

Гестоз: некоторые генетические механизмы его развития

Сивицкая Л.Н.¹, Даниленко Н.Г.¹, Барановская Е.И.², Давыденко О.Г.¹

¹ — ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», Беларусь, Минск, 220072, ул. Академическая 27, e-mail: cytoplasmic@mail.ru

² — БГМУ «Белорусский государственный медицинский университет», Беларусь, Минск, 220116, пр. Дзержинского 83, e-mail: elena_baranovska@mail.ru

Обзор посвящён рассмотрению генетических основ некоторых важных процессов, происходящих при беременности, при нарушении которых возникает гестоз. Подробно обсуждается роль генетического полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT) и связанное с изменением экспрессии этого гена ингибирование фактора гипоксии HIF1 α в формировании гестоза.

Ключевые слова: гестоз, плацентарная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, ангиогенез, катехол-О-метилтрансфераза

Введение

По современным представлениям, гестоз — это синдром полиорганной функциональной недостаточности, развивающийся при беременности и обусловленный несостоятельностью адаптационных систем организма матери обеспечивать потребности развивающегося плода.

Этиологически гестоз связан с беременностью (от латинского слова *gestatio* — беременность), но может клинически проявляться не только во время беременности, но в родах и послеродовом периоде. Возникнув при беременности, гестоз не излечивается, пока продолжается беременность, без лечения прогрессирует. Скорость прогрессирования гестоза трудно прогнозировать, но при правильном патогенетическом лечении возможна стабилизация или временное улучшение состояния пациентки. Это позволяет продлить беременность как можно ближе к физиологическому сроку родов [4].

Патофизиология процесса

Патоморфологическая основа развития гестоза закладывается на ранних сроках беременности при имплантации плодного яйца, когда формируется трофобласт и происходит его инвазивный рост. Развивается дисфункция эндотелия сосудов маточно-плацентарной системы, повышается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, нарушается сосудистый тонус. В последующем формируется острый эндотелиоз генерализованного характера. При повышенной проницаемости сосудистой стенки из кровяного русла в ткани уходят жидкость, натрий, низко дисперсные белки. Эритроциты и лейкоциты в микроциркуляторном русле склеиваются в столбики, или сладжируются (*sludge*). На стенках сосудов откладываются нити фибрина, повышается вязкость крови, ухудшаются реологические свойства крови. Кровоток в микрососудах замедляется, становится прерывистым, развивается тканевая гипоксия,

ацидоз. Из-за выхода жидкой части крови в ткани возникают периферические отеки, уменьшается объём циркулирующей крови, развивается гиповолемия. Нарушения периферического кровообращения вызывают ишемию и ухудшают функцию жизненно важных органов (почек, печени, головного мозга, надпочечников), нарушается маточно-плацентарное кровообращение, формируется полиорганная функциональная недостаточность.

В ранних исследованиях по этиологии гестозов в основном пытались выяснить причины гипертензии и почечной дисфункции. При этом феномен гестоза так и оставался загадкой. В последнее время гестоз рассматривается как мультисистемный синдром, связанный с активацией воспалительных процессов, эндотелиальной дисфункцией, значительными метаболическими изменениями, аномальным балансом ангиогенных и антиангиогенных факторов [35].

Современные исследования патогенеза гестоза и обусловленной им перинатальной патологии посвящены изучению плацентарных ангиогенных медиаторов, факторов роста [12, 33, 45], взаимодействия материнского и плодового организмов в области плацентарного ложа [3, 6, 27], мутаций генов, кодирующих продукцию или метаболизм маркеров гипертензии, плацентарной недостаточности, задержку роста плода [2].

Молекулярная генетика гестоза

Многочисленные исследования указывают на то, что гестоз является генетически обусловленным заболеванием [5]. Однако вопрос о механизмах реализации генетической предрасположенности к этой патологии остается до сих пор открытым. Нет единого мнения и относительно того, особенности генотипа матери или плода в большей мере определяют развитие гестоза.

В свете современных представлений, гестоз относят к мультифакторным заболеваниям, в развитии которых

существенную роль играют как наследственность (гены), так и факторы окружающей среды [13, 19].

