p), определение патологических уровней которых в плазме крови беременных свидетельствует о развитии ПЭ. Данный факт может быть особенно актуальным для ранней диагностики ПЭ, когда регистрируется только какой-либо один из ее симптомов и сложно дифференцировать начинающуюся ПЭ от других осложнений.

В ходе дальнейшего корреляционного анализа взаимосвязи между выделенными микроРНК с выраженностью основных клинических симптомов ПЭ была выявлена значимая корреляция в отношении 6 из 12 молекул (miR-519a-3p, miR-517c-3p, miR-574-3p, miR-18a-5p, miR-487b-5p и miR-523-3p); 6 микроРНК коррелировали с патологическими изменениями лабораторных данных (miR-146a-5p, miR-210-3p, miR-519a-3p, miR-517c-3p, miR-574-3p, miR-1301).

В последующем нами была создана многофакторная модель, позволяющая проводить своевременную диагностику начавшейся ПЭ с момента появления одного из клинических симптомов на основе анализа уровней экспрессии плазменных микроРНК. Отобрана модель с наилучшими характеристиками, включающая 5 микроРНК (hsa-miR-519a-3p, hsa-miR-517c-3p, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-487b-5p, hsa-miR-130), с показателями чувствительности 92%, специфичности 83% и AUC 0,875, что демонстрирует ее высокое качество.

Интерес представляют и результаты сравнительной оценки уровней экспрессии плазменных микроРНК у пациенток двух групп - с ПЭ и ЗРП без ПЭ. Из 22 анализируемых микроРНК у беременных с ЗРП не было выявлено статистической значимой разницы уровней ни одной из них по сравнению с контролем. В то же время, обнаружена дифференциальная экспрессия 5 микроРНК между группами с ПЭ и с ЗРП: при ЗРП оказались значимо повышены уровни miR-146a-5p, miR-181a-5p, miR-517c-3p, miR-574-3p, miR-574-5p по сравнению с пациентками с ПЭ. Это молекулы, вовлеченные в регуляцию морфогенеза и функционирования плаценты, процессы ангиогенеза, воспаления и окислительного стресса, ассоциированные с развитием эндотелиальной дисфункции, метаболических нарушений и др. Таким образом, патологические уровни плазменных микроРНК, предложенных нами для ранней диагностики ПЭ, определяются у беременных с ПЭ и не имеют статистически значимых изменений у женщин с ЗРП без ПЭ.

В дальнейшем, результаты проведенного корреляционного анализа плазменных микроРНК с развитием неблагоприятных перинатальных исходы

позволили разработать многофакторную математическую модель, позволяющую прогнозировать тяжелое течение ПЭ. Модель с наилучшими характеристиками включает 6 микроРНК: снижение экспрессии hsa-miR-210-3p повышает шансы развития неблагоприятных перинатальных исходов в 2,36 раза, hsa-miR-517c-3p – в 2,78 раза, hsa-miR-18a-5p – в 0,8 раза, hsa-miR-523-3p – в 0,37 раза, hsa-miR-574-3p – в 0,36 раза, повышение экспрессии hsa-miR-146a-5p увеличивает риски в 2,29 раз. Чувствительность модели составила 90,9 %, специфичность – 80%, AUC 0,855. Проверка адекватности указывает на клинико-диагностическую значимость разработанной модели и возможности ее практического внедрения.

Таким образом, решение всех поставленных задач в ходе исследования позволило разработать алгоритм обследования и ведения беременных с периодической переоценкой группы риска развития ПЭ, дополнительным определением панелей микроРНК в качестве биомаркеров для ранней диагностики ПЭ и прогнозирования ее тяжелого быстро прогрессирующего течения с неблагоприятными перинатальными исходами.

Дополнительно выдвинутые предположения и гипотезы являются наукоемкими и создают перспективное направление для продолжения научных исследований, которые будут способствовать снижению частоты акушерских осложнений и улучшению перинатальных исходов.

## ВЫВОДЫ

1. Как ранняя, так и поздняя ПЭ чаще развивается у беременных старше 35 лет с ожирением, ХАГ, сахарным диабетом, ПЭ и ЗРП во время предыдущей беременности. Дополнительными факторами риска ранней ПЭ являются отягощенный семейный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, высокий риск развития ПЭ по результатам I скрининга, невынашивание беременности в анамнезе, инфекции мочевыводящих путей, нарушения маточно-плацентарного кровотока, предшествующие клинической манифестации ПЭ во время данной беременности. Прогнозирование ПЭ на основании оценки анамнестических факторов риска имеет довольно низкую предиктивную точность и позволяет определить вероятность развития ранней ПЭ с чувствительностью 71,4%, специфичностью 75%, поздней ПЭ – с чувствительностью 71,4%, специфичностью 62,4%.

2. Ранняя ПЭ по сравнению с поздней характеризуется тяжелым течением (91,4% по сравнению с 4,7%), высокой частотой досрочного (45,7% против 4,6%) и оперативного (74,3% против 45,9%) родоразрешения, часто сочетается с нарушениями гемодинамики в сосудах фето-плацентарного комплекса (в 42,9% против 27,7%) и ЗРП (в 14,3 % против 4,6%), что определяет высокую частоту рождения недоношенных, маловесных для гестационного срока детей, имеющих осложненное течение неонатального периода (57,1% против 13,8%), нуждающихся в лечении в ОРИТН (40% против 13,8%) и переводе на II этап выхаживания (31,4% против 13,8%).

3. Выраженная дисрегуляция плацентарного транскриптома микроРНК при ПЭ свидетельствует о вовлечении в патофизиологию данного осложнения крайне широкого спектра сигнальных путей и биологических процессов, ассоциированных с морфогенезом и функционированием плаценты (инвазия, пролиферация, дифференцировка клеток, апоптоз, ангиогенез, ответ на гипоксию,

воспаление, иммунный ответ), ростом и развитием плода, а также с патологической направленностью множества клеточных процессов (обмена белков, жиров, углеводов, гормонов). Данный факт ставит под сомнение возможность использования какого-либо одного биомаркера с диагностической и/или прогностической целью.

4. Глобальный профиль микроРНК плаценты при ранней и поздней ПЭ значительно отличаются, но при этом регистрируются при обоих клинических фенотипах, что свидетельствует о той или иной степени вовлечения плаценты в патофизиологию ПЭ на этапе развития материнского синдрома не зависимо от срока ее клинической манифестации.

5. Разработанная панель плазменных микроРНК, ассоциированных с плацентарной дисфункцией, кардиоваскулярными, цереброваскулярными и метаболическими нарушениями (miR-519a-3p, miR-517c-3p, miR-574-3p, miR-487b-5p и miR-1301) позволяет своевременно диагностировать ПЭ с момента появления одного из ее симптомов с чувствительностью 92% и специфичностью 83%.

6. Применение разработанных моделей логистической регрессии позволяет прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы при ПЭ с чувствительностью 90,9 %, специфичностью 80% на основании определения уровней экспрессии комбинации из 6 микроРНК (miR-210-3p, miR-517c-3p, miR-146a-5p, miR-18a-5p, hsa-miR-523-3p, miR-574-5p) в плазме крови беременных.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью своевременного начала профилактических мероприятий необходима четкая стратификация рисков развития ПЭ. С этой целью возможно использование разработанных в данной работе математических прогностических моделей.

2. При выявлении ЗРП, нарушений гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса по данным УЗИ и доплерометрии беременные должны быть выделены в группу высокого риска по развитию ПЭ, не зависимо от результатов I пренатального скрининга и наличия анамнестических факторов риска.

3. Для своевременной диагностики ПЭ при появлении одного из ее симптомов (патологическая прибавка веса и отеки, АГ или протеинурия), при атипичной клинической картине, а также регистрации PI в маточных артериях  $\geq 95$  процентиля целесообразно использование моделей логистической регрессии с определением miR-519a-3p, miR-517c-3p, miR-574-3p, miR-487b-5p и miR-1301 в плазме крови беременных для ранней диагностики начала ПЭ.

4. Для прогноза неблагоприятных перинатальных исходов при ПЭ в рамках решения вопроса о пролонгировании беременности в комплекс обследования рекомендовано включить комбинированное определение уровней экспрессии панели из 6 микроРНК (miR-210-3p, miR-517c-3p, miR-146a-5p, miR-18a-5p, hsa-miR-523-3p и miR-574-5p) в материнской плазме.

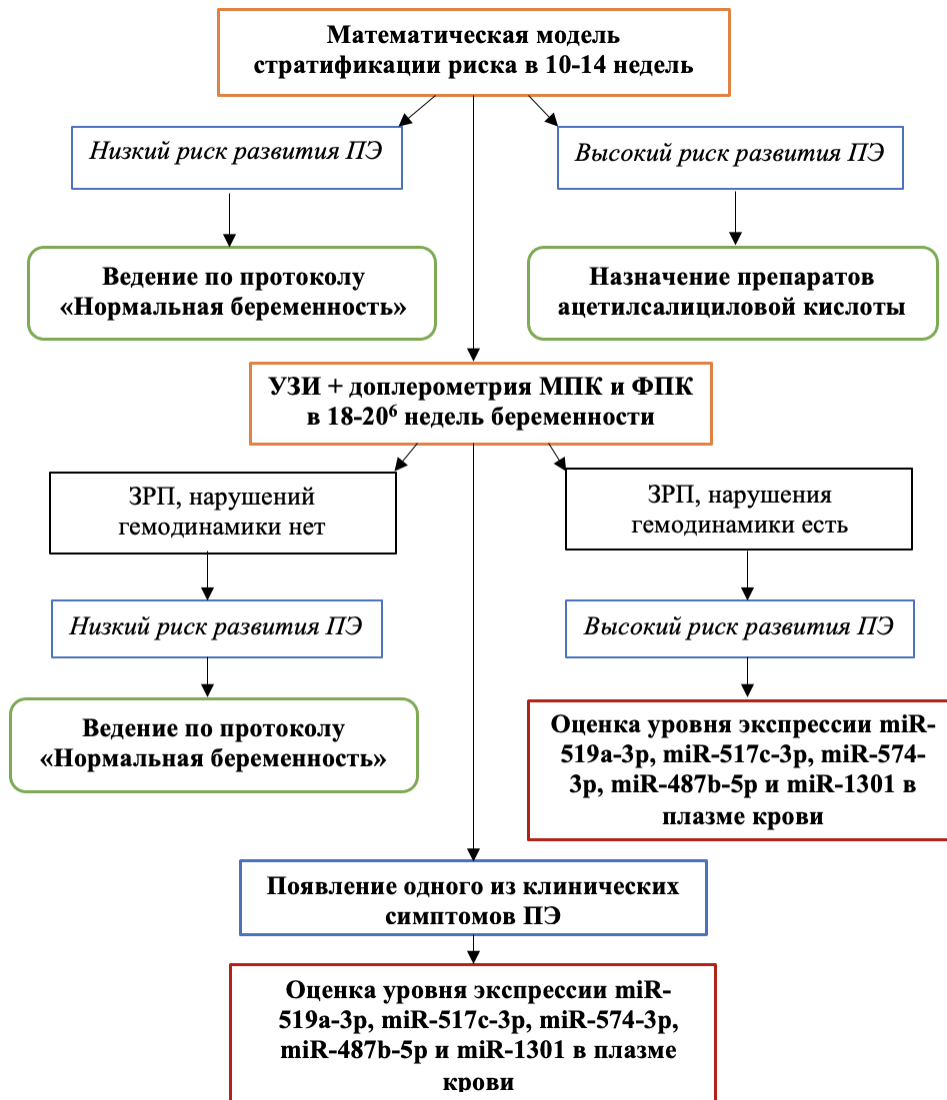


Рисунок 9 – Алгоритм ведения пациенток с преэклампсией

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АТ1 - рецептор ангиотензина 1

