

УДК 618.3:616.8-009.24-02-036.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD77046>

Современные представления об этиологии, патогенезе и факторах риска преэклампсии

М.Ю. Абрамова, М.И. Чурносов

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Преэклампсия осложняет течение беременности в 2–8 % всех случаев. Преэклампсия, по данным литературы, ассоциирована с увеличением материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, а также является предиктором развития хронических заболеваний в отдаленном будущем, что представляет собой важную медико-социальную проблему. Особый интерес вызывают молекулярные механизмы этиопатогенеза и факторы риска преэклампсии, которые, к сожалению, в настоящее время недостаточно изучены и понятны, что диктует необходимость дальнейшего исследования данного грозного осложнения беременности. В данной статье рассмотрены современные представления об этиологии, патогенезе и факторах риска преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия; этиология; патогенез; факторы риска.

Как цитировать:

Абрамова М.Ю., Чурносов М.И. Современные представления об этиологии, патогенезе и факторах риска преэклампсии // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 5. С. 105–116. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD77046>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD77046>

Modern concepts of etiology, pathogenesis and risk factors for preeclampsia

Maria Yu. Abramova, Mikhail I. Churnosov

Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Preeclampsia is a serious complication of pregnancy and complicates its course in 2-8% of all cases. According to the literature, the disease is associated with an increase in maternal and perinatal morbidity and mortality, and is a predictor of the development of chronic diseases in the distant future, which is an important medical and social issue. Of particular interest is the study of the molecular mechanisms of etiopathogenesis and risk factors for preeclampsia, which, unfortunately, are currently poorly studied and understood, thus dictating the need for further study of this complication of pregnancy. This article discusses the current understanding of the etiology, pathogenesis and risk factors for preeclampsia.

Keywords: preeclampsia; etiology; pathogenesis; risk factors.

To cite this article:

Abramova MYu, Churnosov MI. Modern concepts of etiology, pathogenesis and risk factors for preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(5):105–116. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD77046>

Received: 29.07.2021

Accepted: 14.09.2021

Published: 29.10.2021

Согласно современным представлениям преэклампсия (ПЭ) клинически характеризуется развитием артериальной гипертензии ($\geq 140/90$ мм рт. ст.), протеинурии ($\geq 0,3$ г/сут) и сопровождается отеками и нарушением работы различных органов и систем [1]. Данные симптомы могут возникнуть как во время беременности (после 20-й недели), так и в послеродовом периоде (до 28 дней).

ПЭ осложняет течение беременности в 2–8 % всех случаев и является одной из основных причин материнской смертности во всем мире [2]. Согласно данным, опубликованным Департаментом мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения РФ в Статистическом сборнике 2018 г., в России заболеваемость женщин ПЭ средней степени тяжести составила 27,4 на 1000 родов, а ПЭ тяжелой степени — 8,4 [3].

Раннее начало ПЭ (до 34-й недели беременности) имеет наиболее неблагоприятные исходы как для матери, так и для плода. Женщины с ПЭ в анамнезе относятся к группе высокого риска по развитию в отдаленном будущем хронической артериальной гипертензии (ХАГ), сахарного диабета 2-го типа, почечной недостаточности, ишемической болезни сердца, различных форм аритмий и др. [4]. Несмотря на достижения современной медицины, единственным эффективным методом лечения ПЭ остается родоразрешение вне зависимости от срока гестации, что вносит существенный вклад в структуру перинатальной заболеваемости и смертности, основными причинами которых являются недоношенность, хроническая гипоксия и задержка роста плода [5].

Механизмы формирования ПЭ широко изучают во всем мире, существует более 30 гипотез развития данного осложнения беременности, в большинстве которых ключевую роль отводят нарушениям плацентации [6]. В настоящее время общепринята двухэтапная модель развития ПЭ, введенная Редманом в 1991 г. На первой стадии ПЭ происходят аномальная плацентация на ранних сроках беременности, приводящая к диссеминированной эндотелиальной дисфункции и формированию «материнского синдрома» на втором этапе [7]. Принято считать, что механизмы формирования ранней и поздней ПЭ отличаются. Так, позднее развитие ПЭ, наблюдаемое в 88 % всех случаев, обусловлено в основном «материнскими» причинами (метаболический синдром, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек и др.) в совокупности с плацентарной дисфункцией. Только у небольшой доли женщин с ПЭ, развившейся после 34-й недели беременности, наблюдаются признаки неполного ремоделирования спиральных артерий [8]. Раннее начало отмечено в 12 % всех случаев ПЭ и ассоциировано с обширными поражениями плаценты и более высоким риском развития осложнений у матери и плода. Триггерным фактором раннего формирования ПЭ служит нарушение плацентации на начальных этапах гестации [9].

При физиологически протекающей беременности в момент имплантации происходит внедрение синцитиотрофобласта в эндометрий, что обеспечивает гистиотрофное питание эмбриона до установления гематотрофного типа питания. Затем идет ретроградная инвазия эндovasкулярного трофобласта в маточные сосуды, который замещает эндотелиальную выстилку сосудов [10]. Данные перестройки вызывают апоптоз мышечной стенки спиральных артерий, в результате которого образуется сосудистое ложе с низким интраваскулярным давлением, что способствует поддержанию адекватной перфузии плаценты на протяжении всей беременности. При ПЭ данные процессы нарушаются, что в итоге ведет к неполноценной инвазии трофобласта и нарушению формирования маточно-плацентарного кровотока [11].

Раннее развитие эмбриона и плаценты происходит в условиях физиологически низкого содержания кислорода (1–2 %), что, вероятно, необходимо для предотвращения оксидативного повреждения плода и нормального функционирования клеток трофобласта [12]. Низкий уровень кислорода стимулирует повышенную экспрессию факторов, индуцированных гипоксией (HIF-1 α и HIF-2 α), и трансформирующего фактора роста β (TGF- β), которые также тормозят переход трофобласта к инвазивному типу. Интенсификация маточно-плацентарного кровотока начинается с 10-й недели гестации, что сопровождается существенным увеличением парциального давления кислорода, снижением экспрессии HIF-1 α /HIF-2 α и TGF- β , перестройкой трофобласта из пролиферативного в инвазивный тип, который и обеспечивает нормальную трансформацию маточных сосудов. При сохраняющейся стойкой гипоксии после 10-й недели гестации нарушаются процессы дифференцировки трофобласта, что приводит к его недостаточно глубокой инвазии и атипичной трансформации спиральных артерий [13]. Одним из механизмов, нарушающих процессы инвазии, является сохраняющаяся сверхэкспрессия HIF-1 α /HIF-2 α и TGF- β , опосредованная гипоксией. R.E. Albers и соавт. (2019) установили, что длительная экспрессия HIF-1 α приводит к развитию гипертензии, гломерулоэндотелиоза почек с протеинурией и ограничению роста плода у мышей [14]. HIF-2 α /HIF-3 α действует как ингибитор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и плацентарного фактора роста (PlGF) путем активации сигнального пути растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), что также негативно влияет на формирование плаценты [15].