Для определения степени наследственной обусловленности различных заболеваний, в том числе и гестозов, наиболее подходящим является близнецовый метод. Он был применен в двух крупномасштабных исследованиях, выполненных в Швеции (Salonen Ros с соавторами, 2000 г.) и Австралии (Teloar S.A. с соавторами, 2001 г.) на парах одно- и двойцовых близнецов. Результаты работ оказались противоречивыми. Так, при анализе 917 однойцовых и 1199 двойцовых пар близнецов швейцарские учёные оценили наследуемость гестозов в 54%. Однако доверительный интервал этого значения был весьма широк (0—71%), и не позволил сделать однозначные выводы. В этой же работе было показано, что вероятность развития гестоза у женщины из пары однойцовых близнецов достигает 25%, если её сестра имела эту патологию при беременности. Для женщин, имеющих дизиготного близнеца, как и для сибсов, такая вероятность составляет лишь 6% [38].

Результаты другого исследования, выполненного при участии 2362 пар близнецов из Австралии, не подтвердили исключительно материнского генетического влияния на вероятность развития гестозов, но и не опровергли его. Анализ конкордантности пар однойцовых близнецов по признаку развития гестозов также не выявил достоверных закономерностей. Исследование выборок осложнялось особенностями постановки диагноза, профилактики и лечения гестозов у женщин, относящихся к разным поколениям (в исследовании участвовали, в том числе, роженицы 1964—1971 гг.). Своевременная профилактика этой патологии у современных женщин позволяет избежать осложнений беременности, которыми страдали их матери и бабушки, что непременно отразится на точности результатов [43].

И хотя работы с применением близнецового метода не дали однозначного ответа о характере наследования гестоза, они ещё раз указали на мультифакторность этой патологии.

В последние десятилетия идет накопление данных о связи различных генов и их полиморфных вариантов с развитием того или иного заболевания. Такие поисковые работы проводятся и для гестоза; опубликованы данные более чем по 70 генам, относящимся к различным группам согласно патофизиологическим механизмам: гены вазоактивных белков, тромбофилии и гипофибринолиза, окислительного стресса и метаболизма липидов, повреждения эндотелия и контроля иммунного статуса [13].

В представленном обзоре рассмотрены некоторые генетические факторы, провоцирующие развитие гестозов, и предпринята попытка связать выявленные генетические особенности с известными патофизиологическими механизмами заболевания.

Плацентарный мозаицизм

Как правило, плод, несущий добавочную хромосому, за исключением хромосом 13, 18 и 21, подвергается спонтанному абортированию. В связи с этим, если при текущей беременности выявлена аутомсомная трисомия, наряду с эуплоидными клетками, то это свидетельствует об ограниченном плацентарном мозаицизме (ОПМ), который не затрагивает тканей плода. Такое явление встречается в среднем с частотой 1-2% [36]. Показано, что ОПМ может оказывать влияние на дифференциацию цитотрофобласта и формирование плаценты. Впервые влияние ОПМ на внутриутробное развитие плода продемонстрировали Kalousek D.K. и Dill F.J., описав два случая такого мозаицизма [22].

Ограниченный плацентарный мозаицизм разделяют на типы на основе тканей, в которых его локализируют: тип I — мозаицизм, ограниченный цитотрофобластом, тип II — с преимущественной локализацией в экстраэмбриональной мезодерме, тип III — выявляемый в клетках цитотрофобласта и экстраэмбриональной мезодермы.

Наиболее частым является тип I, не связанный с какими-либо неблагоприятными исходами беременности. ОПМ типа II оказывает более значительное влияние на развитие плода и может приводить к внутриутробной задержке его развития. Тип III встречается редко, но, как показали исследования, именно он ассоциирован с развитием патологии беременности и высокой смертностью плодов [42].

Результаты некоторых работ выявили взаимосвязь плацентарного мозаицизма типа III с развитием гестоза, особенно это касается трисомии по 13 хромосоме [9, 24, 44]. Считается, что одной из возможных причин такой ассоциации является присутствие на 13 хромосоме гена FLT1 (синоним VEGFR-1, 13q12.3). Этот ген кодирует трансмембранный тирозинкиназный рецептор к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF); совместно они играют первостепенную роль в ангиогенезе. В работе Y.Bdolah с соавторами было показано, что уровень растворимого sFLT1 в сыворотке крови у беременных женщин с ОПМ по 13 хромосоме на 35% выше, нежели при нормально протекающей беременности [9]. Увеличение концентрации sFLT1 напрямую связано с нарушениями процесса ангиогенеза в плаценте. Более подробно механизм этого процесса будет рассмотрен ниже.