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ДН - дыхательная недостаточность

ЗРП - задержка роста плода

ИМТ - индекс массы тела

МПК - маточно-плацентарного кровотока

пПЭ - поздняя преэклампсия

ЛДГ - лактатдегидрогеназа,

микроРНК - малые некодирующие молекулы РНК

МНО - международное нормализованное отношение

МПК - маточно-плацентарный кровоток

ПЭ - преэклампсия

РДС - респираторный дистресс синдром

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТН - отделение реанимации и интенсивной терапии

САД - систолическое артериальное давление

ПЦР-RT - полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

рПЭ - ранняя преэклампсия

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СМАД - суточное мониторирование артериального давления

ДАД - диастолическое артериальное давление

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХАГ - хроническая артериальная гипертензия

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЭМП - эпителиально-мезенхимальный переход

ЭПР - эндоплазматический ретикулум

C14МС - кластер микроРНК 14 хромосомы

C19МС - кластер микроРНК 19 хромосомы

ChIP-seq - хроматин-иммунопреципитационное секвенирование

EGFR - рецептор эпидермального фактора роста

ErbB - тирозиновая протеинкиназа

ЕТ - эндотелин

EVs - внеклеточные везикулы

FC - кратность изменений

FOXO - активатор транскрипции

HIF-1 - гипоксией индуцированный фактор

Hippo - сигнальный путь протеинкиназы Hippo

HLA - комплекс гистосовместимости человека

IFN - интерферон

IGF - инсулиноподобный фактор роста

IL - интерлейкин

MMP - матриксная металлопротеиназа

mTOR - мишень рапамицина млекопитающих

NETs - внеклеточные ловушки нейтрофилов

NGS - секвенирование нового поколения

NK - натуральные киллеры

NO - оксид азота

PlGF - плацентарный фактор роста

Rap1- сигнальный путь, основными компонентами которого выступают низкомолекулярные ГТФазы семейства RAS

RNA-seq - секвенирование РНК

ROS - реактивные формы кислорода

sEng - растворимый эндоглин

sFlt-1 - растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1

TGF - трансформирующий фактор роста

Th - Т-хелперы

TIMP - ингибитор металлопептидазы

TNF - фактор некроза опухоли

VEGF - эндотелиальный фактор роста

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Филиппов, О.С. Материнская смертность в Российской Федерации в 2019 г./ О.С. Филиппов, Е.В. Гусева // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 6-2. – С. 8–26.
2. Решенные и нерешенные вопросы преэклампсии по результатам анализа материнской смертности за последние 10 лет / Сидорова И.С., Никитина Н.А., Филиппов О.С. [и др.]. // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 4. – С. 64–74.
3. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, And Perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J.P. Granger [et al.]. // Circulation Research. – 2019. – Vol. 124. – № 7. – P. 1094–1112.
4. Stepan, H. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia: The Angiogenic-Placental SyndroMe / H. Stepan, M. Hund, T. Andraczek // Hypertension. – 2020. – Vol. 75. – № 4. – P. 918–926.
5. Placenta-specific Genes, Their Regulation During Villous Trophoblast Differentiation And Dysregulation In Preterm Preeclampsia / A. Szilagyi, Z. Gelencser, R. RoMero [et al.]. // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – № 2. – P. 628.
6. Arbuzova, S. Common pathogenesis of early and late preeclampsia: Evidence from recurrences and review of the literature / S. Arbuzova // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2023. – Vol. 310. – № 2. – P. 953-959.
7. Redman, C.W.G. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: The convergence point for multiple pathways / C.W.G. Redman, A.C. Staff, J.M. Roberts // AMERICAN Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – P. 907-S927.
8. Veneziano, D. Computational approaches for the analysis of ncRNA through deep sequencing techniques / D. Veneziano, G. Nigita, A. Ferro // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2015. – Vol. 3. – P. 77.

9. Yong, H.E.J. Current approaches and developments in transcript profiling of the human placenta / H.E.J. Yong, S.Y. Chan // *Human Reproduction Update*. – 2020. – Vol. 26. – № 6. – P. 799–840.
10. The dysregulation of miRNAs in epilepsy and their regulatory role in inflammation and apoptosis / G. Xie, H. Chen, C. He [et al.] // *Functional & Integrative Genomics*. – 2023. – Vol. 23. – № 3. – P. 287.
11. MicroRNAs biogenesis, functions and role in tumor angiogenesis / T. Annese, R. Tamma, M. De Giorgis [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 581007.
12. New biomarkers in peripheral blood of patients with ovarian cancer: High expression levels of miR-16-5p, miR-17-5p, and miR-638 / M.A. Saral, S.B. Tuncer, D.A. Odemis [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2022. – Vol. 305. – № 1. – P. 193–201.
13. Targeting the microRNA-34a as a novel therapeutic strategy for cardiovascular diseases / C.C. Hua, X.M. Liu, L.R. Liang [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 8. – P. 784044.
14. MicroRNA alteration, application as biomarkers, and therapeutic approaches in neurodegenerative diseases / T.P.N. Nguyen, M. Kumar, E. Fedele [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 9. – P. 4718.
15. The role of microRNA-485 in neurodegenerative diseases / I.S. Ryu, D.H. Kim, H.J. Cho [et al.] // *Reviews in Neuroscience*. – 2022. – Vol. 34. – № 1. – P. 49–62.
16. Human adipose microRNA-221 is upregulated in obesity and affects fat Metabolism downstream of leptin and TNF- $\alpha$  / A. Meerson, M. Traurig, V. Ossowski [et al.] // *Diabetologia*. – 2013. – Vol. 56. – № 9. – P. 1971–1979.
17. Elevated microRNA-141-3p in placenta of non-diabetic macrosomia regulate trophoblast proliferation / D. Guo, H. Jiang, Y. Chen [et al.] // *EBioMedicine*. – 2018. – Vol. 38. – P. 154–161.
18. Профиль экспрессии плацентарных микроРНК-регуляторов окислительного стресса при синдроме задержки роста плода / В.А. Гусар, А.В. Тимофеева, Н.Е. Кан [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 1. – С. 74–80.

19. MicroRNA-30a-3p is overexpressed in the placentas of patients with preeclampsia and affects trophoblast invasion and apoptosis by its effects on IGF-1 / Z.R. Niu, T. Han, X.L. Sun [et al.]. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. 249.e1–249.e12.
20. Circulating microRNAs as clinical biomarkers in the predictions of pregnancy complications / M. Tsochandaridis, L. Nasca, C. Toga [et al.]. // *BioMed Res Int*. – 2015. – № 2015. – P. 294954.
21. The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia / C. Apicella, C.S.M. Ruano, C. Méhats [et al.]. // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20. – № 11. – P. 2837.
22. Circulating Levels of Pregnancy-Associated, Placenta-Specific microRNAs in Pregnant Women with Placental Abruption / K. Miura, A. Higashijima, Y. Murakami [et al.]. // *Reprod Sci*. – 2017. – Vol. 24. – № 1. – P. 148-155.
23. Reference values for circulating pregnancy-associated microRNAs in maternal plasma and their clinical usefulness in uncomplicated pregnancy and hypertensive disorder of pregnancy / Y. Murakami, K. Miura, S. Sato [et al.]. // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2018. – Vol. 44. – № 5. – P. 840–851.
24. Identification of microRNA signatures in umbilical cord blood associated with maternal characteristics / J. Juracek, P. Piler, P. Janku [et al.]. // *PeerJ*. – 2019. – Vol. 7. – P. E6981.
25. Umbilical cord microRNAs in small-for-gestational-age children and association with catch-up growth: A pilot study / B. Mas-Parés, S. Xargay-Torrent, A. Bonmatí [et al.]. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2019. – Vol. 104. – № 11. – P. 5285–5298.
26. Circulating microRNAs in maternal blood as potential biomarkers for fetal hypoxia in-utero / C.L.Whitehead, T.W. Teh, S.P.Walker [et al.]. // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 11. – P. E78487.
27. Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетени. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality/> (дата обращения: 20.10.2024).

28. Естественное движение населения в Российской Федерации за 2020 год. Федеральная служба государственной статистики. Статистический бюллетень. М.: 2021. – URL: [https://gks.ru/bgd/regl/b20\\_106/Main.htm/](https://gks.ru/bgd/regl/b20_106/Main.htm/) (дата обращения: 20.10.2024).
29. Филиппов, О.С. Материнская смертность в Российской Федерации в 2020 году: первый год пандемии COVID-19 / О.С. Филиппов, Е.В. Гусева // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28, № 1. – С. 8–28.
30. Karrar, S.A. Preeclampsia // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570611/>. (дата обращения: 20.10.2024).
31. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов, 2024 – 74 с.
32. Pre-eclampsia: Pathogenesis, Novel Diagnostics and Therapies / E. A. Phipps, R. Thadhani, T. Benzing [et al.]. // Nat Rev Nephrol. – 2019. – Vol. 15. – № 5. – P. 275–289.
33. Shaikh, N. Preeclampsia: From Etiopathology to Organ Dysfunction. Preeclampsia. IntechOpen; 2022. – URL: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.101240>. (дата обращения: 15.09.2024).
34. Narkhede, A.M. Preeclampsia and Related Problems / A.M. Narkhede, D.R. Karnad // Indian J Crit Care Med. – 2021. – Vol. 25, Suppl 3. – P. S261–S266.
35. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Wu, R. Haththotuwa, C.S. Kwok [et al.]. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2017. – Vol. 10. – № 2. – P. E003497.
36. Vascular Dysfunction in Preeclampsia / M.A. Opichka, M.W. Rappel, D.D. Gutterman [et al.]. // Cells. – 2021. – Vol. 10. – № 11. – P. 3055.
37. Increased Intima-Media Thickness after Early-Onset Preeclampsia / J. Blaauw, M.G. Van Pampus, J.J. Van Doormaal [et al.]. // Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 107. – № 6. – P. 1345–1351.