Патогенное действие оказывает не только гипоксия, но и систематически повторяющиеся эпизоды ишемии и реперфузии, которые сопровождаются усиленной продукцией активных форм кислорода, создавая тем самым благоприятную среду для развития окислительного стресса [16]. Оксидативное повреждение плаценты индуцирует процессы апоптоза, высвобождение

в кровеносное русло матери различных антиангиогенных факторов, провоспалительных цитокинов и вазоактивных соединений, что вызывает развитие массивной системной дисфункции эндотелиальных клеток, сопровождающейся воспалением и вазоконстрикцией [17]. Окислительный стресс также потенцирует нарушение работы митохондрий. V.R. Vaka и соавт. (2018) изучали митохондриальную дисфункцию и ее связь с эндотелиальной дисфункцией, системным вазоспазмом, воспалением и окислительным стрессом при ПЭ. Они пришли к выводу, что при ПЭ наблюдается ускоренный обмен веществ в митохондриях, который сопровождается увеличением содержания ионов кальция, нарушением процессов фосфорилирования и увеличением образования активных форм кислорода, которые играют существенную роль в повреждении ДНК и РНК, гибели клеток и развитии эндотелиальной дисфункции [18]. Свободные радикалы активируют процесс перекисного окисления липидов и синтез продуктов циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты. Так, Т.Н. Погорелова и соавт. (2019) установили, что у женщин с ПЭ увеличивается содержание в тканях плаценты тромбоксана V_2 и арахидоновой кислоты более чем на 30 % по сравнению с женщинами контрольной группы, а также снижается на 20 % концентрация простаглицина, являющегося вазодилататором [19]. Метаболиты арахидоновой кислоты участвуют в развитии воспалительного процесса, а также влияют на адгезию и агрегацию тромбоцитов, что приводит к развитию внутрисосудистой коагулопатии, тромбозам, инфарктам плаценты и еще большему ухудшению работы неполноценно функционирующего маточно-плацентарного кровотока [20]. Кроме того, окислительный стресс потенцирует воспалительный ответ за счет стимуляции продукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α и интерлейкин (ИЛ) -6, а также снижение синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) с последующим повреждением клеток [21]. Одновременно с развитием окислительного стресса происходит торможение работы плацентарных антиоксидантных механизмов, о чем свидетельствует снижение экспрессии супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы при ПЭ [22].

Эндотелиальная дисфункция является центральным звеном в патогенезе «материнского синдрома» ПЭ. Нарушение работы эндотелиальных клеток лежит в основе развития дисбаланса вазоактивных медиаторов, которые приводят к смещению в сторону усиления продукции вазоконстрикторов [23, 24]. Дисбаланс циркулирующих ангиогенных факторов опосредованно влияет на формирование дисфункции эндотелия и клинические проявления ПЭ, что формирует замкнутый круг. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt1), эндогенный антиангиогенный фактор (эндостатин), который является мощным антагонистом VEGF, значительно повышены при ПЭ. VEGF играет важную роль не только

в ангиогенезе, но и в поддержании нормального функционирования эндотелия и контролирует образование эндотелиальных фенестр (характерный признак эндотелия почечных клубочков) [25]. Повышенная экспрессия sFlt1 (*in vitro*) индуцирует гломерулярный эндотелиоз с исчезновением фенестр, что гистологически напоминает поражение почек при ПЭ. Более тяжелые формы ПЭ, в том числе и HELLP-синдром, также ассоциированы с сопутствующим повышением уровня как sFlt1, так и растворимого эндоглина (также является антиангиогенным фактором) [26].

Большое значение в формировании эндотелиальной дисфункции при ПЭ имеют матриксные металлопротеиназы (ММП). ММП-2, ММП-9, ММП-3 и ММП-13 непосредственно связаны с процессами имплантации, инвазии трофобласта и ремоделирования кровеносных сосудов. Они участвуют в деградации эндотелина и адреномедулина, что способствует вазодилатации спиральных артерий [27]. Снижение экспрессии различных групп ММП в совокупности с увеличением синтеза эндогенных ингибиторов ММП индуцирует повреждение эндотелия, повышает сосудистую реактивность, что приводит к выраженной вазоконстрикции [28].

Получены данные о вовлеченности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенез ПЭ [29]. F. Herse и соавт. (2013) обнаружили связь между эндотелиальной дисфункцией, увеличением продукции эндотелина-1 и активацией экспрессии аутоантител к рецепторам ангиотензина II 1-го типа (AT2R1). В отличие от физиологически протекающей беременности, при которой наблюдается низкая чувствительность эндотелия к ангиотензину II, у беременных с ПЭ, наоборот, увеличивается чувствительность к ангиотензину II, опосредованная генетическими, иммунологическими или экзогенными факторами [30]. Одним из потенциальных механизмов повышения чувствительности к ангиотензину II является экспрессия аутоантител к AT2R1 у женщин с ПЭ, вырабатываемых в ответ на плацентарную ишемию и системное воспаление. Аутоантитела к AT2R1 стимулируют продукцию плацентарных антиангиогенных факторов (sFlt1 и sENG), индуцируют синтез в клетках трофобласта ингибитора активатора плазминогена PAI-1 и опосредованно влияют на активацию коагуляционного гемостаза [31].