На этой же хромосоме расположен ген фактора свертываемости крови VII — F7 (13q34). Повышение уровня этого белка в тканях беременных женщин с плацентарной трисомией 13 также связывают с развитием гестоза. Известно, что этот белок активирует и другие факторы свертывания крови, в частности X и IX, и значительно увеличивает риск образования тромбов в сосудах плаценты [44].

Ассоциация с развитием гестозов была обнаружена и при плацентарной трисомии по хромосоме 16. По данным P.Yong с соавторами, у 25 беременных женщин с ОПМ отмечено присутствие этой добавочной хромосомы, что увеличивало риск развития гестоза в 3-4 раза [47].

Иммунологические процессы при беременности

Иммунная система матери находится в состоянии адаптации, необходимой для нормального развития беременности. По отношению к материнскому организму плод является «полуаллотрансплантатом». Поэтому иммунная система матери продуцирует антитела и цитотоксические Т-лимфоциты на чужеродные HLA или другие антигены, экспрессируемые клетками эмбриона. Для того чтобы предотвратить отторжение плода, запускаются различные механизмы, модулирующие материнскую иммунную систему в пользу успешно развивающейся беременности.

Один из таких механизмов — иммуносупрессия лейкоцитов, присутствующих на границе тканей матери и плода. В этот механизм вовлечен HLA-G — неклассический лейкоцитарный антиген класса Ib. Этот белок экспрессируется только в клетках межворсинчатого трофобласта и способствует его инвазии в спиральные артерии матери. Показано, что сниженная экспрессия HLA-G может приводить к нарушениям имплантации трофобласта и развитию патологии беременности [29]. Сниженный уровень мРНК этого антигена был выявлен в плаценте беременных женщин, страдающих гестозом, по сравнению со здоровыми женщинами [31].

Удивительно, что HLA-белки класса Ib практически мономорфны, в отличие от других высоко полиморфных HLA-белков. Большинство полиморфизмов в гене HLA-G синонимичны и не приводят к замене аминокислотных остатков в первичной последовательности белка, а известные миссенс-мутации не нарушают его вторичной структуры. Однако есть данные, что некоторые полиморфные замены в регуляторных участках гена HLA-G могут влиять на экспрессию этого антигена, снижая уровень мРНК или нарушая процесс сплайсинга [29]. Недостаток HLA-G вызывает «агрессию» со стороны NK-лимфоцитов (NK-natural killers) [37]. В результате трофобласт не «прорастает» в материнские спиральные артерии. В свою очередь, это приводит к снижению плацентарной перфузии и возникновению гипоксии на границе тканей матери и плода. Далее происходит запуск провоспалительных цитокинов, что в конечном итоге вызывает развитие эндотелиальной дисфункции плаценты [7].

Генетически обусловленный риск формирования гестоза возникает также при определённой комбинации аллелей генов KIR и HLA. Ген KIR кодирует иммуноглобулин подобные рецепторы NK-клеток, а HLA — лиганды к нему. Поскольку KIR-локус расположен на хромосоме 19, а HLA-локус — на хромосоме 6, наследование этих генов происходит независимо друг от друга. Это приводит к большому разнообразию сочетаний аллелей KIR-HLA в геноме человека. В работе Chazara с соавторами было показано, что определённые комбинации аллелей KIR и HLA-C могут быть ассоциированы с развитием гестозов у женщин [15].

Ген HLA-C экспрессируется клетками трофобласта и характеризуется генетическим диморфизмом. Он кодирует два аллотипа HLA-C1 и HLA-C2, которые являются основными лигандами к рецепторам KIR. В свою очередь, эти рецепторы также разделяют на две основные группы (гаплотипы), условно обозначенные как A и B. Их принципиальное различие заключается в том, что гаплотип B характеризуется дополнительным активаторным рецептором на поверхности NK-лимфоцитов [32].

Было обнаружено, что при комбинации генотипа матери AA по гену KIR с генотипом трофобласта (плода) HLA-C2 значительно увеличивается риск развития гестоза при беременности [14, 20]. Точный механизм этого процесса пока не выяснен. Однако известно, что активация KIR рецептора стимулирует продукцию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ, англ. GM-CSF). На клеточных культурах *in vitro* было продемонстрировано, что этот цитокин усиливает миграцию клеток первичного трофобласта. Возможно, что активация KIR рецептора, относящегося к гаплотипу A, не достаточна для того, чтобы стимулировать синтез цитокинов, необходимых для инвазии трофобласта и ремоделирования сосудов при формировании плаценты [46].

