

Важность и значение полиморфизма генов при преэклампсии

П.Н. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², Н.П. Веропотвелян¹, Н.С. Русак¹, П.С. Горук¹

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Перинатальный центр, г. Киев

³КУ «Криворожский городской клинический родильный дом № 1» ДОС»

В статье приведен систематический обзор данных о взаимосвязи между полиморфизмами генов системы детоксикации и развитием преэклампсии (ПЭ). Описаны основные гены системы детоксикации (GSTP1, GSTM1, GSTT1, GPX1, EPHX1, SOD-2, SOD-3, CYP1A1, MTHFR, MTR) и их функции. Представляет интерес возможность расчета индивидуального риска развития ПЭ на основании данных о наличии сочетаний разных полиморфизмов в генотипе женщины. Вопрос о ранней диагностике ПЭ остается дискуссионным и до конца не изученным. Необходимо проводить дальнейшее углубленное расширенное исследование данной проблемы.

Ключевые слова: преэклампсия, окислительный стресс, гены системы детоксикации.

Начало XXI столетия ознаменовалось динамичным развитием биоинформационных технологий и формированием нового направления – персонализированной медицины, которая ориентирована на индивидуальный подход к выбору лекарственных препаратов, диагностике, лечению такого осложнения при беременности, как преэклампсия (ПЭ).

ПЭ на сегодня остается одним из наиболее распространенных осложнений беременности, приводящим к серьезным нарушениям в организме матери и плода. Согласно исследованиям N.A. Jameil и соавторов (2014), в структуре материнской и пренатальной заболеваемости и смертности ПЭ занимает третье место, а ее частота от общего числа родов составляет от 11% до 16% [7].

Исследования P. James и соавторов свидетельствуют, что в мире ежегодно регистрируют 8 млн случаев ПЭ, которая является основной причиной материнской и перинатальной смертности, унося жизни 60 тыс. молодых женщин ежегодно [17].

Исследования C. Redman и соавторов иллюстрируют, что развитие ПЭ проходит две стадии [18]. Характерным является то, что в начале возникает нарушение плацентации, включающее неполную инвазию трофобласта в децидуальную оболочку матки и нарушение ремоделирования маточных спиральных артерий, вследствие чего данное нарушение перфузии плаценты приводит к развитию гипоксии и окислительного стресса (рис. 1).

Вторая стадия заболевания проявляется клиническими симптомами в виде артериальной гипертензии, протеинурии, отеков, которые обусловлены повреждением эндотелия и системным воспалением.

По мнению T. Cronqvist и соавторов (2014), повреждение эндотелия может быть вызвано рядом факторов, выделяемых в том числе синцитиотрофобластом, например микровезикулами [19]. Подобные везикулы могут переносить молекулы ДНК, РНК и белков и обуславливать системные реакции в ответ на местные изменения в плаценте при ПЭ. N. Kan и соавторы отмечают, что все эти изменения в плаценте характерны для дисфункции, проявляющейся окислительным стрессом [11].

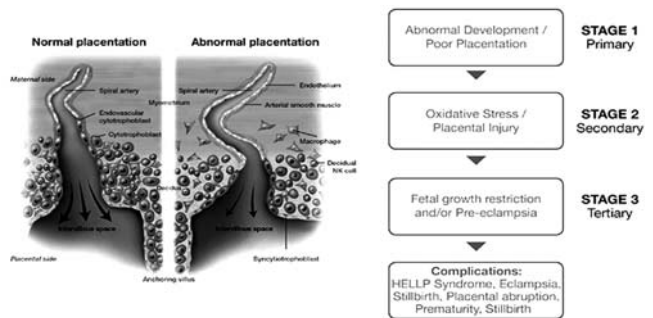


Рис. 1. Развитие преэклампсии [43]

Окислительный стресс – дисбаланс между антиоксидантами и прооксидантами с преобладанием последних. К прооксидантам относят активные формы кислорода и их производные. Они постоянно образуются в живых клетках и необходимы для функционирования клеток иммунной системы. Защита клетки от увеличения содержания активных форм кислорода осуществляется антиоксидантными ферментами (супероксиддисмутаза, каталаза и др.) и неферментными антиоксидантами (глутатион, тиоредоксин, никотинамидадениндинуклеотид (НАД), никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)) [20].