Иммунная дезадаптация организма матери также вносит свой вклад в развитие ПЭ. Плод представляет собой полуаллогенный трансплантат (так как 50 % антигенов отцовского происхождения экспрессируются в тканях плаценты и плода), который не отторгается благодаря функционированию целого комплекса иммунологических механизмов гестации, ключевую роль в котором отводят естественным цитотоксическим клеткам (NK-клетки) [32]. На ранних сроках беременности более 70 % нейтрофилов в эндометрии составляют маточные NK-клетки с фенотипом CD56hi и CD57lo (uNK),

которые обеспечивают успешную имплантацию бластулы, а в дальнейшем участвуют в ремоделировании сосудов посредством секреции цитокинов и ангиогенных медиаторов, их количество значительно снижается к III триместру беременности [33]. HLA-G, представленный на поверхности клеток трофобласта, взаимодействуя с KIR-рецепторами (ингибиторами) uNK-клеток, снижает цитотоксичность естественных киллеров и ограничивает их миграцию через плаценту, что защищает плод от неблагоприятных иммунологических реакций со стороны организма матери. Таким образом, дефекты плацентарной экспрессии HLA-G и KIR-рецепторов могут быть ассоциированы с повышенным риском осложнений беременности, в основе которых лежит нарушение маточно-плацентарного кровообращения [34]. По данным S.A. Robertson и соавт. (2018), Т-лимфоциты составляют от 10 до 20 % децидуальных иммунных клеток в начале I триместра и играют важную роль в процессах имплантации и плацентации [35]. Дисбаланс между регуляторными (Treg) и эффекторными (Teff) Т-лимфоцитами (смещение в сторону Teff) также может быть одним из потенциальных иммунологических механизмов развития ПЭ [36]. Teff отрицательно влияют на развитие плаценты посредством высвобождения провоспалительных цитокинов и активации антигензависимой цитотоксичности трофобласта. Децидуальные Treg секретируют ИЛ-10 и TGF- β , экспрессируют CD25 и PD-L1, которые являются ингибиторами эффекторных Т-лимфоцитов и нивелируют их эффекты, а также обладают мощными противовоспалительными, иммуно- и вазорегуляторными свойствами [37].

Один из компонентов патогенеза ПЭ — дерегуляция системы комплемента, которая чаще всего связана с наличием мутаций в генах, контролирующих биосинтез регуляторов активации комплемента: фактора H, мембранного кофактора (MCP), фактора I, компонента C3 и др. Нарушение работы системы комплемента приводит к эндогенному повреждению тканевых структур, эндотелия, клеток крови и тромбоцитов с последующим образованием микротромбов, развитием эндотелиальной дисфункции и системным нарушением толерантности к плоду [38].

Основным компонентом патофизиологии артериальной гипертензии при ПЭ является дисбаланс биологически активных веществ, продуцируемых эндотелиальными клетками, которые участвуют в регуляции сосудистого тонуса. Плацентарная ишемия стимулирует высвобождение медиаторов, вызывающих системный эндотелиоз, что приводит к снижению синтеза вазодилататоров [простациклина, монооксида азота (NO), эндотелийзависимого фактора гиперполяризации]. Одновременно с этим увеличивается продукция эндотелина-1 и тромбоксана A₂, оказывающих мощный сосудосуживающий эффект. Нарушения вызывают повышение общего периферического сопротивления сосудов

и, соответственно, артериального давления [39]. У женщин с ПЭ повышена чувствительность к ангиотензину II и норадреналину, что объясняется активацией AT2R1. Гетеродимеризация рецепторов AT2R1 и брадикинина B₂ и индуцируемая плацентарной ишемией продукция аутоантител к рецепторам AT2R1 также приводит к усилению прессорных эффектов ангиотензина II [40]. Свой вклад в развитие артериальной гипертензии при ПЭ вносят и иммунные механизмы. Дисбаланс между двумя субпопуляциями CD4⁺ Т-лимфоцитов (Th1/Th2), Tregs и Teff и избыточная секреция ИЛ-17 способствуют увеличению продукции вазоактивных медиаторов и аутоантител к рецепторам AT2R1, усугубляя тем самым эндотелиальную дисфункцию, что также обуславливает повышение артериального давления при ПЭ [41].

На данный момент проведено большое количество исследований, которые содержат информацию примерно о 130 возможных факторах риска развития ПЭ, охватывающих большой перечень сопутствующих заболеваний, биомаркеров, факторов окружающей среды и генетических детерминант [42, 43]. Так, в работе S. Rana и соавт. (2019) исследуемые факторы риска развития ПЭ ранжированы по величине относительного риска (ОР) и разделены на несколько категорий: к основной группе факторов риска (ОР >2,5) относятся ПЭ в анамнезе, ХАГ, сахарный диабет, многоплодная беременность, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/см² в прегравидарном периоде и антифосфолипидный синдром; во вторую группу факторов риска (ОР 1,8–2,5) включают системную красную волчанку, мертворождение, бесплодие и преждевременную отслойку плаценты в анамнезе, применение вспомогательных репродуктивных технологий, хроническую болезнь почек, возраст матери на момент беременности >35 лет и полиморфизм генов-кандидатов (rs4769613 гена *FLT1*, rs9478812 гена *PLEKHG1* и др.); к последней группе менее значимых факторов риска (ОР < 1,8) относят семейный анамнез по ПЭ и трисомию плода по 13-й паре хромосом (синдром Патау) [44].

Согласно современным данным ХАГ регистрируют у 1–5 % всех беременных, у которых частота развития ПЭ может составлять до 75 %. A. Syngelaki и соавт. (2018) установили, что ХАГ до беременности ассоциирована с высоким риском развития ПЭ (ОШ 5,76; 95 % ДИ 4,93–6,73), мертворождением (ОШ 2,38; 95 % ДИ 1,51–3,75), рождением малых для гестационного возраста детей (ОШ 2,06; 95 % ДИ 1,79–2,39) [45]. Кроме того, D. Nzelu и соавт. (2018) отметили, что у беременных с ХАГ, несмотря на коррекцию лекарственными препаратами гипертензии и удержание контрольных цифр артериального давления менее 140/90 мм рт. ст., начиная с I триместра беременности сохраняется риск развития ПЭ и рождения детей с задержкой развития более чем в 2 раза. Это связывают с прогрессирующей дисфункцией эндотелия, ремоделированием артериол

и утолщением их мышечной стенки с последующей вазоконстрикцией и снижением чувствительности к воздействию вазодилататоров [44].

Самым распространенным модифицируемым фактором риска развития ПЭ является избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²) — более 10 % всех беременных страдают ожирением. В ходе метаанализа 19 когортных исследований, проведенного Х.Х. Не и соавт., выявлено, что ожирение и избыточная масса тела ассоциированы с повышенным риском формирования ПЭ (ОШ 2,48; 95 % ДИ 2,05–2,90) [47]. Увеличение ИМТ на 1 кг/м² приводит к статистически значимому увеличению ОШ развития ПЭ на 15 %. У женщин с избыточной массой тела на момент наступления беременности вероятность развития данного осложнения беременности увеличивается на 30 % [48]. О.Б. Калинкина и соавт. (2012) показали, что повышенный ИМТ ассоциирован с более ранним началом ПЭ — у пациенток с нормальной массой тела клинические проявления ПЭ манифестировали в $30,25 \pm 0,38$ нед., а при ИМТ ≥ 35 кг/м² — в $26,00 \pm 2,35$ нед. беременности ($p < 0,001$). Была также обнаружена прямая корреляция ИМТ с показателями артериального давления (систолического, диастолического, среднего, пульсового) [49].