Ещё одно направление исследования генетических факторов, повышающих риск гестоза, связано с определением совместимости супружеских пар. Оказалось, что при гестозе гомозиготность супругов (в частности по HLA A, B, DR генам) встречалась в 6 раз чаще, чем при нормально протекающей беременности. При этом количество совпадений по этим антигенам было прямо пропорционально степени тяжести гестоза [1]. Подробное рассмотрение данного вопроса выходит за рамки настоящего обзора.

Генетический контроль ангиогенеза

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF — Vascular endothelial growth factor) и его рецепторы (VEGFR) оказывают первостепенное влияние, как на нормальное, так и на патологическое функционирование эндотелия. Рецептор VEGFR1, известный как FLT1, — интегральный белок, имеющий множество лигандов. Активация этого рецептора приводит к запуску процесса образования сосудов. Кроме трансмембранной формы VEGFR1, существует растворимая форма этого белка (sFLT1), в которой отсутствует трансмембранный домен [39]. Считается, что sFLT1 действует как ловушка для VEGF и для плацентарного фактора роста PlGF (placental growth factor), снижая тем самым уровень этих лигандов до критического уровня и значительно замедляя процесс ангиогенеза в плаценте [21, 41].

Следует отметить, что мРНК растворимой формы VEGFR1 является результатом альтернативного сплайсинга транскриптов гена FLT1. Открытие дополнитель-

ной изоформы рецептора и механизма её синтеза усложнило использование этого белка в качестве предиктивного маркера при гестозах. Ранее уровень sFLT1 в крови беременной женщины использовался как биохимический маркер функционального состояния плаценты. Так как ткани плаценты являются основным местом синтеза FLT1, то при беременности уровень этого белка в крови женщин значительно возрастает. Позже оказалось, что на долю транскриптов растворимой формы sFLT1 приходится около 80% от общего пула мРНК гена FLT1, следовательно, концентрация sFLT1 не может отражать реальный уровень трансмембранной формы FLT1 [21].

Описано несколько полиморфных локусов в гене VEGF, приводящих к изменению уровня продукции белка. Наиболее активно изучаются такие полиморфизмы как +936С/Т в 3'-нетранслируемом регионе, -634G/С в 5'-нетранслируемом регионе, -2578С/А и -1154G/А в промоторной области [16, 34]. Достоверная корреляция полиморфизма +936С/Т с риском развития гестоза была выявлена в работе Renner с соавторами (2000). Было показано, что носительство хотя бы одного аллеля Т значительно увеличивает риск развития данной патологии. Это связано с тем, что локус +936С/Т ассоциирован с уровнем VEGF в плазме крови [34]. По данным J.C. Livingston с соавторами, у пациентов с преэклампсией в сыворотке крови концентрация этого фактора понижена [26].

Таким образом, исследование генетического контроля процессов ангиогенеза, несомненно, ключевых в формировании и функционировании плаценты, и их нарушений, приводящих среди прочих патологий, к гестозу, находится все ещё в самом начальном состоянии.

Роль 2-метоксиэстрадиола в ингибировании фактора гипоксии HIF1 α — ключевого регулятора геной экспрессии

Особый интерес при изучении генетических причин развития гестоза вызывает ген СОМТ, кодирующий катехол-О-метилтрансферазу [8]. Этот фермент задействован в реакциях инактивации катехолэстрогенов. Последние являются продуктами катаболических реакций эстрогенов — женских половых гормонов, продуцируемых вне беременности яичниками, а при беременности в основном плодом. Некоторые катехоламины обладают канцерогенными свойствами, и их накопление в тканях способствует гормональному канцерогенезу. При их инактивации с помощью катехол-О-метилтрансферазы образуется соединение 2-метоксиэстрадиол (2-МЭ), обладающее, напротив, антиканцерогенными свойствами [48].

Подробное изучение 2-МЭ показало, что это соединение имеет различную биологическую активность. Среди прочих его свойств, было открыто явление дестабилизации им гипоксия-индуцибельного фактора

HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor 1 α). Последний является субъединицей ведущего транскрипционного фактора для генов млекопитающих, ответственным за изменение экспрессии генома клетки при недостатке кислорода (меняется экспрессия более 20 генов) [40, 48].