38. A Systematic Review of Vascular Structure and Function in Preeclampsia: Non-Invasive Assessment and Mechanistic Links / S. Kirollos, M. Skilton, S. Patel [et al.]. // *Front Cardiovasc Med.* – 2019. – Vol. 6. – P. 166.
39. Beckett, A.G. Preeclampsia History and Postpartum Risk of Cerebrovascular Disease and Cognitive Impairment: Potential Mechanisms / A.G. Beckett, M.D. McFadden, J.P. Warrington // *Front Physiol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1141002.
40. Preeclampsia Management Modalities and Perinatal Death: A Retrospective Study in Woldia General Hospital / K.G. Tlaye, M.L. Endalfer, M.W. Kassaw [et al.]. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20. – P. 205.
41. Early-Onset Preeclampsia Is Associated with Perinatal Mortality and Severe Neonatal Morbidity / J.J.A. Van Esch, A.F. Van Heijst, A.F.J. De Haan [et al.]. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30. – № 23. – P. 2789–2794.
42. Ukah, V. Prediction of Adverse Maternal Outcomes from Preeclampsia and Other Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review / V. Ukah, D.A. De Silva, B. Payne // *Pregnancy Hypertens.* – 2017. – Vol. 11. – P. 115–123.
43. Association of Preeclampsia and Perinatal Complications with Offspring Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders / L. Kong, X. Chen, Y. Liang [et al.]. // *JAMA Netw Open.* – 2022. – Vol. 5. – № 1. – P. E2145719.
44. Maternal Hypertensive Disorders and Neurodevelopmental Disorders in Offspring: A Population-Based Cohort in Two Nordic Countries / H. Wang, K. D. László, M. Gissler [et al.]. // *Eur J Epidemiol.* – 2021. – Vol. 36. – № 5. – P. 519–530.
45. Long-Term Neuropsychiatric Morbidity in Children Exposed Prenatally to Preeclampsia / K. Nahum Sacks, M. Friger, I. Shoham-Vardi [et al.]. // *Early Hum Dev.* – 2019. – Vol. 130. – P. 96–100.
46. Сидорова, И.С. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз / С.И. Сидорова, Н.А. Никитина // *Российский Вестник Акушера-Гинеколога.* – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 5–11.
47. Preeclampsia: Pathophysiology and Management / R. Nirupama, S. Divyashree, P. Janhavi [et al.]. // *J Gyn Obstet Hum Reprod.* – 2021. – Vol. 50. – № 2. – P. 10197.

48. Nolan, C.J. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift / C.J. Nolan // *Diab Vasc Dis Res.* – 2019. – Vol. 16. – № 2. – P. 118–127.
49. An update on the genetics of pre-eclampsia / A. Agius, R. Sultana, C. Camenzuli [et al.]. // *Minerva ginecologica.* – 2018. – Vol. 70. – № 4. – P. 465–479.
50. 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.
51. Gathiram, P. Pre-Eclampsia: Its Pathogenesis and Pathophysiology / P. Gathiram, J. Moodley // *Cardiovasc J Afr.* – 2016. – Vol. 27. – № 2. – P. 71–78.
52. Human Placenta and Trophoblast Development: Key Molecular Mechanisms and Model Systems / M. Knöfler, S. Haider, L. Saleh [et al.]. // *Cell Mol Life Sci.* – 2019. – Vol. 76. – № 18. – P. 3479–3496.
53. New insights into the role of matrix metalloproteinases in preeclampsia / Y. Espino, S. Sosa, A. Flores-Pliego [et al.]. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – № 7. – P. E1448.
54. Brosens, I.A. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy / I.A. Brosens, W.B. Robertson, H.G. Dixon // *J. Pathol. Bacteriol.* – 1967. – Vol. 93. – P. 569–579.
55. Brosens, I.A. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia / I.A. Brosens, W.B. Robertson, H.G. Dixon // *Obstet Gynecol Annu.* – 1972. – Vol. 1. – P. 177–191.
56. The "great obstetrical syndromes" are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruysse [et al.]. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204. – № 3. – P. 193–201.
57. Kim, J.Y. Acute Atherosclerosis of the Uterine Spiral Arteries: Clinicopathologic Implications / J.Y. Kim, Y.M. Kim // *J Pathol Transl Med.* – 2015. – Vol. 49. – № 6. – P. 462–471.
58. Mastrolia, S.A. The «Great Obstetrical Syndromes». In: Petraglia F, Fauser BC, eds / S.A. Mastrolia, I. Cetin // *Female Reproductive Dysfunction*. Cham: Springer International Publing. – 2020. – P. 411– 430.

59. Hoffman, M.K. The great obstetrical syndromes and the placenta / M.K. Hoffman // BJOG. – 2023. – Vol. 130. – P. 8–15.
60. Прогнозирование развития больших акушерских синдромов на основании мультилокусного генетического анализа: результаты ретроспективного сравнительного когортного исследования / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, И.И. Баранов [и др.]. // Вестник РАМН. – 2021. – Т. 76. – № 3. – С. 244–253.
61. First-trimester preterm preeclampsia screening in nulliparous women: the Great Obstetrical Syndrome (GOS) Study / A. Boutin, C. Gasse, P. Guerby [et al.]. // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2021. – Vol. 43. – № 1. – P. 43–49.
62. Preliminary metabolomics analysis of placenta in maternal obesity / C. Fattuoni, C. Mandò, F. Palmas [et al.]. // Placenta. – 2018. – Vol. 61. – P. 89–95.
63. Zenclussen, A.C. Cellular regulation of the uterine microenvironment that enables embryo implantation / A.C. Zenclussen, G.J. Hämmerling // Front. Immunol. – 2015. – P. 6–321.
64. Huppertz, B. Traditional and new routes of trophoblast invasion and their implications for pregnancy diseases / B. Huppertz // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21. – P. 289.
65. New insights into the process of placentation and the role of oxidative uterine microenvironment / S. Mendes, F. Timóteo-Ferreira, H. Almeida [et al.]. // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2019. – Vol. 2019. – P. 9174521.
66. Gardiner, C. Impact of haemostatic mechanisms on pathophysiology of preeclampsia / C. Gardiner, M. Vatish // Thromb Res. – 2017. – Vol. 151, Suppl 1. – P. S48–S52.
67. Association of oxidative stress on pregnancy / K. Toboła-Wróbel, M. Pietryga, P. Dydowicz [et al.]. // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2020. – Vol. 2020. – P. 6398520.
68. Disrupted balance of the oxidant-antioxidant system in the pathophysiology of female reproduction: oxidative stress and adverse pregnancy outcomes / J. G. Joó, E. Sulyok, J. Bódis [et al.]. // Curr. Issues Mol. Biol. – 2023. – Vol. 45. – № 10. – P. 8091–8111.

69. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy / T. Hussain, G. Murtaza, E. Metwally [et al.]. // *Mediators Inflamm.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 9962860.
70. Silva, J.F. Intrauterine trophoblast migration: A comparative view of humans and rodents / J.F. Silva, R. Serakides // *Cell Adh Migr.* – 2016. – Vol. 10. – № 1–2. – P. 88–110.
71. Trans-differentiation of trophoblast stem cells: implications in placental biology / M. Paul, S. Chakraborty, S. Islam [et al.]. // *Life Sci. Alliance.* – 2022. – Vol. 6. – № 3. – P. E202201583.
72. Морфологические и иммуногистохимические изменения плаценты при преэклампсии и их связь с перинатальными исходами / Л.В. Кулида, Е.А. Рокотянская, А.И. Малышкина [и др.]. // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 27–32.
73. Morphological Study of the Placenta in Deliveries with Pre-eclampsia: Results from a Prospective, Observational Study in India and Pakistan (PURPOSE) / S. Yogeshkumar, S. Dhananjay, S. Gowdar [et al.]. // *BJOG.* – 2023. – Vol. 130, Suppl 3. – P. 36–42.
74. The Molecular Mechanisms of HLA-G Regulatory Function on Immune Cells During Early Pregnancy / J. Mao, Y. Feng, X. Zhu [et al.]. // *Biomolecules.* – 2023. – Vol. 13. – № 8. – P. 1213.
75. The Dual Role of HLA-C in Tolerance and Immunity at the Maternal-Fetal Interface / H. Papúchová, T. B. Meissner, Q. Li [et al.]. // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2730.
76. Colbern, G.T. Expression of the Nonclassic Histocompatibility Antigen HLA-G by Preeclamptic Placenta / G.T. Colbern, M.H. Chiang, E.K. Main // *Am J Obstet Gynecol.* – 1994. – Vol. 170. – № 5. – P. 1244–1250.
77. Variation of Maternal KIR and Fetal HLA-C Genes in Reproductive Failure: Too Early for Clinical Intervention / A. Moffett, O. Chazara, F. Colucci [et al.]. // *Reprod Biomed Online.* – 2016. – Vol. 33. – № 6. – P. 763–769.

78. Association of Preconception Paternal Health and Adverse Maternal Outcomes Among Healthy Mothers / G. Murugappan, S. Li, S.A. Leonard [et al.]. // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2021. – Vol. 3. – № 5. – P. 100384.
79. Jaatinen, N. Searching for a Paternal Phenotype for Preeclampsia / N. Jaatinen, T. Jääskeläinen, E. Ekholm // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2022. – Vol. 101. – № 8. – P. 862–870.
80. Immune Regulation of Seminal Plasma on the Endometrial Microenvironment: Physiological and Pathological Conditions / Q. Shen, X. Wu, J. Chen [et al.]. // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24. – № 19. – P. 14639.
81. Deshmukh, H. Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications / H. Deshmukh, S.S. Way // *Annu Rev Pathol.* — 2019. – Vol. 14. – P. 185–210.
82. Amodio, G. HLA-G Expressing DC-10 and CD4(+) T Cells Accumulate in Human Decidua During Pregnancy / G. Amodio, A. Mugione, A. M. Sanchez // *Hum Immunol.* – 2013. – Vol. 74. – № 4. – P. 406–411.
83. Role of the Monocyte-Macrophage System in Normal Pregnancy and Preeclampsia / P. Vishnyakova, A. Elchaninov, T. Fatkhudinov [et al.]. // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20. – № 15. – P. 3695.
84. The Role of Inflammatory Biomarkers in the Development and Progression of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Guan, Y. Fu, Y. Liu [et al.]. // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1156039.
85. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia / Spence T., Allsopp P. J., Yeates A. J. [et al.]. // *J Pregnancy.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 6649608.
86. Preeclamptic Women Have Decreased Circulating IL-10 (Interleukin-10) Values at the Time of Preeclampsia Diagnosis: Systematic Review and Meta-Analysis / M.C. Nath, H. Cubro, D.J. McCormick [et al.]. // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76. – № 6. – P. 1817–1827.

87. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia / K. Matsubara, T. Higaki, Y. Matsubara [et al.]. // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16. – № 3. – P. 4600–4614.
88. Cytokine-Regulated TH17 Plasticity in Human Health and Diseases / S. Cerboni, U. Gehrman, S. Preite [et al.]. // *Immunology.* – 2021. – Vol. 163. – № 1. – P. 3–18.
89. The Imbalance of TH17/Treg Axis Involved in the Pathogenesis of Preeclampsia / S. Eghbal-Fard, M. Yousefi, H. Heydarlou [et al.]. // *J Cell Physiol.* – 2019. – Vol. 234. – № 4. – P. 5106–5116.
90. Consensus strategy in genes prioritization and combined bioinformatics analysis for preeclampsia pathogenesis / E. Tejera, M. Cruz-Monteagudo, G. Burgos [et al.]. // *BMC Med Genomics.* – 2017. – Vol. 10. – № 1. – P. 50.
91. Epigenetics and Preeclampsia: Programming of Future Outcomes / A.B. Peixoto, R.L. Colo, L.M. ãM. Nardozza [et al.]. // *Methods Mol Biol.* – 2018. – Vol. 1710. – P. 73–83e.
92. Genetic Aspects of Preeclampsia: The Role of Polymorphisms in the Genes of the Renin-Angiotensin System / E.V. Timokhina, A.N. Strizhakov, I.V. Ignatko [et al.]. // *Biochemistry.* – 2019. – Vol. 84. – № 2. – P. 181–186.
93. Genome-wide association scan identifies a risk locus for preeclampsia on 2q14, near the inhibin, beta B gene / M. P. Johnson, S. P. Brennecke, C. E. East [et al.]. // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7. – № 3. – P. e33666.
94. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women / V. Steinthorsdottir, R. McGinnis, N.O. Williams [et al.]. // *Nature Communications.* – 2020. – Vol. 11. – № 1. – P. 5976.
95. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension / M.C. Honigberg, B. Truong, R.R. Khan [et al.]. // *Nature Medicine.* – 2023. – Vol. 29. – № 6. – P. 1540–1549.
96. Genetic variations in estrogen and progesterone pathway genes in preeclampsia patients and controls in Bavaria / J. Pretscher, M. Ruebner, A. B. Ekici [et al.]. // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2021. – Vol. 303. – № 4. – P. 897–904.

97. An update on the genetics of pre-eclampsia / A. Agius, R. Sultana, C. Camenzuli, [et al.]. // *Minerva Ginecologica*. – 2018. – Vol. 70. – № 4. – P. 465–479.
98. Головченко, О.В. Полиморфизм rs5918 гена ITGB3 повышает риск развития преэклампсии у беременных с задержкой роста плода / О.В. Головченко, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносков // *Гинекология*. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 330–334.
99. Three polymorphisms of renin-angiotensin system and preeclampsia risk / C. Wang, X. Zhou, H. Liu [et al.]. // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2020. – Vol. 37. – № 12. – P. 3121–3142.
100. Parent-of-origin differences in DNA methylation of X chromosome genes in T lymphocytes / G.L. Colden, Y. Itoh, N. Itoh [et al.]. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2019. – Vol. 116. – № 52. – P. 26779–26787.
101. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives / M. Wang, H. Hao, N.J. Leeper [et al.]. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2018. – Vol. 38. – № 6. – P. e90–e95.
102. Early onset preeclampsia is associated with glycocalyx degradation and reduced microvascular perfusion / T.L. Weissgerber, O. Garcia-Valencia, N.M. Milic [et al.]. // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8. – № 4. – P. e010647.
103. Thrombomodulin is upregulated in the kidneys of women with pre-eclampsia / C. C. L. van Aanholt, M. Bos, K. M. Mirabito Colafella [et al.]. // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 5692.
104. HMGB1 from hypoxic trophoblasts promotes endothelial microparticle production and thrombophilia in preeclampsia / Y. Hu, R. Yan, C. Zhang [et al.]. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2018. – Vol. 38. – № 6. – P. 1381–1391.
105. Wigerblad, G. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases / G. Wigerblad, M.J. Kaplan // *Nat Rev Immunol*. – 2023. – Vol. 23. – № 5. – P. 274–288.
106. Kumar, S. Metabolic Insight of Neutrophils in Health and Disease / S. Kumar, M. Dikshit // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 2099.

107. Слуханчук, Е.В. NETs и онкологический процесс / Е.В. Слуханчук // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – Т. 15. – № 1. – С. 107–116.
108. Increased neutrophil activation and plasma DNA levels in patients with pre-eclampsia / Y. Hu, H. Li, R. Yan [et al.]. // Thrombosis and Haemostasis. – 2018. – Vol. 118. – № 12. – P. 2064–2073.
109. The role of immune cells and mediators in preeclampsia / E. Deer, O. Herrock, N. Campbell [et al.]. // Nature Reviews Nephrology. – 2023. – Vol. 19. – № 4. – P. 257–270.
110. Липатов, И. С. Дисметаболические механизмы развития преэклампсии / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, А. Р. Азаматов // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – № 4. – С. 346–356.
111. Revisiting preeclampsia: A metabolic disorder of the placenta / M. Hu, J. Li, P. N. Baker [et al.]. // FEBS Journal. – 2022. – Vol. 289. – № 2. – P. 336–354.
112. Metabolic profiling of pregnancies complicated by preeclampsia: A longitudinal study/ H.N. Skytte, J.J. Christensen, N. Gunnes [et al.]. // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2023. – Vol. 102. – № 3. – P. 334–343.
113. Путилова, Т.А. Клинико-генетические предикторы преэклампсии на фоне гестационного сахарного диабета / Т. А. Путилова, Е. Г. Дерябина, Т. Б. Третьякова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2020. - № 5. - С. 6-12.
114. Rogers, B.N. Linking inflammatory adipose tissue to placental abnormalities in obese preeclamptic pregnancies / B.N. Rogers, J.M. Stephens, J.L. Sones // Physiological Genomics. – 2022. – Vol. 54. – № 8. – P. 319–324.
115. Mechanisms of endothelial dysfunction in pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus: Windows into future cardiometabolic health? / C.J. McElwain, E. Tuboly, F.P. McCarthy [et al.]. // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 11. – P. 655.
116. Expert review: Preeclampsia type I and type II / S. Yagel, S. M. Cohen, I. Admati [et al.]. // Am J Obstet Gynecol MFM. – 2023. – Vol. 5. – № 12. – P. 101203.
117. 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.

118. Uterine artery Doppler, birth weight and timing of onset of pre-eclampsia: Providing insights into the dual etiology of late-onset pre-eclampsia / S. Verlohren, K. Melchiorre, A. Khalil [et al.]. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 44. – № 3. – P. 293–298.
119. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: Their roles in preeclampsia / A.C. Staff, H.E. Fjeldstad, I.K. Fosheim [et al.]. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – P. S895–S906.
120. Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed / L. K. Harris, M. Benagiano, M. M. D'Elia [et al.]. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 221. – № 5. – P. 457–469.
121. Sharma, N. Introductory Chapter: The Multiple Etiologies of Preeclampsia / N. Sharma // *Prediction of Maternal and Fetal Syndrome of Preeclampsia.* – IntechOpen, 2019.
122. Jones, C.J. An ultrastructural and ultrahistochemical study of the human placenta in maternal pre-eclampsia / C.J. Jones, H. Fox // *Placenta.* – 1980. – Vol. 1. – P. 61–76.
123. Carreras-Sureda, A. Calcium signaling at the endoplasmic reticulum: Fine-tuning stress responses / A. Carreras-Sureda, P. Pihán, C. Hetz // *Cell Calcium.* – 2018. – Vol. 70. – P. 24–31.
124. Evidence of oxidative stress-induced senescence in mature, post-mature and pathological human placentas / T. Cindrova-Davies, N.M.E. Fogarty, C.J.P. Jones [et al.]. // *Placenta.* – 2018. – Vol. 68. – P. 15–22.
125. Noncanonical mitochondrial unfolded protein response impairs placental oxidative phosphorylation in early-onset preeclampsia / H.W. Yung, F. Colleoni, E. Dommett [et al.]. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2019. – Vol. 116. – P. 18109–18118.
126. Cornelius, D.C. Autophagy in preeclampsia: A new target? / D.C. Cornelius, K. Wallace // *EBioMedicine.* – 2020. – Vol. 57. – P. 102864.
127. Oxidative stress and apoptosis in preeclampsia / M. Can, B. Guven, S. Bektas [et al.]. // *Tissue Cell.* – 2014. – Vol. 46. – № 6. – P. 477–481.
128. Proteomics characterization of extracellular vesicles sorted by flow cytometry reveals a disease-specific molecular cross-talk from cerebrospinal fluid and tears in

- multiple sclerosis / D. Pieragostino, P. Lanuti, I. Cicalini [et al.]. // *J Proteom.* – 2019. – Vol. 204. – P. 103403.
129. Endoplasmic reticulum stress stimulates the release of extracellular vesicles carrying danger-associated molecular pattern (DAMP) molecules / G.P. Collett, C.W. Redman, I.L. Sargent [et al.]. // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9. – № 6. – P. 6707–6717.
130. A gestational profile of placental exosomes in maternal plasma and their effects on endothelial cell migration / C. Salomon, M.J. Torres, M. Kobayashi [et al.]. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – № 6. – P. e98667.
131. Placental Syncytiotrophoblast-Derived Extracellular Vesicles Carry Active NEP (Neprilysin) and Are Increased in Preeclampsia / M. Gill, C. Motta-Mejia, N. Kandzija [et al.]. // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 73. – № 5. – P. 1112–1119.
132. Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia via inflammasome activation in trophoblasts / S. Kohli, S. Ranjan, J. Hoffmann [et al.]. // *Blood.* – 2016. – Vol. 128. – № 17. – P. 2153–2164.
133. Epigenetic and senescence markers indicate an accelerated ageing-like state in women with preeclamptic pregnancies / S. Suvakov, R. Ghamrawi, H. Cubro [et al.]. // *EBioMedicine.* – 2021. – Vol. 70. – P. 103536.
134. Impact of Aging and Cellular Senescence in the Pathophysiology of Preeclampsia / S. Suvakov, A.G. Kattah, T. Gojkovic [et al.]. // *Compr Physiol.* – 2023. – Vol. 13. – № 4. – P. 5077–5114.
135. Новые технологии в решении проблем преэклампсии / Н.А. Никитина, И.С. Сидорова, М.Б. Агеев [и др.]. // *Акушерство и гинекология.* – 2022. – № 10. – С. 5-13.
136. Современные возможности транскриптомики в изучении преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, М.Б. Агеев [и др.]. // *Акушерство и гинекология.* – 2022. – № 7. – С. 5-12.
137. Aldridge, S. Single cell transcriptomics comes of age / S. Aldridge, S. Teichmann // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11. – № 1. – P. 4307.