Наследственные тромбофилии обуславливают развитие тромбов в сосудах плаценты, что сопряжено с повышенным риском развития плацента-ассоциированных осложнений беременности [50]. G. Mello и соавт. (2005) выявили, что наличие хотя бы одной из мутаций *FV Leiden*, *MTHFR C677T*, *Pt G20210A* ассоциировано с более тяжелым течением ПЭ (ОШ 4,9; 95 % ДИ 3,5–6,9) [51]. Наиболее значимыми врожденными дефектами компонентов гемостаза в развитии ПЭ считают мутации гена *MTHFR* (15–40 %), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (5–8 %), мутацию *Leiden* (3–6 %) и протромбина II (1–4 %). Установлено, что при сочетании гипергомоцистеинемии и мутации *FV Leiden* риск тромботических осложнений возрастает в 10–20 раз [52]. В литературе представлены данные, что мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы *C677T* является независимым фактором риска более высоких показателей артериального давления во время беременности и при ПЭ [53].

Неоспорим вклад сахарного диабета и инсулинорезистентности в формирование ПЭ. Согласно литературным данным у 25–40 % беременных с сахарным диабетом 1-го типа и у 20–24 % с сахарным диабетом 2-го типа диагностируют ПЭ [54]. S. Lisonkova и соавт. (2013) установили, что СД, развившийся до наступления беременности, выступает фактором риска как для ранней манифестации ПЭ (до 34 нед., ОШ 1,87; 95 % ДИ 1,60–2,81), так и для позднего ее развития (ОШ 2,46; 95 % ДИ 2,32–2,61). Это связывают с развитием системной диабетической васкулопатии и частым сочетанием сахарного диабета с ранее существовавшей ХАГ [55]. В работе K. Bramham (2017) отмечается, что наличие

диабетической нефропатии у беременных с сахарным диабетом сопряжено с более высоким риском развития ПЭ (в 35–66 % случаев) по сравнению с женщинами с сахарным диабетом без нефропатии (9–17 %) [56]. Кроме того, инсулинорезистентность часто связана с другими факторами риска ПЭ (ожирение, ХАГ, метаболический синдром и др.) и имеет единые механизмы развития с ПЭ, что подтверждается тождественными нарушениями экспрессии различных биомаркеров (РАI-1, лептина, молекул межклеточной адгезии и др.) при этих двух патологических состояниях [57].

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез по ПЭ — наиболее значимый фактор риска развития данного осложнения беременности. В работе M. Lewandowska и соавт. (2020) выявлено, что у женщин с ПЭ в анамнезе значительно повышен риск развития гипертензивных расстройств во время беременности (ОШ 27,54; 95 % ДИ 5,8–130,8; $p < 0,001$ для ПЭ и ОШ 22,90; 95 % ДИ 7,3–72,4; $p < 0,001$ для гестационной артериальной гипертензии) [48]. Установлена прямая зависимость между одинаковыми сроками проявления клинических симптомов ПЭ в предшествующую и настоящую беременности. Раннее начало ПЭ в анамнезе повышало риск развития соответствующей формы ПЭ в 25,2 раза (95 % ДИ 21,8–29,1), и, соответственно, манифестация данной патологии после 34-й недели повышала риск формирования поздней ПЭ в 10,3 раза (95 % ДИ 9,85–10,9). Авторы связывают это с преимущественным влиянием генетических факторов на развитие ранней ПЭ и наиболее значимым вкладом агентов окружающей среды в формирование поздней ПЭ [58].

В доступной литературе представлены данные о связи этнической и расовой принадлежности с эпидемиологией и течением ПЭ. Так, A.B. Caughey и соавт. (2005) установили, что по сравнению с женщинами европеоидного происхождения риск развития ПЭ значительно выше у афроамериканок (ОШ 1,41; 95 % ДИ 1,25–1,62) и ниже в азиатской популяции (ОШ 0,79; 95 % ДИ 0,72–0,88) [59]. Кроме того у чернокожих женщин по сравнению с европейцами существенно более высокие показатели материнской смертности от осложнений, связанных с ПЭ (121,8 случая на 100 000 родов, 95 % ДИ 69,7–212,9 и 24,1 на 100 000 родов, 95 % ДИ 14,6–39,8 соответственно, $p < 0,01$) [60]. Влияет на риск развития ПЭ и этническая принадлежность отца — существенно увеличивается риск развития данного осложнения беременности у пар, принадлежащих разным этническим группам, по сравнению с родителями одной расы (ОШ 1,13; 95 % ДИ 1,02–1,26) [61].

Значимую роль в формировании ПЭ играет наследственная предрасположенность. По различным данным, наличие у женщин в семейном анамнезе у родственников первой степени родства (мать, родные сестры) гипертензивных нарушений в сочетании с протеинурией во время беременности повышает риск развития

ПЭ на 24–163 % [62]. В исследовании, проведенном N.C. Serrano и соавт. (2020), показано, что риск развития данного осложнения беременности у женщин, близкие родственницы которых имели ПЭ в анамнезе, значительно увеличен [наличие ПЭ у сестры повышает риск в 2,43 раза (95 % ДИ 2,02–2,93), у матери — в 3,38 раза (95 % ДИ 2,89–3,96), у матери и сестры — в 4,17 раза (95 % ДИ 2,60–6,69)] [63]. ХАГ в анамнезе у матери (ОШ 1,41, 95 % ДИ 1,04–1,90), сестры (ОШ 2,48, 95 % ДИ 1,31–4,69) или всех родственниц женского пола (ОШ 3,65, 95 % ДИ 1,65–8,09) повышает риск развития ПЭ более чем в 2 раза [64], а наличие в семейном анамнезе двух членов семьи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе инфарктом головного мозга) или более приводит к более чем трехкратному (ОШ 3,2, 95 % ДИ 1,4–7,7) увеличению шансов развития этого осложнения [65].