Белок HIF-1 α присутствует в клетках постоянно, однако характеризуется исключительно коротким периодом полураспада. В условиях гипоксии этот фактор стабилизируется, присоединяется к соответствующим cis-элементам ДНК и запускает экспрессию гипоксия-зависимых генов. К таковым относятся гены эритропоэза и обмена железа, ангиогенеза, регуляции сосудистого тонуса, метаболизма глюкозы, клеточной пролиферации и апоптоза. Такая регуляция экспрессии генов обеспечивает точность и быстроту серии ответных реакций в ответ на нехватку кислорода [11]. Изучение всего этого каскада реакций и каждого компонента в отдельности открывает перспективы в регулировании гипоксии как причины развития гестоза.

К настоящему времени накоплены некоторые данные о роли 2-МЭ и СОМТ в этиологии гестоза. Выявлено, что 2-МЭ необходим для инвазии цитотрофобласта [25] в слизистую оболочку матки, а потому может быть вовлечен в этиопатогенез гестоза. Показано, что уровень 2-МЭ у женщин с нормально протекающей беременностью возрастает к концу срока гестации более чем в 1000 раз [10]. У женщин с гестозом уровень 2-МЭ был снижен в конце второго и третьего триместров по сравнению со здоровыми беременными соответствующего срока гестации [23].

К настоящему времени описаны несколько аллельных вариантов гена СОМТ, которые ассоциированы с изменением активности фермента [17, 28]. Четыре полиморфных локуса этого гена образуют несколько гаплотипов, ассоциированных с высокой, промежуточной и низкой активностью СОМТ. Показано, что энзиматическая активность этого фермента у человека может изменяться в 25 раз в зависимости от того, носителем какого гаплотипа он является [30].

Следует отметить, что только один из четырёх полиморфизмов гена СОМТ вызывает изменения в аминокислотной последовательности фермента: замена остатка валина на метионин в положении 158 мембраносвязанной формы (*Val158Met*) и в 108 растворимой формы СОМТ (*Val108Met*). Показано, что эти изменения в структуре белка приводят к снижению его термостабильности и ферментативной активности в 4 раза [18, 30].

Остальные три полиморфизма либо не приводят к изменению первичной структуры фермента, либо расположены в некодирующей части гена СОМТ. Однако все вместе они вызывают конформационные изменения во вторичной структуре мРНК катехол-О-метилтрансферазы, и тем самым снижают эффективность трансляции [30].

В работе Nackle с соавторами показано, что наиболее частыми у человека являются три гаплотипа СОМТ,

ассоциированные с высокой, промежуточной и низкой активностью фермента соответственно — GCGG, ATCA, ACCG. В исследованиях пациенток с гестозом и здоровых женщин гаплотип ACCG чаще наблюдали в контрольной группе [30]. Такой вариант COMT обладает низкой активностью фермента, как следствие ткани характеризуются невысоким уровнем 2-МЭ, а значит, ингибирование фактора HIF1 α происходит в меньшей степени. В случае развития гипоксии HIF1 α успевает запустить экспрессию соответствующих генов, необходимых для адаптации клеток к гипоксии. Для компенсации недостатка кислорода в тканях активируется анаэробное дыхание, эритропоэз и реакции обмена железа, регуляции сосудистого тонуса, метаболизма глюкозы, клеточной пролиферации и выживания, апоптоза. По этой причине считается, что гаплотип ACCG обладает защитным эффектом при гипоксии и снижает риск развития гестоза [30]. Другие гаплотипы: GCGG, ATCA — контролируют синтез более активных изоформ катехол-О-метилтрансферазы, что соответственно вызывает повышение уровня 2-МЭ и ингибирование HIF1 α . Вследствие этого не происходит физиологически адекватного при гипоксии повышения экспрессии генов и риск развития гестоза значительно возрастает.