138. deGPS is a powerful tool for detecting differential expression in RNA-sequencing studies / C. Chu, Z. Fang, X. Hua [et al.]. // BMC Genomics. – 2015. – Vol. 16. – № 1. – P. 455.
139. Million, M. RNA-Seq as an Effective Tool for Modern Transcriptomics, A Review-based Study / M. Million, T. Feyissa // Journal of Applied Research in Plant Sciences. – 2022. – Vol. 3. – № 2. – P. 236–241.
140. Transcriptomic Profiling Using Next Generation Sequencing - Advances, Advantages, and Challenges / K. Anamika, S. Verma, A. Jere [et al.]. // Next Generation Sequencing - Advances, Applications and Challenges. InTech; 2016.
141. Priest, J.R. A primer to clinical genome sequencing / J.R. Priest // Curr Opin Pediatr. – 2017. – Vol. 29. – № 5. – P. 513–519.
142. The RNA landscape of the human placenta in health and disease / S. Gong, F. Gaccioli, J. Dopierala [et al.]. // Nat Commun. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 2639.
143. Gene expression profiling of pre-eclamptic placentae by RNA sequencing / T. Kaartokallio, A. Cervera, A. Kyllönen [et al.]. // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 14107.
144. Transcriptomic signatures of villous cytotrophoblast and syncytiotrophoblast in term human placenta / C. Rouault, K. Clément, M. Guesnon [et al.]. // Placenta. – 2016. – Vol. 44. – P. 83–90.
145. A complex association between DNA methylation and gene expression in human placenta at first and third trimesters / Y.C. Lim, J. Li, Y. Ni [et al.]. // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 7. – P. e0181155.
146. Gene markers of normal villous maturation and their expression in placentas with maturational pathology / K. Leavey, S. J. Benton, D. Grynspan [et al.]. // Placenta. – 2017. – Vol. 58. – P. 52–59.
147. Wang, B. Integrated RNA-seq and ChIP-seq analysis reveals a feed-forward loop regulating H3K9ac and key labor drivers in human placenta / B. Wang, P. Wang, N. Parobchak // Placenta. – 2019. – Vol. 76. – P. 40–50.
148. Altered global gene expression in first trimester placentas of women destined to develop preeclampsia / S.A. Founds, Y.P. Conley, J.F. Lyons-Weiler [et al.]. // Placenta. – 2009. – Vol. 30. – № 1. – P. 15–24.

149. Extensive shift in placental transcriptome profile in preeclampsia and placental origin of adverse pregnancy outcomes / S. Sober, M. Reiman, T. Kikas [et al.]. // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 13336.
150. Placental transcriptional and histologic subtypes of normotensive fetal growth restriction are comparable to preeclampsia / I. Gibbs, K. Leavey, S.J. Benton [et al.]. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 220. – P. 110.e1-110.e21.
151. Transcriptomic profiling in human decidua of severe preeclampsia detected by RNA sequencing / J. Tong, W. Zhao, H. Lv [et al.]. // *J Cell Biochem.* – 2018. – Vol. 119 – № 1. – P. 607–615.
152. Sitras, V. Gene expression profile in cardiovascular disease and preeclampsia: a meta-analysis of the transcriptome based on raw data from human studies deposited in Gene Expression Omnibus / V. Sitras, C. Fenton, G. Acharya // *Placenta.* – 2015. – Vol. 36. – № 2. – P. 170–178.
153. A lesson for cancer research: placental microarray gene analysis in preeclampsia / F. Louwen, C. Muschol-Steinmetz, J. Reinhard [et al.]. // *Oncotarget.* – 2012. – Vol. 3. – P. 759–773.
154. Distinct placental molecular processes associated with early-onset and late-onset preeclampsia / Z. Ren, Y. Gao, Y. Gao [et al.]. // *Theranostics.* – 2021. – Vol. 11. – № 10. – P. 5028–5044.
155. Integrative single-cell and cell-free plasma RNA transcriptomics elucidates placental cellular dynamics / J.C.H. Tsang, J.S.L. Vong, L. Ji [et al.]. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2017. – Vol. 114. – № 37. – P. E7786–E7795.
156. Gresele, P. Antiplatelet Agents / P. Gresele // *Handbook of Experimental Pharmacology.* – 2012. – P. 435–445.
157. The dysregulation of miRNAs in epilepsy and their regulatory role in inflammation and apoptosis / G. Xie, H. Chen, C. He [et al.]. // *Funct Integr Genomics.* – 2023. – Vol. 23. – № 3. – P. 287.
158. Lee, R.C. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* / R.C. Lee, R.L. Feinbaum, V. Ambros // *Cell.* – 1993. – Vol. 75. – P. 843–854.

159. Chen, D. B. Human placental microRNAs and preeclampsia / D.B. Chen, W. Wang // *Biol. Reprod.* – 2013. – Vol. 88. – № 5. – P. 11.
160. MiRBase: the microRNA database the archive for microRNA sequences and annotations. URL: <https://www.mirbase.org/> (дата обращения: 11.12.2024).
161. New biomarkers in peripheral blood of patients with ovarian cancer: high expression levels of miR-16-5p, miR-17-5p, and miR-638 / M.A. Saral, S.B. Tuncer, D.A. Odemis [et al.]. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2022. – Vol. 305. – № 1. – P. 193–201.
162. Dicer1 is essential for female fertility and normal development of the female reproductive system / X. Hong, L.J. Luense, L.K. McGinnis [et al.]. // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149. – № 12. – P. 6207–6212.
163. Dicer-dependent miRNAs provide an endogenous restraint on cytotrophoblast proliferation / K. Forbes, F. Farrokhnia, J.D. Aplin [et al.]. // *Placenta.* – 2012. – Vol. 33. – № 7. – P. 581–585.
164. MicroRNAs in placental health and disease / J. F. Mouillet, Y. Ouyang, C. B. Coyne [et al.]. // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 213. – № 4. – P. S163–S172.
165. Pathophysiology of Preeclampsia: The Role of Exosomes / K. Matsubara, Y. Matsubara, Y. Uchikura [et al.]. // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22. – № 5. – P. 2572.
166. Placenta-Derived MicroRNAs in the Pathophysiology of Human Pregnancy / P. Xu, Y. Ma, H. Wu [et al.]. // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 646326.
167. From molecules to medicine: a future cure for preeclampsia? / M.K. Santillan, D.A. Santillan, C.D. Sigmund [et al.]. // *Drug News Perspect.* – 2009. – Vol. 22. – № 9. – P. 531–541.
168. MicroRNA regulation of DNA repair gene expression in hypoxic stress / M. E. Crosby, R. Kulshreshtha, M. Ivan [et al.]. // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69. – № 3. – P. 1221–1229.
169. Lee, H. Single point mutation of microRNA may cause butterfly effect on alteration of global gene expression / H. Lee, C.Y. Chen, L.C. Au // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 404. – № 4. – P. 1065–1069.

170. Imprinted MicroRNA Gene Clusters in the Evolution, Development, and Functions of Mammalian Placenta / E.C. Malnou, D. Umlauf, M. Mouysset [et al.]. // *Front Genet.* – 2019. – Vol. 9. – P. 706.
171. Coordinated Expressional Landscape of the Human Placental miRNome and Transcriptome / R. Inno, T. Kikas, K. Lillepea [et al.]. // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 697947.
172. Distinct communication patterns of trophoblastic miRNA among the maternal-placental-fetal compartments / A.G. Paquette, T. Chu, X. Wu [et al.]. // *Placenta.* – 2018. – Vol. 72–73. – P. 28–35.
173. Вьюшина, А.В. Некоторые аспекты современного состояния проблемы пренатального стресса и роль окислительного стресса в реализации его последствий / А.В. Вьюшина, Н.Э. Ордян // *Успехи современной биологии.* – 2021. – Т. 141. – № 2. – С. 133–148.
174. Early-onset preeclampsia, plasma microRNAs, and endothelial cell function / S.V. Lip, M.V. Boekschoten, G.J. Hooiveld [et al.]. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 222. – № 5. – P. 497.e1-497.e12.
175. Placental microRNA expression in pregnancies complicated by superimposed preeclampsia on chronic hypertension / E. S. Vashukova, A. S. Glotov, P. V. Fedotov [et al.]. // *Mol Med Rep.* – 2016. – Vol. 14. – № 1. – P. 22–32.
176. Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Associated microRNAs Are Dysregulated in Placental Tissues Affected with Gestational Hypertension, Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction / I. Hromadnikova, K. Kotlabova, L. Hympanova [et al.]. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – P. e0138383.
177. microRNAs are biomarkers of oncogenic human papillomavirus infections / X. Wang, H. K. Wang, Y. Li [et al.]. // *P. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol. 111. – № 11. – P. 4262–4267.
178. Evolution of the miR-290-295/miR-371-373 cluster family seed repertoire / S. Wu, M. Aksoy, J. Shi [et al.]. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – № 9. – P. e108519.
179. Jairajpuri, D.S. MicroRNA expression pattern in pre-eclampsia (Review) / D.S. Jairajpuri, W.Y. Almawi // *Mol Med Rep.* – 2016. – Vol. 13. – № 3. – P. 2351-2358.

180. Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia / B.L. Pineles, R. Romero, D. Montenegro [et al.]. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 196. – P. 261.e1–e6.
181. Future perspective of preeclampsia by miRNA / T. Gunel, M.K. Hosseini, E. Gumusoglu [et al.]. // *Global J Hum Genet Gene Ther.* – 2014. – Vol. 2. – P. 53–67.
182. Roles of microRNAs in preeclampsia / Y. Lv, C. Lu, X. Ji [et al.]. // *J Cell Physiol.* – 2019. – Vol. 234. – № 2. – P. 1052–1061.
183. MicroRNAs in pregnancy and gestational diabetes mellitus: emerging role in maternal metabolic regulation / C. Pirier, V. Desgagné, R. Guérin [et al.]. // *Curr. Diab Rep.* – 2017. – Vol. 17. – № 5. – P. 35.
184. Cai, M. Small molecule, big prospects: microRNA in pregnancy and its complications / M. Cai, G. K. Kolluru, A. Ahmed // *J. Pregnancy.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 15.
185. Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes / S.S. Luo, O. Ishibashi, G. Ishikawa, [et al.]. // *Biology of reproduction.* – 2009. – Vol. 81. – № 4. – P. 717–729.
186. Association of Circulating miRNA Expression with Preeclampsia, Its Onset, and Severity / Z. Kolkova, V. Holubekova, M. Grendar [et al.]. // *Diagnostics (Basel).* – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 476.
187. Circulating miRNAs and Preeclampsia: From Implantation to Epigenetics / S. R. Giannubilo, M. Cecati, D. Marzioni [et al.]. // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25. – № 3. – P. 1418.
188. Hromadnikova, I. Cardiovascular Disease-Associated MicroRNA Dysregulation during the First Trimester of Gestation in Women with Chronic Hypertension and Normotensive Women Subsequently Developing Gestational Hypertension or Preeclampsia with or without Fetal Growth Restriction / I. Hromadnikova, K. Kotlabova, L. Krofta // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10. – № 2. – P. 256.
189. Maternal endothelial progenitor colony-forming units with macrophage characteristics are reduced in preeclampsia / C. Lin, A. Rajakumar, D.A. Plymire [et al.]. // *Am J Hypertens.* – 2009. – Vol. 22. – № 9. – P. 1014–1019.

190. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов, 2022 – 73 с.
191. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации / Ассоциация нефрологов, 2024 – 233 с.
192. Sundaram, V. A study to compare maternal and perinatal outcome in early vs. late onset preeclampsia / V. Sundaram // *Obstet Gynecol Sci.* – 2020. – Vol. 63. – № 3. – P. 270–277.
193. Лю, Х. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2021. – Vol. 56. – № 11. – P. 760–766.
194. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных / Н. Е. Кан, Л. А. Беднягин, Н. В. Долгушина [и др.]. // *Акушерство и гинекология.* – 2016. – Т. 6. – С. 39-44.
195. Risk Prediction Model of Early-Onset Preeclampsia Based on Risk Factors and Routine Laboratory Indicators / Y. Xue, N. Yang, X. Gu [et al.]. // *Life (Basel).* – 2023. – Vol. 13. – № 8. – P. 1648.
196. Preeclampsia: risk factors and neonatal outcomes associated with early-versus late-onset diseases / O. Weitzner, Y. Yagur, T. Weissbach [et al.]. // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2018. – Vol. 33. – № 5. – P. 780–784.
197. Combined maternal risk factors and the Quadruple test to predict late-onset preeclampsia in pregnant Thai women / P. Bunyapipat, N. Pruksanusak, C. Suwanrath [et al.]. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2023. – Vol. 23. – P. 277.
198. Роль прегравидарной массы тела и ее гестационного увеличения в развитии различных вариантов преэклампсии / К. Б. Покусаева, А. С. Кривенко, Н. Ю. Каткова [и др.]. // *Медицинский алфавит.* – 2020. – Т. 4. – С. 11–15.
199. Федоренко, В.А. Нарушения фибринолиза в акушерско-гинекологической практике / В.А. Федоренко, А.П. Мельников // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2022. – Т. 22. – № 6. – С. 18–26.
200. Strategies for the prediction of late preeclampsia / R. Mula, E. Meler, G. Albaiges [et al.]. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32. – № 22. – P. 3729–3733.

201. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews / R. Townsend, A. Khalil, Y. Premakumar [et al.]. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 54. – № 1. – P. 16–27.
202. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China / Y. Yang, I. Le Ray, J. Zhu [et al.]. // *JAMA Netw Open.* – 2021. – Vol. 4. – № 5. – P. e218401.
203. The risk of complications in second pregnancy by maternal BMI: The role of first-pregnancy complications, pregestational diabetes and chronic hypertension / H. Sormunen-Harju, S. Koivusalo, M. Gissler [et al.]. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2021. – Vol. 100. – № 3. – P. 489–496.
204. Liu, X. *Zhonghua Fu Chang Ke Ca Zhi.* – 2021. – Vol. 56, № 11. – P. 760–766.
205. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies / E. Bartsch, K. E. Medcalf, A. L. Park [et al.]. // *BMJ.* – 2016. – Vol. 353. – P. i1753.
206. Nie, X. Analysis of risk factors of preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension and its impact on pregnancy outcomes / X. Nie, Z. Xu, H. Ren // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2024. – Vol. 24. – P. 307.
207. Braunthal, S. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment / S. Braunthal, A. Brateanu // *SAGE Open Med.* – 2019. – Vol. 7. – P. 2050312119843700.
208. The impact of prior preeclampsia on the risk of superimposed preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes in patients with chronic hypertension / B.M. Sibai, M.A. Koch, S. Freire [et al.]. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 204. – P. 345.e1–345.e6.
209. Ngene, N.C. Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy / N.C. Ngene, J. Moodley // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32. – P. 1368–1377.
210. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin № 203: Chronic Hypertension in Pregnancy / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 133. – P. e26–e50.

211. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / K. Bramham, B. Parnell, C. Nelson-Piercy [et al.]. // *BMJ*. – 2014. – Vol. 348. – P. g2301.
212. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy / A.T. Tita, J.M. Szychowski, K. Boggess [et al.]. // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386. – P. 1781–1792.
213. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: A meta-analysis / L. Yan, Y. Jin, H. Hang [et al.]. // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97. – P. e12192.
214. The etiology of preeclampsia / E. Jung, R. Romero, L. Yeo [et al.]. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – P. S844–S866.
215. Gestational diabetes and preeclampsia--similar risk factor profiles? / S. Schneider, N. Freerksen, S. Röhrig [et al.]. // *Early Hum Dev.* – 2012. – Vol. 88. – P. 179–184.
216. Duckitt, K. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies / K. Duckitt, D. Harrington // *BMJ*. – 2005. – Vol. 330. – P. 565.
217. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes / HAPO Study Cooperative Research Group, B. E. Metzger, L. P. Lowe [et al.]. // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1991–2002.
218. 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.e1-44.e12.
219. A study to compare maternal and perinatal outcome in early vs. late onset preeclampsia / P. Wadhwani, P.K. Saha, J.K. Kalra [et al.]. // *Obstet Gynecol Sci.* – 2020. – Vol. 63. – № 3. – P. 270–277.
220. Risk Factors for Early and Late Onset Preeclampsia in Reunion Island: Multivariate Analysis of Singleton and Twin Pregnancies. A 20-Year Population-Based Cohort of 2120 Preeclampsia Cases / P.-Y. Robillard, M. Boukerrou, G. Dekker, [et al.]. // *Reprod. Med.* – 2021. – Vol. 2. – P. 131–143.
221. Gomathy, E. Early onset and late onset preeclampsia-maternal and perinatal outcomes in a Rural tertiary health center / E. Gomathy, L. Akurati, K. Radhika //

- International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 7. – № 6. – P. 2266–2269.
222. Pre-eclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum / F. Pettit, G. Mangos, G. Davis [et al.]. // *Pregnancy Hypertens.* – 2015. – Vol. 5. – P. 198–204.
223. Ранняя и поздняя преэклампсия: материнские, перинатальные исходы и патоморфологические изменения плаценты / А.Н. Нургалиева, Г.Т. Нургалиева, М.К. Кадыргазина [и др.]. // *Наука и Здравоохранение.* – 2021. – Т. 5. – № 23. – С. 40–48.
224. Pregnancy induced hypertension and outcomes in early and moderate preterm infants / C.Q. Lu, J. Lin, L. Yuan [et al.]. // *Pregnancy Hypertension.* – 2018. – Vol. 14. – P. 68–71.
225. Early and late preeclampsia: a comprehensive cohort study of laboratory and clinical outcomes according to the new ISHHP criteria / A. Wojtowicz, M. Zembala-Szczerba, D. Babczyk [et al.]. // *Int J Hypertens.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 1–9.
226. Akurati, L. Early-onset versus late-onset preeclampsia – maternal and perinatal outcomes in a rural community health center / L. Akurati, K. Radhika // *Contraception Int J Reprod, Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 7. – № 6. – P. 2266.
227. Clinical presentation, maternal-fetal, and neonatal outcomes of early-onset versus late onset preeclampsia-eclampsia syndrome in a teaching hospital in a low-resource setting: A retrospective cohort study / H. Teka, A. Yemane, H. E. Abraha [et al.]. // *PLoS One.* – 2023. – Vol. 18. – № 2. – P. e0281952.
228. Early-and Late-Onset Preeclampsia: A Comprehensive Cohort Study of Laboratory and Clinical Findings according to the New ISHHP Criteria / A. Wójtowicz, M. Zembala-Szczerba, D. Babczyk [et al.]. // *Int J Hypertens.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 1–9.
229. Circulating C19MC microRNAs in preeclampsia, gestational hypertension, and fetal growth restriction / I. Hromadnikova, K. Kotlabova, M. Ondrackova [et al.]. // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 186041.