Итак, изучив зарубежную и отечественную литературу, можно сделать заключение, что, во-первых, несмотря на многочисленные исследования, отсутствует единое мнение о молекулярных механизмах этиопатогенеза ПЭ. Во-вторых, ключевую роль в развитии данного осложнения беременности отводят процессам нарушения

плацентации, иммунной дезадаптации организма матери, эндотелиальной дисфункции, ангиогенному дисбалансу и другим, но их значимость в формировании ранней и поздней ПЭ значительно отличается. В-третьих, установлено более 130 различных факторов риска развития ПЭ (семейный анамнез ПЭ, сахарный диабет, ХАГ, наследственные тромбофилии и др.), но доступные данные зачастую неоднозначны и варьируют в зависимости от исследуемой популяции. Таким образом, существующие противоречия и отсутствие единого мнения на вовлеченность тех или иных биологических процессов в развитие ПЭ диктует необходимость дальнейшего изучения данного осложнения беременности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Работа не имела финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Решетников Е.А. Полиморфизм rs34845949 гена *SASH1* ассоциирован с риском развития преэклампсии // Научные результаты биомедицинских исследований. 2021. Т. 7. Вып. 1. С. 44–55. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-4
2. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. World Health Organization; 2011. [дата обращения 23.08.2021]. Доступ по ссылке: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741776/>
3. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Статистический сборник 2018. Москва, 2019. [дата обращения 23.08.2021]. Доступ по ссылке: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnyematerialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>
4. Garovic V.D., White W.M., Vaughan L. et al. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 75. No. 18. P. 2323–2334. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.028
5. Иванов И.И., Черипко М.В., Косолапова Н.В. и др. Преэклампсия беременных: особенности патогенеза, тактики ведения // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15. № 2. С. 273–286.
6. Golovchenko O., Abramova M., Ponomarenko I. et al. Functionally significant polymorphisms of *ESR1* and *PGR* and risk of intrauterine growth restriction in population of central Russia // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2020. Vol. 253. P. 52–57. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.045
7. Pankiewicz K., Fijałkowska A., Issat T. et al. Insight into the key points of preeclampsia pathophysiology: Uterine artery remodeling and the role of microRNAs // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. No. 6. P. 3132. DOI: 10.3390/ijms22063132
8. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика // Акушерство и гинекология. 2013. № 10. С. 4–11.
9. Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R. et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia // *J. Perinat. Med.* 2011. Vol. 39. No. 6. P. 641–652. DOI: 10.1515/jpm.2011.098
10. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «Конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели // Вестник РАМН. 2013. Т. 68. № 11. С. 12–21.
11. Moser G., Windsperger K., Pollheimer J. et al. Human trophoblast invasion: new and unexpected routes and functions // *Histochem. Cell Biol.* 2018. Vol. 150. No. 4. P. 361–370. DOI: 10.1007/s00418-018-1699-0
12. Highet A.R., Khoda S.M., Buckberry S. et al. Hypoxia induced HIF-1/HIF-2 activity alters trophoblast transcriptional regulation and promotes invasion // *Eur. J. Cell Biol.* 2015. Vol. 94. No. 12. P. 589–602. DOI: 10.1016/j.ejcb.2015.10.004
13. Prossler J., Chen Q., Chamley L., James J.L. The relationship between TGFβ, low oxygen and the outgrowth of extravillous trophoblasts from anchoring villi during the first trimester of pregnancy // *Cytokine.* 2014. Vol. 68. No. 1. P. 9–15. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.03.001
14. Albers R.E., Kaufman M.R., Natale B.V. et al. Trophoblast-specific expression of hif-1α results in preeclampsia-like symptoms and fetal growth restriction // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. No. 1. P. 2742. DOI: 10.1038/s41598-019-39426-5

15. Qu H., Yu Q., Jia B. et al. HIF-3 α affects preeclampsia development by regulating EVT growth via activation of the Flt-1/JAK/STAT signaling pathway in hypoxia // *Mol. Med. Rep.* 2021. Vol. 23. No. 1. P. 1. DOI: 10.3892/mmr.2020.11701
16. Jena M.K., Sharma N.R., Pettit M. et al. Pathogenesis of preeclampsia and therapeutic approaches targeting the placenta // *Biomolecules.* 2020. Vol. 10. No. 6. P. 953. DOI: 10.3390/biom10060953
17. Yagel S., Cohen S.M., Goldman-Wohl D. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array // *Am. J. Obst. Gynecol.* 2020. Vol. S0002-9378. No. 20. P. 31197–31202. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.023
18. Vaka V.R., McMaster K.M., Cunningham M.W. Jr. et al. Role of mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in mediating hypertension in the reduced uterine perfusion pressure rat model of preeclampsia // *Hypertension.* 2018. Vol. 72. No. 3. P. 703–711. DOI: 10.1161/hypertensionaha.118.11290
19. Погорелова Т.Н., Крукиер И.И., Гунько В.О. и др. Дисбаланс вазоактивных компонентов и арахидоновой кислоты в плаценте и околоплодных водах при преэклампсии // *Биомедицинская химия.* 2019. Т. 65. № 3. С. 245–250. DOI: 10.18097/PBMC20196503245
20. Taysi S., Tascan A.S., Ugur M.G., Demir M. Radicals, oxidative/nitrosative stress and preeclampsia // *Mini Rev. Med. Chem.* 2019. Vol. 19. No. 3. P. 178–193. DOI: 10.2174/1389557518666181015151350
21. Tenório M.B., Ferreira R.C., Moura F.A. et al. Cross-talk between oxidative stress and inflammation in preeclampsia // *Oxid Med. Cell Longev.* 2019. Vol. 2019. P. 8238727. DOI: 10.1155/2019/8238727
22. Tal R., Shaish A., Barshack I. et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1 α overexpression in pregnant mice: possible implications for preeclampsia and intrauterine growth restriction // *Am. J. Pathol.* 2010. Vol. 177. P. 2950–2962. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090800
23. Wang A., Rana S., Karumanchi S.A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis // *Physiology (Bethesda).* 2009. Vol. 24. P. 147–158. DOI: 10.1152/physiol.00043.2008
24. Reshetnikov E., Ponomarenko I., Golovchenko O. et al. The VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and blood pressure in women at the end of pregnancy // *Taiwanese J. Obst. Gynecol.* 2019. Vol. 58. No. 3. P. 390–395. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.11.035
25. Steinberg G., Khankin E.V., Karumanchi S.A. Angiogenic factors and preeclampsia // *Thromb. Res.* 2009. Vol. 123. Suppl. 2. P. S93–99. DOI: 10.1016/S0049-3848(09)70020-9
26. Искокова С.С., Жармаханова Г.М., Дворацка М. Характеристика проангиогенных факторов и их патогенетическая роль // *Наука и здравоохранение.* 2013. № 6. С. 8–12.
27. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимова С.М. и др. Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2018. Т. 12. № 2. С. 55–61. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.055-061
28. Chen J., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases in normal pregnancy and preeclampsia // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017. Vol. 148. P. 87–165. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.001
29. Reshetnikov E.A., Akulova L.Y., Dobrodomova I.S. et al. The insertion-deletion polymorphism of the ACE gene is associated with increased blood pressure in women at the end of pregnancy // *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015. Vol. 16. No. 3. P. 623–632. DOI: 10.1177/1470320313501217
30. Herse F., LaMarca B. Angiotensin II type 1 receptor autoantibody (AT1-AA)-mediated pregnancy hypertension // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013. Vol. 69. P. 413–418. DOI: 10.1111/aji.12072
31. Cunningham M.W., Williams J.M. Jr, Amaral L. et al. Agonistic autoantibodies to the angiotensin II type 1 receptor enhance angiotensin II-induced renal vascular sensitivity and reduce renal function during pregnancy // *Hypertension.* 2016. Vol. 68. No. 5. P. 1308–1313. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07971
32. Aneman I., Pienaar D., Suvakov S. et al. Mechanisms of key innate immune cells in early- and late-onset preeclampsia // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1864. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01864
33. Yang X., Yang Y., Yuan Y. et al. The roles of uterine natural killer (NK) cells and KIR/HLA-C combination in the development of preeclampsia: A systematic review // *Biomed. Res. Int.* 2020. Vol. 2020. P. 4808072. DOI: 10.1155/2020/4808072
34. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T. et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies // *Nat. Rev. Nephrol.* 2019. Vol. 15. P. 275–289. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6
35. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Васильева Е.В. и др. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы // *Медицинская иммунология.* 2018. Т. 20. № 2. С. 227–240. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240
36. Robertson S.A., Care A.S., Moldenhauer L.M. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy // *J. Clin. Invest.* 2018. Vol. 128. No. 10. P. 4224–4235. DOI: 10.1172/JCI122182
37. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции // *Медицинская иммунология.* 2005. Т. 7. № 4. С. 347–354.
38. Teirilä L., Heikkinen-Eloranta J., Kotimaa J. et al. Regulation of the complement system and immunological tolerance in pregnancy // *Semin. Immunol.* 2019. Vol. 45. P. 101337. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101337
39. Ives C.W., Sinkey R., Rajapreyar I. et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC State-of-the-Art review // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 76. No. 14. P. 1690–1702. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.014
40. Verdonk K., Visser W., Van Den Meiracker A.H., Danser A.H. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia: the delicate balance between good and bad // *Clin. Sci.* 2014. Vol. 126. No. 8. P. 537–544. DOI: 10.1042/CS20130455
41. LaMarca B., Cornelius D.C., Harmon A.C. et al. Identifying immune mechanisms mediating the hypertension during preeclampsia // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016. Vol. 311. No. 1. P. R1–9. DOI: 10.1152/ajpregu.00052.2016
42. Giannakou K., Evangelou E., Papatheodorou S.I. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 51. No. 6. P. 720–730. DOI: 10.1002/uog.18959
43. Головченко О.В., Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Чурносоев М.И. Полиморфные локусы гена *ESR1* ассоциированы с риском развития преэклампсии с задержкой роста плода // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020. Т. 14. № 6. С. 583–591. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.187

44. Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives // *Circ. Res.* 2019. Vol. 124. No. 7. P. 1094–1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
45. Panaitescu A.M., Syngelaki A., Prodan N. et al. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 50. No. 2. P. 228–235. DOI: 10.1002/uog.17493
46. Nzelu D., Dumitrascu-Biris D., Nicolaidis K.H., Kametas N.A. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 218. No. 3. P. 337.e1–337.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.235
47. He X.J., Dai R.X., Hu C.L. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the risk of preeclampsia: A meta-analysis of cohort studies // *Obes. Res. Clin. Pract.* 2020. Vol. 14. No. 1. P. 27–33. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.01.004
48. Lewandowska M., Więckowska B., Sajdak S., Lubiński J. Pre-pregnancy obesity vs. other risk factors in probability models of preeclampsia and gestational hypertension // *Nutrients.* 2020. Vol. 12. No. 9. P. 2681. DOI: 10.3390/nu12092681
49. Калинкина О.Б., Спиридонова Н.В. Особенности течения гестоза у женщин с избыточной массой тела и ожирением // *Фундаментальные исследования.* 2012. Т. 10. № 2. С. 247–249.
50. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyssen L., Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 204. No. 3. P. 193–201. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.009
51. Mello G., Parretti E., Marozio L. et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study // *Hypertension.* 2005. Vol. 46. No. 6. P. 1270–1274. DOI: 10.1161/01.HYP.0000188979.74172.4d
52. Белинина А.А., Мозговая Е.В., Ремнёва О.В. Спектр генетических тромбофилий у беременных с различной степенью тяжести преэклампсии // *Бюллетень медицинской науки.* 2020. Т. 1. № 17. С. 29–33.
53. Mitriuc D., Popușoi O., Catrinici R., Friptu V. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia // *Med. Pharm. Rep.* 2019. Vol. 92. No. 2. P. 106–110. DOI: 10.15386/cjmed-1097
54. Капустин Р.В., Цыбук Е.М. Предикторы преэклампсии у беременных с сахарным диабетом // *Акушерство и гинекология.* 2020. № 12. С. 54–56. DOI: 10.18565/aig.2020.12.54-61
55. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 209. No. 6. P. 544.e1–544.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019
56. Bramham K. Diabetic nephropathy and pregnancy // *Semin. Nephrol.* 2017. Vol. 37. No. 4. P. 362–369. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.008
57. Hauth J.C., Clifton R.G., Roberts J.M. et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 204. No. 4. P. 327.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.02.024
58. Boyd H.A., Tahir H., Wohlfahrt J., Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia // *Am. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 178. No. 11. P. 1611–1619. DOI: 10.1093/aje/kwt189
59. Caughey A.B., Stotland N.E., Washington A.E., Escobar G.J. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. No. 1. P. 156–161. DOI: 10.1097/01.AOG.0000164478.91731.06
60. Gyamfi-Bannerman C., Pandita A., Miller E.C. et al. Preeclampsia outcomes at delivery and race // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2020. Vol. 33. No. 21. P. 3619–3626. DOI: 10.1080/14767058.2019.1581522
61. Zhang N., Tan J., Yang H., Khalil R.A. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western and developing world // *Biochem. Pharmacol.* 2020. Vol. 182. P. 114247. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114247
62. Yong H.E.J., Murthi P., Brennecke S.P., Moses E.K. Genetic approaches in preeclampsia // *Methods Mol. Biol.* 2018. Vol. 1710. P. 53–72. DOI: 10.1007/978-1-4939-7498-6_5
63. Serrano N.C., Quintero-Lesmes D.C., Dudbridge F. et al. Family history of pre-eclampsia and cardiovascular disease as risk factors for pre-eclampsia: the GenPE case-control study // *Hypertens Pregnancy.* 2020. Vol. 39. No. 1. P. 56–63. DOI: 10.1080/10641955.2019.1704003
64. Bezerra P.C., Leão M.D., Queiroz J.W. et al. Family history of hypertension as an important risk factor for the development of severe preeclampsia // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010. Vol. 89. No. 5. P. 612–617. DOI: 10.3109/00016341003623720
65. Ness R.B., Markovic N., Bass D. et al. Family history of hypertension, heart disease, and stroke among women who develop hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 102. No. 6. P. 1366–1371. DOI: 10.1016/j.obstetgynecol.2003.08.011