Окислительный стресс при физиологически протекающей беременности играет важную роль в адаптации организма матери к генетически чужеродным тканям плода, так как увеличение окислительного стресса, возможно, связано с ишемией плаценты и повышенной продукцией активных форм кислорода (рис. 2).

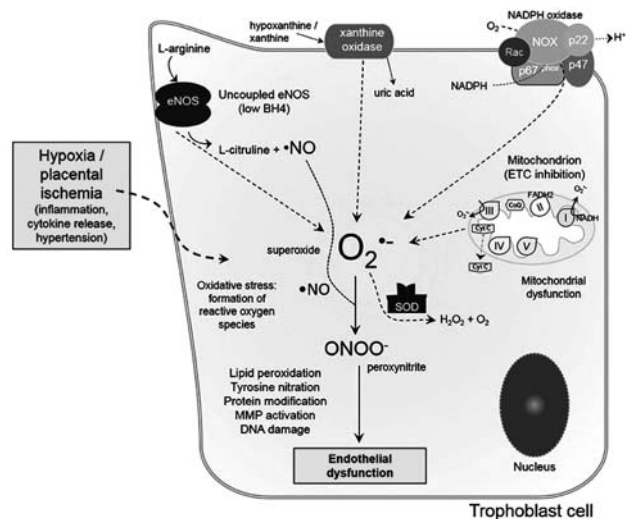


Рис. 2. Механизм развития эндотелиальной дисфункции при ПЭ [44]

S. Walsh приводит альтернативный механизм увеличения окислительного стресса при ПЭ, где может наблюдаться функциональная недостаточность системы антиоксидантной защиты [21]. Работы других исследователей также иллюстрируют, что уровень окислительного стресса значительно выше в плацентах беременных с ПЭ, чем у здоровых беременных [18].

В публикациях отмечается, что способствующими факторами усиления окислительного стресса в плаценте могут являться однонуклеотидные генетические полиморфизмы генов (ОНП), кодирующие ключевые ферменты системы детоксикации.

В методических документах Европейской ассоциации перинатологов, акушеров-гинекологов хорошо освещается и показано, что глутатион-S-трансферазы (GST) – группа ферментов системы детоксикации (и фазы биотрансформации), катализирующих реакции конъюгации электрофильных ксенобиотиков (лекарственных препаратов, продуктов окислительного стресса, канцерогенов и экзогенных токсинов), с восстановленной формой глутатиона, что приводит к снижению активности этих веществ и дальнейшему выведению их из организма [22, 23].

В клетках GST подразделяются на цитозольные, митохондриальные и микросомальные. В свою очередь фермент GSTP1 (глутатион-S-трансфераза пи-1) присутствует во всех органах и тканях организма, за исключением эритроцитов (в них функционирует другой класс GST), и является основным GST в плаценте женщины.

В работах ученых [24] показано, что уровень GSTP1 ниже в плацентах при ПЭ по сравнению со здоровыми беременными, что подтверждает предположение о связи варианта Val/Val этого полиморфизма с ПЭ. Аналогично эти результаты подтверждаются и другими исследователями [25]. Но в то же время, другие ученые не рекомендуют делать однозначный вывод о роли ОНП rs 1695 в развитии ПЭ [26, 27].

В проведенных исследованиях H. Norgaard не обнаружено значимо статистических различий, однако отмечено достаточно высокую частоту гомозиготных делеций генов GSTMI и GSTTI [28].

A. Sandoval-Carrillo и соавторы продемонстрировали в своих исследованиях повышенный риск развития ПЭ при нулевых делециях данных генов [29]. В других исследованиях, которые проводились ранее, тоже не было зарегистрировано статистически значимых различий [30, 31]. Однако Y. Kim и соавторы отметили, что при сравнительном анализе плацент пациенток с ПЭ и без нее зарегистрировано увеличение экспрессии GST при ПЭ, но в то же время авторы не уточнили, какой это класс GST [32].