230. The primate-specific microRNA gene cluster (C19MC) is imprinted in the placenta / M. Noguier-Dance, S. Abu-Amero, M. Al-Khtib [et al.]. // *Hum Mol Genet.* – 2010. – Vol. 19. – № 18. – P. 3566–3582.
231. Suarez, Y. MicroRNAs as novel regulators of angiogenesis / Y. Suarez // *Circ Res.* – 2009. – Vol. 104. – № 4. – P. 442–454.
232. Circulating MicroRNAs as Biomarkers for Diagnosis and Prediction of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Yin, M. Liu, H. Yu [et al.]. // *Eur. J. Obs. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2020. – Vol. 253. – P. 121–132.
233. Pregnancy-associated miRNA-clusters / D.M. Morales-Prieto, S. Ospina-Prieto, W. Chaiwangyen [et al.]. // *Journal of Reproductive Immunology.* – 2013. – Vol. 97. – № 1. – P. 51–61.
234. Veit, T.D. Tolerance versus immune response - microRNAs as important elements in the regulation of the HLA-G gene expression / T.D. Veit, J.A. Chies // *Transpl Immunol.* – 2009. – Vol. 20. – № 4. – P. 229–231.
235. Pan Q. MicroRNA signature and regulatory functions in the endometrium during normal and disease states / Q. Pan, N. Chegini // *Semin Reprod Med.* – 2008. – Vol. 26. – № 6. – P. 479–493.
236. The regulatory role of microRNAs in angiogenesis-related diseases / L. L. Sun, W. D. Li, F. R. [et al.]. // *J Cell Mol Med.* – 2018. – Vol. 22. – № 10. – P. 4568–4587.
237. MicroRNA-103a-3p promotes metastasis by targeting TPD52 in salivary adenoid cystic carcinoma / M. Fu, C.W. Chen, L.Q. Yang [et al.]. // *Int J Oncol.* – 2020. – Vol. 57. – № 2. – P. 574–586.
238. Identification of MicroRNAs as Breast Cancer Prognosis Markers through the Cancer Genome Atlas / J.T. Chang, F. Wang, W. Chapin [et al.]. // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – № 12. – P. e0168284.
239. Cheng, M. Downregulation of HMGB1 by miR-103a-3p Promotes Cell Proliferation, Alleviates Apoptosis and Inflammation in a Cell Model of Osteoarthritis / M. Cheng, Y. Wang // *Iran J Biotechnol.* – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. e2255.

240. Circulating miR-103a-3p contributes to angiotensin II-induced renal inflammation and fibrosis via a SNRK/NF- $\kappa$ B/p65 regulatory axis / Q. Lu, Z. Ma, Y. Ding [et al.]. // Nat. Commun. – 2019. – Vol. 10. – P. 2145.
241. Effects of miR-103a-3p on the autophagy and apoptosis of cardiomyocytes by regulating Atg5 / C. Zhang, C. Zhang, H. Wang [et al.]. // Int. J. Mol. Med. – 2019. – Vol. 43. – P. 1951–1960.
242. miR-18a Contributes to Preeclampsia by Downregulating Smad2 (Full Length) and Reducing TGF- $\beta$  Signaling / P. Xu, Z. Li, Y. Wang [et al.]. // Mol Ther Nucleic Acids. – 2020. – Vol. 22. – P. 542–556.
243. MicroRNA expression profiles of trophoblastic cells / D.M. Morales-Prieto, W. Chaiwangyen, S. Ospina-Prieto [et al.]. // Placenta. – 2012. – Vol. 33. – P. 725–734.
244. Up-regulation of LncRNA NEAT1 induces apoptosis of human placental trophoblasts / F. Xufei, Z. Xiujuan, L. Jianyi [et al.]. // Free Radic Res. – 2020. – Vol. 54. – № 8-9. – P. 678–686. –
245. Circulating microRNA expression as predictor of preeclampsia and its severity / D. S. Jairajpuri, Z. H. Malalla, N. Mahmood [et al.]. // Gene. – 2017. – Vol. 627. – P. 543–548.
246. Cheng, J.C. TGF- $\beta$ 1 Inhibits Human Trophoblast Cell Invasion by Upregulating Connective Tissue Growth Factor Expression / J.C. Cheng, H.M. Chang, P.C.K. Leung // Endocrinology. – 2017. – Vol. 158. – P. 3620–3628.
247. Effects of transforming growth factor- $\beta$ 1 on the proliferation and invasion of the HTR-8/SVneo cell line / Y. Zuo, Z. Fu, Y. Hu [et al.]. // Oncol. Lett. – 2014. – Vol. 8. – P. 2187–2192.
248. Aberrant TGF $\beta$  Signaling Contributes to Altered Trophoblast Differentiation in Preeclampsia / J. Xu, T. Sivasubramaniyam, Y. Yinon [et al.]. // Endocrinology. – 2016. – Vol. 157. – P. 883–899.
249. MiR-18a-5p Promotes Proliferation, Migration, and Invasion of Endometrial Cancer Cells by Targeting THBD / H. Dong, Y. Li, J. Zhou [et al.]. // Crit Rev Eukaryot Gene Expr. – 2021. – Vol. 31– № 2. – P. 63–73.

250. MiR-18a-5p aggravates homocysteine-induced myocardial injury via autophagy / J. Yin, L. Hu, X. Han [et al.]. // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2023. – Vol. 48. – № 1. – P. 24–33.
251. miR-487b promotes human umbilical vein endothelial cell proliferation, migration, invasion and tube formation through regulating THBS1 / N. Feng, Z. Wang, Z. Zhang [et al.]. // *Neurosci Lett.* – 2015. – Vol. 591. – P. 1–7.
252. DNA methylation-regulated and tumor-suppressive roles of miR-487b in colorectal cancer via targeting MYC, SUZ12, and KRAS / X. Chen, Z.F. Lin, W.J. Xi [et al.]. // *Cancer Med.* – 2019. – Vol. 8. – № 4. – P. 1694–1709.
253. MiR-487b suppressed inflammation and neuronal apoptosis in spinal cord injury by targeted Ifitm3 / D. Tong, Y. Zhao, Y. Tang [et al.]. // *Metab Brain Dis.* – 2022. – Vol. 37. – № 7. – P. 2405–2415.
254. Integrative Analysis of the Age-Related Dysregulated Genes Reveals an Inflammation and Immunity-Associated Regulatory Network in Alzheimer's Disease / Z. Wu, L. Dong, Z. Tian [et al.]. // *Mol Neurobiol.* – 2024. – Vol. 61. – № 8. – P. 5353–5368.
255. The Role of Cluster C19MC in Pre-Eclampsia Development / I. Jaszczuk, I. Winkler, D. Koczkodaj [et al.]. // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23. – № 22. – P. 13836.
256. Expression profile of C19MC microRNAs in placental tissue in pregnancy-related complications / I. Hromadnikova, K. Kotlabova, M. Ondrackova [et al.]. // *DNA Cell Biol.* – 2015. – Vol. 34. – № 6. – C. 437–457.
257. High-throughput miRNA sequencing of the human placenta: expression throughout gestation / T.L. Gonzalez, L.E. Eisman, N.V. Joshi [et al.]. // *Epigenomics.* – 2021. – Vol. 13. – № 13. – P. 995–1012.
258. MiR-5582-5p inhibits cell proliferation of non-small cell lung cancer through targeting FGF-10 / T. Han, Y. Mei, Y. Wang [et al.]. // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2019. – Vol. 12. – № 3. – P. 1087–1094.
259. Novel miR-5582-5p functions as a tumor suppressor by inducing apoptosis and cell cycle arrest in cancer cells through direct targeting of GAB1, SHC1, and CDK2 / H.J.

- An, S.Y. Kwak, J.O. Yoo [et al.]. // *Biochim Biophys Acta*. – 2016. – Vol. 1862. – № 10. – P. 1926–1937.
260. Hsa-miR-5582-3P regulatory effect on TGF $\beta$  signaling through targeting of TGF $\beta$ -R1, TGF $\beta$ -R2, SMAD3, and SMAD4 transcripts / E. Abedini Bakhshmand, B. Mohammad Soltani, A. Fasihi [et al.]. // *J Cell Biochem*. – 2018. – Vol. 119. – № 12. – P. 9921–9930.
261. Zhu, Y. Three miRNAs cooperate with host genes involved in human cardiovascular disease / Y. Zhu, J. Xie, H. Sun // *Hum Genomics*. – 2019. – Vol. 13. – № 1. – P. 40.
262. MicroRNA Profiles of Maternal and Neonatal Endothelial Progenitor Cells in Preeclampsia / L. Brodowski, B. Schröder-Heurich, S. von Hardenberg [et al.]. // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22. – № 10. – P. 5320.
263. miRNAs associated with endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response during decidualization / E. Soczewski, J. M. Murrieta-Coxca, L. Miranda [et al.]. // *Reprod Biomed Online*. – 2023. – Vol. 47. – № 5. – P. 103289.
264. Endoplasmic reticulum stress impairs trophoblast syncytialization through upregulation of HtrA4 and causes early-onset preeclampsia / X. Yuan, X. Liu, F. Zhu [et al.]. // *J Hypertens*. – 2023. – Vol. 41. – № 12. – P. 2095–2106.
265. Recurrent implantation failure versus recurrent implantation success: a preliminary study at proteomic level / J. Zhao, J. Hao, B. Xu [et al.]. // *Gynecol Endocrinol*. – 2023. – Vol. 39. – № 1. – P. 2217261.
266. Sahay, A. Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development / A. Sahay, A. Kale, S. Joshi // *Neuropeptides*. – 2020. – Vol. 83. – P. 102075.
267. Neurotrophins: are they involved in immune tolerance in pregnancy? / Y.P. Milyutina, A.V. Arutjunyan, A.V. Korenevsky [et al.]. // *Am J Reprod Immunol*. – 2023. – Vol. 89. – № 4. – P. e13694.
268. Особенности экспрессии плацентарных микроРНК у пациенток с преэклампсией и задержкой роста плода / Н.А. Никитина, И.С. Сидорова, М.П. Райгородская [и др.]. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2024. – Т. 24. – № 6. – С. 14-25.