REFERENCES

1. Reshetnikov EA. rs34845949 polymorphism of the *SASH1* gene is associated with the risk of preeclampsia. *Research Results in Biomedicine.* 2021;7(1):44–55. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-4
2. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization; 2011. [cited 23 Aug 2021]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741776/>
3. Osnovnye pokazateli zdorov'ja materi i rebenka, dejatel'nost' sluzhby ohrany detstva i rodovspomozhenija v Rossijskoj Federacii. *Statisticheskij sbornik* 2018. Moscow; 2019. [cited 23.08.2021]. Available from: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2018-god.> (In Russ.)
4. Garovic VD, White WM, Vaughan L, et al. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2323–2334. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.028
5. Ivanov II., Cheripk MV, Kosolapova NV, et al. Preeklampsiya beremennyh: osobennosti patogeneza, taktiki vedeniya. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2012;15(2):273–286. (In Russ.)

6. Golovchenko O, Abramova M, Ponomarenko I, et al. Functionally significant polymorphisms of ESR1 and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of central Russia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020; 253:52–57. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.045
7. Pankiewicz K, Fijałkowska A, Issat T, et al. Insight into the key points of preeclampsia pathophysiology: Uterine artery remodeling and the role of MicroRNAs. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3132. DOI: 10.3390/ijms22063132
8. Hodzhaeva ZS, Holin AM, Vihljaeva EM. Rannjaja i pozdnjaja prejeklampsija: paradigmy patobiologii i kliničeskaja praktika. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;(10):4–11. (In Russ.)
9. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med*. 2011;39(6):641–652. DOI: 10.1515/jpm.2011.098
10. Ajlamazjan JeK, Stepanova OI, Sel'kov SA, Sokolov DI. Kletki immunoj sistemy materi i kletki trofoblata: "Konstruktivnoe sotrudničestvo" radi dostizhenija sovmestnoj celi. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2013;68(11):12–21. (In Russ.)
11. Moser G, Windspurger K, Pollheimer J, et al. Human trophoblast invasion: new and unexpected routes and functions. *Histochem Cell Biol*. 2018;150(4):361–370. DOI: 10.1007/s00418-018-1699-0
12. Highet AR, Khoda SM, Buckberry S, et al. Hypoxia induced HIF-1/HIF-2 activity alters trophoblast transcriptional regulation and promotes invasion. *Eur J Cell Biol*. 2015;94(12):589–602. DOI: 10.1016/j.ejcb.2015.10.004
13. Prossler J, Chen Q, Chamley L, James JL. The relationship between TGFβ, low oxygen and the outgrowth of extravillous trophoblasts from anchoring villi during the first trimester of pregnancy. *Cytokine*. 2014;68(1):9–15. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.03.001
14. Albers RE, Kaufman MR, Natale BV, et al. Trophoblast-specific expression of hif-1α results in preeclampsia-like symptoms and fetal growth restriction. *Sci Rep*. 2019;9(1):2742. DOI: 10.1038/s41598-019-39426-5
15. Qu H, Yu Q, Jia B, et al. HIF-3α affects preeclampsia development by regulating EVT growth via activation of the Flt-1/JAK/STAT signaling pathway in hypoxia. *Mol Med Rep*. 2021;23(1):1. DOI: 10.3892/mmr.2020.11701
16. Jena MK, Sharma NR, Petitt M, et al. Pathogenesis of preeclampsia and therapeutic approaches targeting the placenta. *Biomolecules*. 2020;10(6):953. DOI: 10.3390/biom10060953
17. Yagel S, Cohen SM, Goldman-Wohl D. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;S0002-9378(20)31197–31202. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.023
18. Vaka VR, McMaster KM, Cunningham MW Jr., et al. Role of mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in mediating hypertension in the reduced uterine perfusion pressure rat model of preeclampsia. *Hypertension*. 2018;72(3):703–711. DOI: 10.1161/hypertensionaha.118.11290
19. Pogorelova TN, Krukier II, Gunko VO, et al. The imbalance of vasoactive components and arachidonic acid in the placenta and amniotic fluid in preeclampsia. *Biomedicinskaja himija*. 2019;65(3):245–250. (In Russ.). DOI: 10.18097/PBMC20196503245
20. Taysi S, Tascan AS, Ugur MG, Demir M. Radicals, oxidative/nitrosative stress and preeclampsia. *Mini Rev Med Chem*. 2019;19(3):178–193. DOI: 10.2174/1389557518666181015151350
21. Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, et al. Cross-talk between oxidative stress and inflammation in preeclampsia. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:8238727. DOI: 10.1155/2019/8238727
22. Tal R, Shaish A, Barshack I, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1α overexpression in pregnant mice: possible implications for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol*. 2010;177:2950–2962. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090800
23. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:147–158. DOI: 10.1152/physiol.00043.2008
24. Reshetnikov E, Ponomarenko I, Golovchenko O, et al. The VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and blood pressure in women at the end of pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;58(3):390–395. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.11.035
25. Steinberg G, Khankin EV, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res*. 2009;123(Suppl 2):S93–99. DOI: 10.1016/S0049-3848(09)70020-9
26. Iskakova SS, Zharmahanova GM, Dvoracka M. Harakteristika proangiogenykh faktorov i ih patogeneticheskaja rol'. *Nauka i zdravoohranenie*. 2013;(6):8–12. (In Russ.)
27. Strizhakov AN, Timokhina EV, Ibragimova SM, et al. A novel approach to the differential prognosis of early and late preeclampsia. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2018;12(2):55–61. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.055-061
28. Chen J, Khalil RA. Matrix metalloproteinases in normal pregnancy and preeclampsia. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;148:87–165. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.001
29. Reshetnikov EA, Akulova LY, Dobrodomova IS, et al. The insertion-deletion polymorphism of the ACE gene is associated with increased blood pressure in women at the end of pregnancy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(3):623–632. DOI: 10.1177/1470320313501217
30. Herse F, LaMarca B. Angiotensin II type 1 receptor autoantibody (AT1-AA)-mediated pregnancy hypertension. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69:413–418. DOI: 10.1111/aji.12072
31. Cunningham MW, Williams JM Jr, Amaral L, et al. Agonistic autoantibodies to the angiotensin II type 1 receptor enhance angiotensin II-induced renal vascular sensitivity and reduce renal function during pregnancy. *Hypertension*. 2016;68(5):1308–1313. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07971
32. Aneman I, Pienaar D, Suvakov S, et al. Mechanisms of key innate immune cells in early- and late-onset preeclampsia. *Front Immunol*. 2020;11:1864. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01864
33. Yang X, Yang Y, Yuan Y, et al. The roles of uterine natural killer (NK) cells and KIR/HLA-C combination in the development of preeclampsia: A systematic review. *BioMed research international*. 2020;2020:4808072. DOI: 10.1155/2020/4808072
34. Phipps EA, Thadhani R, Benzinger T, et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:275–289. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6
35. Kudryavtsev IV, Borisov AG, Vasilyeva EV, et al. Phenotypic characterisation of peripheral blood cytotoxic T lymphocytes: regulatory and