Заключение

Несмотря на подробное изучение проблемы гестоза, вопрос о механизмах реализации генетической предрасположенности к этой патологии остается до сих пор открытым. Интенсивные молекулярно-генетические исследования, направленные на поиск генов предрасположенности к гестозу, не дают однозначный ответ об его этиологии. Возможно, стратегию изучения гестоза как многофакторного заболевания, следует направлять на поиск ассоциаций с конкретными клиническими характеристиками, а не с заболеванием в целом. Для более детального анализа ассоциаций, связанных с тем или иным геном (полиморфным локусом), необходимо подробно изучать сигнальные пути с участием его продукта, приводящие к развитию клинических признаков патологии. В свою очередь, эти знания позволят прогнозировать течение заболевания, разрабатывать новые терапевтические и профилактические мероприятия для достижения благоприятных перинатальных исходов при гестозе.

Список литературы

1. Загородняя Э.Д. Патогенез, терапия, профилактика гестоза: Автореф. дис. на соискание ученой степени д.м.н. — М.: Чит. гос. мед. институт, 1992. — 49 с.
2. Зарудская О.М., Чурносоев М.И. Роль наследственной тромбофилии в генезе осложненного течения беременности // Акушерство и гинекология. — 2013. — №7. — С. 4-6.
3. Погорелова Т.Н., Гуныко В.О., Линде В.А. Протеомный профиль плаценты при физиологической беременности и бе-

ременности, осложненной преэклампсией // Акушерство и гинекология. — 2013. — №7. — С. 24-28.

4. Сидорова И.С., Милованов А.П., Никитина Н.А., Бардачова А.В., Рзаева А.А. Тяжелая преэклампсия и эклампсия — критические состояния для матери и плода // Акушерство и гинекология. — 2013. — №12. — С. 34-39.

5. Третьякова Т.Б., Башмакова Н.В., Демченко Н.С. Взаимодействие генов подверженности заболеваниям человека как фактор риска акушерских осложнений // Акушерство и гинекология. — 2013. — №12. — С. 41-45.

6. Ходжаева З.С., Коган Е.А., Сафонова А.Д., Акатьев А.С., Муминова К.Т., Файзуллин А.Л. Плацентарное ложе и преэклампсия // Акушерство и гинекология. — 2013 — №12. — С. 10-14.

7. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А., Черных Е.Р. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности // Акушерство и гинекология. — 2006. — №2. — С. 11-15.

8. Barnea E.R., MacLusky N.J., DeCherney A.H., Naftolin F. Catechol-o-methyl transferase activity in the human term placenta // Am. J. Perinatol. — 1988. — Vol. 5, №2. — P. 121-127.

9. Bdoolah Y., Palomaki G.E., Yaron Y., Bdoolah-Abram T., Goldman M., Levine R.J., Sachs B.P., Haddow J.E., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13 // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 194, №1. — P. 239-245.

10. Berg D., Sonsalla R., Kuss E. Concentrations of 2-methoxyestrogens in human serum measured by a heterologous immunoassay with an 125I-labelled ligand // Acta Endocrinol. (Copenh). — 1983. — Vol. 103, №2. — P. 282-288.

11. Caniggia I., Winter J.L. Adriana and Luisa Castellucci Award lecture 2001. Hypoxia inducible factor-1: oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies—a review // Placenta. — 2002. — Vol. 23 (Suppl A). — P. 47-57.

12. Chaiworapongsa T., Romero R., Korzeniewski S.J., Kusano J.P., Soto E., Lam J., Dong Z., Than N.G., Yeo L., Hernandez-Andrade E., Conde-Agudelo A., Hassan S.S. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 208, №4. — P. 287.e1-287.e15.

13. Chappell S., Morgan L. Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia // Clin. Sci. (Lond). — 2006. — Vol. 110, №4. — P. 443-458.

14. Chazara et al., Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival // Nat. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 5, №3. — P. 201-214.

15. Chazara O., Xiong S., Moffett A. Maternal KIR and fetal HLA-C: a fine balance // J. Leukoc. Biol. — 2011. — Vol. 90, №4. — P. 703-716.

16. Cheng D., Hao Y., Zhou W., Ma Y. Vascular endothelial growth factor +936C/T, -634G/C, -2578C/A, and -1154G/A polymorphisms with risk of preeclampsia: a meta-analysis // PLoS One. — 2013. — Vol. 8, №11. — e78173.

17. Diatchenko L., Slade G.D., Nackley A.G., Bhalang K., Sigurdsson A., Belfer I., Goldman D., Xu K., Shabalina S.A., Max M.B., Makarov S.S., Maixner W. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition // Human Molecular Genetics. — 2005. — Vol. 14, №1. — P. 135-143.