269. Winger, E.E. First-trimester maternal cell microRNA is a superior pregnancy marker to immunological testing for predicting adverse pregnancy outcome / E.E. Winger, J.L. Reed, X. Ji // *J Reprod Immunol.* – 2015. – Vol. 110. – P. 22–35.
270. Li, Q. The role of Wnt/ $\beta$ -catenin-lin28a/let-7 axis in embryo implantation competency and epithelial-mesenchymal transition (EMT) / Q. Li, J. Shi, W. Liu // *Cell Commun Signal.* – 2020. – Vol. 18. – P. 108.
271. Trophoctoderm Transcriptome Analysis in LIN28 Knockdown Ovine Conceptuses Suggests Diverse Roles of the LIN28-let-7 Axis in Placental and Fetal Development / A. Ali, M.A. Iqbal, M.W. Abbas [et al.]. // *Cells.* – 2022. – Vol. 11.
272. Lin28A and Lin28B inhibit let-7 microRNA biogenesis by distinct mechanisms / E. Piskounova, C. Polytarchou, J.E. Thornton [et al.]. // *Cell.* – 2011. – Vol. 147. – P. 1066–1079.
273. Inactivation of nuclear Wnt-beta-catenin signaling limits blastocyst competency for implantation / H. Xie, S. Tranguch, X. Jia [et al.]. // *Development.* – 2008. – Vol. 135. – P. 717–727.
274. Trophoctoderm Transcriptome Analysis in LIN28 Knockdown Ovine Conceptuses Suggests Diverse Roles of the LIN28-let-7 Axis in Placental and Fetal Development / A. Ali, M.A. Iqbal, M.W. Abbas [et al.]. // *Cells.* – 2022. – Vol. 11. – P. 1234.
275. Let-7 inhibits the migration and invasion of extravillous trophoblast cell via targeting MDM4 / L. Zhang, K. Wang, Q. Wu [et al.]. // *Mol Cell Probes.* – 2019. – Vol. 45. – P. 48–56.
276. Expression profile of Let-7s in peripheral blood mononuclear cells of normal and severe preeclampsia pregnant women / D. Wang, N. Liu, Y. Tian [et al.]. // *Exp Mol Pathol.* – 2019. – Vol. 110. – P. 104263.
277. Preeclamptic plasma stimulates the expression of miRNAs, leading to a decrease in endothelin-1 production in endothelial cells / M. Caldeira-Dias, M.R. Luizon, E. Deffune [et al.]. // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 12. – P. 75–81.
278. Prediction of Early- and Late-Onset Pre-Eclampsia in the Preclinical Stage via Placenta-Specific Extracellular miRNA Profiling / A.V. Timofeeva, I.S. Fedorov, Y.V. Sukhova [et al.]. // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24. – № 9. – P. 8006.

279. Expression of let-7i in the placenta of pregnant women with preeclampsia / Y.Y. Xu, Y. Cao, F.F. Zhang [et al.]. // *Jiangsu Med J.* – 2013. – Vol. 39. – № 4. – P. 409–411.
280. Aberrant Expression of miR-1301 in Human Cancer / C. Zhong, Y. Dong, Q. Zhang [et al.]. // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 11. – P. 789626.
281. An increased population of regulatory T cells improves the pathophysiology of placental ischemia in a rat model of preeclampsia / D.C. Cornelius, L.M. Amaral, A. Harmon [et al.]. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2015. – Vol. 309. – P. R884-R891.
282. Placental miR-1301 is dysregulated in early-onset preeclampsia and inversely correlated with maternal circulating leptin / M.S. Weedon-Fekjær, Y. Sheng, M. Sugulle [et al.]. // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35. – № 9. – P. 709–717.
283. Оценка уровня микроРНК в плаценте при тяжелом гестозе на фоне гестационного сахарного диабета / В.С. Пакин, Е.С. Вашукова, Р.В. Капустин [и др.]. // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 110–115.
284. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs on gastric cancer / T. Li, X. Mo, L. Fu [et al.]. // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7. – № 8. – P. 8601–8612.
285. Madsen, H. Blood-oxygen transport in first trimester of diabetic pregnancy / H. Madsen, J. Ditzel // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 1984. – Vol. 63. – № 4. – P. 317–320.
286. Hydroxysteroid (17- $\beta$ ) dehydrogenase 1 is dysregulated by miR-210 and miR-518c that are aberrantly expressed in preeclamptic placentas: a novel marker for predicting preeclampsia / O. Ishibashi, A. Ohkuchi, M.M. Ali [et al.]. // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59. – № 2. – P. 265–273.
287. Human trophoblast epithelial-mesenchymal transition in abnormally invasive placenta / S.C. DaSilva-Arnold, S. Zamudio, A. Al-Khan [et al.]. // *Biol Reprod.* – 2018. – Vol. 99. – P. 409–421.
288. Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-451a represses epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by inhibiting ADAM10 / Y. Xu, Y. Lai, Cao L. [et al.]. // *RNA Biol.* – 2021. – Vol. 18. – P. 1408–1423.

289. Wang, D. The emerging roles of placenta-specific microRNAs in regulating trophoblast proliferation during the first trimester / D. Wang, W. Song, Q. Na // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2012. – Vol. 52. – P. 565–570.
290. Abundant expression and hemimethylation of C19MC in cell cultures from placenta-derived stromal cells / I. Flor, A. Neumann, C. Freter [et al.]. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2012. – Vol. 422. – № 3. – P. 411–416.
291. Идентификации ассоциированных с преэклампсией микроРНК методом глубокого секвенирования и количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени / А.В. Тимофеева, В.А. Гусар, К.Н. Прозоровская [и др.]. // *Акушерство и гинекология.* – 2016. – № 8. – С. 60–70.
292. Gestational hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction induce dysregulation of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNAs in maternal whole peripheral blood / I. Hromadnikova, K. Kotlabova, L. Hympanova [et al.]. // *Thromb Res.* – 2016. – Vol. 137. – P. 126–140.
293. Wang, Y. Aberrantly up-regulated miR-20a in pre-eclamptic placenta compromised the proliferative and invasive behaviors of trophoblast cells by targeting forkhead box protein A1 / Y. Wang, Z. Pan, S. Luo // *Int J Biol Sci.* – 2014. – Vol. 10. – № 9. – P. 973–982.
294. hsa-miR-20a-5p attenuates allergic inflammation in HMC-1 cells by targeting HDAC4 / Y. Lu, Z. Li, B. Xie [et al.]. // *Mol Immunol.* – 2019. – Vol. 107. – P. 84–90.
295. Eph receptors and ephrin ligands: important players in angiogenesis and tumor angiogenesis / B. Mosch, B. Reissenweber, C. Neuber [et al.]. // *J Oncol.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 135285.
296. . MiR-16 inhibits the proliferation and angiogenesis-regulating potential of mesenchymal stem cells in severe pre-eclampsia / Wang Y., Fan H., Zhao G., [et al.]. // *FEBS J.* – 2012. – Vol. 279. – № 24. – P. 4510–4524.
297. The myc-miR-17-92 axis blunts TGF- $\beta$  signaling and production of multiple TGF- $\beta$ -dependent antiangiogenic factors / M. Dews, J. L. Fox, S. Hultine [et al.]. // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70. – P. 8233–8246.

298. MiR-146a-5p-mediated suppression on trophoblast cell progression and epithelial-mesenchymal transition in preeclampsia / P. Peng, H. Song, C. Xie [et al.]. // *Biol Res.* – 2021. – Vol 54. – № 1. – P. 30.
299. microRNA-146a-5p association with the cardiometabolic disease risk factor TMAO / A. R. Coffey, M. Kanke, T. L. Smallwood [et al.]. // *Physiol Genomics.* – 2019. – Vol. 51. – № 2. – P. 59–71.
300. MicroRNA-181 in cardiovascular disease: Emerging biomarkers and therapeutic targets / B. Lv, S. He, P. Li [et al.]. // *FASEB J.* – 2024. – Vol. 38. – № 9. – P. e23635.
301. MiR-181a regulates lipid metabolism via IDH1 / B. Chu, T. Wu, L. Miao, [et al.]. // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 8801.
302. Elevated MicroRNA-181a-5p Contributes to Trophoblast Dysfunction and Preeclampsia / X. Huang, L. Wu, G. Zhang [et al.]. // *Reprod Sci.* – 2019. – Vol. 26. – № 8. – P. 1121–1129.
303. Differential expression of microRNAs in the placentae of Chinese patients with severe pre-eclampsia / Y. Hu, P. Li, S. Hao [et al.]. // *Clin Chem Lab Med.* – 2009. – Vol. 47. – № 8. – P. 923–929.
304. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and HELLP syndrome / Y. Zhou, M. McMaster, K. Woo [et al.]. // *Am J Pathol.* – 2002. – Vol. 160. – № 4. – P. 1405–1423.
305. MicroRNA-181a regulates local immune balance by inhibiting proliferation and immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells / Liu L., Wang Y., Fan H. [et al.]. // *Stem Cells.* – 2012. – Vol. 30. – № 8. – P. 1756–1770.
306. MicroRNA-574-5p promotes cell growth of vascular smooth muscle cells in the progression of coronary artery disease / Z. Lai, P. Lin, X. Weng [et al.]. // *Biomed Pharmacother.* – 2018. – Vol. 97. – P. 162–167.
307. Bostjancic E. MicroRNAs and cardiac sarcoplasmic reticulum calcium ATPase-2 in human myocardial infarction: expression and bioinformatic analysis / E. Bostjancic, N. Zidar, D. Glavac // *BMC Genom.* – 2012. – Vol. 13. – P. 552.

308. The Value of Circulating microRNAs for Diagnosis and Prediction of Preeclampsia: a Meta-analysis and Systematic Review / S. Qin, N. Sun, L. Xu [et al.]. // *Reprod Sci.* – 2022. – Vol. 29. – № 11. – P. 3078–3090.
309. Circulating Non-coding RNAs and Exosomes: Liquid Biopsies for Monitoring Preeclampsia / N. Li, Y. Gu, J. Tang [et al.]. // *Methods Mol Biol.* – 2023. – Vol. 2695. – P. 263–277.
310. Особенности экспрессии плацентарных микроРНК у пациенток с преэклампсией и задержкой роста плода / Н.А. Никитина, И.С. Сидорова, М.П. Райгородская [и др.]. // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2024. – Т. 24. – № 6. – С. 14-25.
311. MiR-181a-5p suppresses invasion and migration of HTR-8/SVneo cells by directly targeting IGF2BP2 / L. Wu, W. Y. Song, Y. Xie [et al.]. // *Cell Death Dis.* – 2018. – Vol. 9. – № 2. – P. 16.
312. Kosińska-Kaczyńska, K. Placental Syndromes – A New Paradigm in Perinatology / K. Kosińska-Kaczyńska // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19. – № 12. – P. 7392.
313. Single-cell profiling of the human decidual immune microenvironment in patients with recurrent pregnancy loss / C. Guo, P. Cai, L. Jin [et al.]. // *Cell Discov.* – 2021. – Vol. 7. – № 1. – P. 1.
314. Exosomal small RNA profiling in first-trimester maternal blood explores early molecular pathways of preterm preeclampsia / L. Gál, Á. Fóthi, G. Orosz [et al.]. // *Front Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1321191.
315. MicroRNAs as immune regulators and biomarkers in tuberculosis / L. Wang, Y. Xiong, B. Fu [et al.]. // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1027472.
316. Hsa-miR-5582-3P regulatory effect on TGFβ signaling through targeting of TGFβ-R1, TGFβ-R2, SMAD3, and SMAD4 transcripts / E. Abedini Bakhshmand, B. Mohammad Soltani, A. Fasihi [et al.]. // *J Cell Biochem.* – 2018. – Vol. 119. – № 12. – P. 9921–9930.