- effector molecules. *Medicinskaja immunologija*. 2018;20(2):227–240. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240
36. Robertson SA, Care AS, Moldenhauer LM. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy. *J Clin Invest*. 2018;128(10):4224–4235. DOI: 10.1172/JCI122182
37. Frejdlin IS. Reguljatornye T-kletki: proishozhdenie i funkcii. *Medicinskaja immunologija*. 2005;7(4):347–354. (In Russ.)
38. Teirilä L, Heikkinen-Eloranta J, Kotimaa J, et al. Regulation of the complement system and immunological tolerance in pregnancy. *Semin Immunol*. 2019;45:101337. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101337
39. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1690–1702. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.014
40. Verdonk K, Visser W, Van Den Meiracker AH, Danser AH. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia: the delicate balance between good and bad. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(8):537–544. DOI: 10.1042/CS20130455
41. LaMarca B, Cornelius DC, Harmon AC, et al. Identifying immune mechanisms mediating the hypertension during preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;311(1):R1–9. DOI: 10.1152/ajpregu.00052.2016
42. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):720–730. DOI: 10.1002/uog.18959
43. Golovchenko OV, Abramova MYU, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Polymorphic loci of the *ESR1* gene are associated with the risk of developing preeclampsia with fetal growth retardation. *Akusherstvo, Ginekologija i Reprodukcija*. 2020;14(6):583–591. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.187
44. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094–1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
45. Panaitescu AM, Syngelaki A, Prodan N, et al. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(2):228–235. DOI: 10.1002/uog.17493
46. Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Nicolaidis KH, Kametas NA. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):337.e1–337.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.235
47. He XJ, Dai RX, Hu CL. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the risk of preeclampsia: A meta-analysis of cohort studies. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(1):27–33. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.01.004
48. Lewandowska M, Więckowska B, Sajdak S, Lubiński J. Pre-pregnancy obesity vs. other risk factors in probability models of preeclampsia and gestational hypertension. *Nutrients*. 2020;12(9):2681. DOI: 10.3390/nu12092681
49. Kalinkina OB, Spiridonova NV. Osobennosti techenija gestoza u zhenshin s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem. *Fundamental'nye issledovanija*. 2012;10(2):247–249. (In Russ.)
50. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193–201. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.009
51. Mello G, Parretti E, Marozio L, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension*. 2005;46(6):1270–1274. DOI: 10.1161/01.HYP.0000188979.74172.4d
52. Belinina AA, Mozgovaya EV, Remneva OV. Spectrum of genetic thrombophilia in pregnant women with varying severity of preeclampsia. *Bjulleten' medicinskoj nauki*. 2020;1(17):29–33. (In Russ.)
53. Mitriuc D, Popușoi O, Catrinici R, Friptu V. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia. *Med Pharm Rep*. 2019;92(2):106–110. DOI: 10.15386/cjmed-1097
54. Kapustin RV, Tsybuk EM. Predictors for preeclampsia in pregnant women with diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(12):54–61. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.12.54-61
55. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.e1–544.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019
56. Bramham K. Diabetic nephropathy and pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):362–369. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.008
57. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4):327.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.02.024
58. Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J, Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *Am J Epidemiol*. 2013;178(11):1611–1619. DOI: 10.1093/aje/kwt189
59. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005;106(1):156–161. DOI: 10.1097/01.AOG.0000164478.91731.06
60. Gyamfi-Bannerman C, Pandita A, Miller EC, et al. Preeclampsia outcomes at delivery and race. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(21):3619–3626. DOI: 10.1080/14767058.2019.1581522
61. Zhang N, Tan J, Yang H, Khalil RA. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western and developing world. *Biochem Pharmacol*. 2020;182:114247. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114247
62. Yong HEJ, Murthi P, Brennecke SP, Moses EK. Genetic approaches in preeclampsia. *Methods Mol Biol*. 2018;1710:53–72. DOI: 10.1007/978-1-4939-7498-6_5
63. Serrano NC, Quintero-Lesmes DC, Dudbridge F, et al. Family history of pre-eclampsia and cardiovascular disease as risk factors for pre-eclampsia: the GenPE case-control study. *Hypertens Pregnancy*. 2020;39(1):56–63. DOI: 10.1080/10641955.2019.1704003
64. Bezerra PC, Leão MD, Queiroz JW, et al. Family history of hypertension as an important risk factor for the development of severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(5):612–617. DOI: 10.3109/00016341003623720
65. Ness RB, Markovic N, Bass D, et al. Family history of hypertension, heart disease, and stroke among women who develop hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;102(6):1366–1371. DOI: 10.1016/j.obstetgynecol.2003.08.011

ОБ АВТОРАХ

*** Мария Юрьевна Абрамова;**

адрес: Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1406-2515>;
Scopus Author ID: 57212494118;
e-mail: abramova_myu@bsu.edu.ru

Михаил Иванович Чурносов, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>;
Scopus Author ID: 6601948788;
e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

AUTHORS INFO

*** Maria Yu. Abramova, MD;**

address: 85 Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1406-2515>;
Scopus Author ID: 57212494118;
e-mail: abramova_myu@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>;
Scopus Author ID: 6601948788;
e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author