18. Enoch M.-A., Xu K., Ferro E., Harris C.R., Goldman D. Genetic origins of anxiety in women; a role for a functional COMT polymorphism // Psychiatr. Genet. — 2003. — Vol. 13, №1. — P. 33-41.

19. Goddard K.A., Tromp G., Romero R., Olson J.M., Lu Q., Xu Z., Parimi N., Nien J.K., Gomez R., Behnke E., Solari M., Es-

- pinzoza J., Santolaya J., Chaiworapongsa T., Lenk G.M., Volkenant K., Anant M.K., Salisbury B.A., Carr J., Lee M.S., Vovis G.F., Kuivaniemi H. Candidate-gene association study of mothers with pre-eclampsia, and their infants, analyzing 775 SNPs in 190 genes // *Hum. Hered.* — 2007. — Vol. 63, №1. — P. 1-16.
20. Hiby S.E., Walker J.J., O'shaughnessy K.M., Redman C.W., Carrington M., Trowsdale J., Moffett A. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success // *J. Exp. Med.* — 2004. — Vol. 200, №8. — P. 957-965.
21. Jebbink J., Keijser R., Veenboer G., van der Post J., Ris-Stalpers C., Afink G. Expression of placental FLT1 transcript variants relates to both gestational hypertensive disease and fetal growth // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 58, №1. — P. 70-76.
22. Kalousek D.K., Dill F.J. Chromosomal mosaicism confined to the placenta in human conceptions // *Science.* — 1983. — Vol. 221, №4611. — P. 665-667.
23. Kanasaki K., Palmsten K., Sugimoto H., Ahmad S., Hamano Y., Xie L., Parry S., Augustin H.G., Gattone V.H., Folkman J., Strauss J.F., Kalluri R. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia // *Nature.* — 2008. — Vol. 453, №7198. — P. 1117-1121.
24. Koster M.P., Stoutenbeek P., Visser G.H., Schielen P.C. Trisomy 18 and 13 screening: consequences for the Dutch Down syndrome screening programme // *Prenat. Diagn.* — 2010. — Vol. 30, №3. — P. 287-289.
25. Lee S.B., Wong A.P., Kanasaki K., Xu Y., Shenoy V.K., et al. Preeclampsia: 2-methoxyestradiol induces cytotrophoblast invasion and vascular development specifically under hypoxic conditions // *Am. J. Pathol.* — 2010. — Vol. 176, №2. — P. 710-720.
26. Livingston J.C., Chin R., Haddad B., McKinney E.T., Aho-kas R., Sibai B.M. Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 183, №6. — P. 1554-1557.
27. Loset M., Mundal S.B., Johnson M.P., Fenstad M.H., Fred K.A., Lian I.A., Eide I.P., Bjorge L., Blangero J., Moses E.K., Austgulen R. A transcriptional profile on the deciduas in preeclampsia // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* — 2011. — Vol. 204, №1. — P. 84.
28. Mannisto P.T., Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors // *Pharmacol. Rev.* — 1999. — Vol. 51, №4. — P. 593-628.
29. Mosaferi E., Majidi J., Mohammadian M., Babaloo Z., Monfaredan A., Baradaran B. HLA-G expression pattern: reliable assessment for pregnancy outcome prediction // *Adv. Pharm. Bull.* — 2013. — Vol. 3, №2. — P. 443-446.
30. Nackley A.G., Shabalina S.A., Tchivileva I.E., Satterfield K., Korchynskiy O., et al. Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure // *Science.* — 2006. — Vol. 314, №5807. — P. 1930-1933.
31. O'Brien J., Dausset E.D., Carosella Ph. et al. HLA-G is a possible candidate gene in genetic susceptibility to preeclampsia // *Tissue antigens. XIII International Congress of histocompatibility and immunogenetics. Seattle WA, USA. 18-22 May.* — 2002. — Vol. 59, suppl. 2. — P. 62.
32. Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival // *Nat. Rev. Immunol.* — 2005. — Vol. 5, №3. — P. 201-214.
33. Rana S., Powe C.E., Salahuddin S., Verlohren S., Perschel F.H., Levine R.J., Lim K.H., Wenger J.B., Thadhani R., Karumanchi S.A. Angiogenic factors and risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia // *Circulation.* — 2012. — №125. — P. 911-919.
34. Renner W., Kotschan S., Hoffmann C., Obermayer-Pietsch B., Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels // *J. Vasc. Res.* — 2000. — Vol. 37, №6. — P. 443-448.
35. Roberts J.M., Bell M.J. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? // *J. Reprod. Immunol.* — 2013. — Vol. 99, №1-2. — P. 1-9.
36. Robinson W.P., Pecaherrera M.S., Jiang R., Avila L., Sloan J., McFadden D.E., S.Langlois, von Dadelszen P. Assessing the role of placental trisomy in preeclampsia and intrauterine growth restriction // *Prenat. Diagn.* — 2010. — Vol. 30, №1. — P. 1-8.
37. Sageshima N., Ishitani A., Omura M. et al. Lack of HLA-G expression on trophoblasts: a reexamination of preclamptic placenta // *Tissue antigens. XIII 13 International Congress of histocompatibility and immunogenetics. Seattle WA, USA, 18-22 May.* — 2002. — Vol. 59, suppl. 2. — P. 62.
38. Salonen Ros H., Lichtenstein P., Lipworth L., Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 91, №4. — P. 256-260.
39. Sela S., Itin A., Natanson-Yaron S., Greenfield C., Goldman-Wohl D., Yagel S., Keshet E. A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1: cell-type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia // *Circ. Res.* — 2008. — Vol. 102, №12. — P. 1566-1574.
40. Talks K.L., Turley H., Gatter K.C., Maxwell P.H., Pugh C.W., Ratcliffe P.J., Harris A.L. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2alpha in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 157, №2. — P. 411-421.
41. Thomas C.P., Andrews J.L., Raikwar N.S., Kelley E.A., Herse F., Dechend R., Golos T.G., Liu K.Z. A recently evolved novel trophoblast-enriched secreted form of fms-like tyrosine kinase-1 variant is up-regulated in hypoxia and preeclampsia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94, №7. — P. 2524-2530.
42. Toutain J., Labeau-Gauzere C., Barnette T., Horovitz J., Saura R. Confined placental mosaicism and pregnancy outcome: a distinction needs to be made between types 2 and 3 // *Prenat. Diagn.* — 2010. — Vol. 30, №12-13 — P.1155-1164.
43. Treloar S.A., Cooper D.W., Brennecke S.P., Grehan M.M., Martin N.G. An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 184, №3. — P. 374-381.
44. Tuohy J.F., James D.K. Pre-eclampsia and trisomy 13 // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1992. — Vol. 99, №11. — P. 891-894.
45. Vaisbuch E., Whitty J.E., Hassan S.S., Romero R., Kusanovic J.P., Cotton D.B., Sorokin Y., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic and antiangiogenic factors in women with eclampsia // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* — 2011. — Vol. 204, №2. — P. 152.
46. Xiong S., Sharkey A.M., Kennedy P.R., Gardner L., Farrell L.E., Chazara O., Bauer J., Hiby S.E., Colucci F., Moffett A. Maternal uterine NK cell-activating receptor KIR2DS1 enhances placental // *J. Clin. Invest.* — 2013. — Vol. 123, №10. — P. 4264-4272.
47. Yong P.J., Langlois S., von Dadelszen P., Robinson W. The association between preeclampsia and placental trisomy 16 mosaicism // *Prenat. Diagn.* — 2006. — Vol. 26, №10. — P. 956-961.
48. Zhu B.T., Conney A.H. Is 2-methoxyestradiol an endogenous estrogen metabolite that inhibits mammary carcinogenesis? // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58, №11. — P. 2269-2277.

Preeclampsia: some genetic mechanisms of development (review)

Sivitskaya L.N.¹, Danilenko N.G.¹, Baranouskaya A.I.², Davydenko O.G.¹

¹ — Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences,
Belarus, Minsk, 220072, Akademicheskaya str. 27, e-mail: cytoplasmic@mail.ru

² — Belarusian state medical university,
Belarus, Minsk, 220116, Dzerzinski Ave. 83, e-mail: elena_baranovska@mail.ru

The genetic basis of some important processes that occur during pregnancy and can lead to preeclampsia development are discussed in the review. The role of genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase (COMT) and its expression changes associated in proper cases with inhibition of hypoxia inducible factor HIF α and preeclampsia development are analysed in detail.

Key words: preeclampsia, placental insufficiency, endothelial dysfunction, angiogenesis, catechol-O-methyltransferase