Представляет интерес ген GPX-1, кодирующий аминокислотную последовательность фермента глутатионпероксидазы-1 (GPX-1).

Данное семейство GPX включает 8 представителей, отличающихся локализацией и субстратной специфичностью. GPX-1 наиболее широко распространена в организме, встречается в клетках различных органов и тканей. GPX-1 принимает участие в детоксикации перекиси водорода: катализирует реакции конъюгации перекиси водорода с восстановленной формой глутатиона, в результате чего образуется вода и глутатиондисульфид.

Группа ученых проследила связь между активностью GPX в сыворотке крови пациенток с ПЭ и ОНП в генах разных классов GPX, при которой статистически значимых ассоциаций не регистрировали ни с одним из полиморфизмов [33]. Сравнение частот разных аллелей ОНП при ПЭ и у здоровых беременных тоже не определило существенных различий. Но, тем не менее, целесообразно подчеркнуть, что такой анализ требует больших выборок и другого дизайна исследования.

Результаты исследований экспрессии генов GPX в плаценте при ПЭ неоднозначны.

Исследования G. Sukhikh и соавторов свидетельствуют о значительном увеличении экспрессии GPX в плацентах пациенток с ПЭ в 36,4% случаев [34]. Однако другие исследователи обнаружили снижение экспрессии GPX-1, GPX-3 [35].

Также ряд ученых проиллюстрировали, что в плаценте с ПЭ происходит значительное снижение активности фермента GPX-4, и сделали предположение о наличии посттрансляционных модификаций или мутаций, не влияющих на уровень экспрессии гена, но приводящих к снижению активности фермента GPX [35–37]. Авторы указывают на интересный факт – при оценке активности GPX в плацентах пациенток с ранней и поздней ПЭ было установлено, что активность GPX отмечена ниже при ранней, чем при поздней ПЭ, и в обоих вариантах заболевания уровень активности был ниже, чем у здоровых беременных.

J. Yan, Y. Xu [38] сообщают: врач должен помнить, что эти результаты косвенно подтверждают представления о большей тяжести заболевания при ранней по сравнению с поздней ПЭ.

Для дальнейших исследований представляет особый интерес поиск значимых ассоциаций между ОНП в генах GPX и развитием ПЭ с учетом влияния на уровень экспрессии генов и активность кодируемого фермента. Как отмечает N. Kap и соавторы, ген EPHX1 кодирует аминокислотную последовательность фермента системы детоксикации эпиксидгидролазы-1, который катализирует реакции фазы биотрансформации эпоксинов, в результате чего может происходить либо активация, либо подавление [11].

Ряд исследователей сообщают, что эпоксиды бывают как экзогенными, образующимися при деградации ароматических соединений (полициклических ароматических углеводородов), так и эндогенными, являющимися сигнальными молекулами, участвующими в регуляции сосудистого тонуса, воспаления, ангиогенеза [22, 39]. Наиболее в кодирующей области гена EPHX1 изучены два ОНП: EPHX1 c.337>G>p. Tyr113-His (rs 1051740) и EPHX1 c.416 A>G> p. His 139 Arg (rs 2234922).

В исследованиях группы ученых статистически значимых различий между частотами генотипов и аллелей при ПЭ и в группе контроля не отмечены [40]. Но, тем не менее, отмечено, что гаплотип T и A (Tyr113-His139), для которого характерна высокая ферментативная активность, достоверно чаще встречается у пациенток с ПЭ, чем в группе контроля.

Однако, как отмечают другие исследователи, при совместном анализе двух полиморфизмов (rs 1051740, rs 2234922) в одном гаплотипе получили статистически значимые различия [41].

В своей работе некоторые ученые констатируют, что во множественной логистической регрессионной модели, учитывавшей возраст, национальность и паритет, было показано, что в условиях рецессивной модели полиморфизм Tyr113 увеличивает риск развития тяжелой ПЭ в 3,5 раза среди всех случаев ПЭ [11]. Характерно то, что значимых различий между частотами аллелей при ПЭ и в группе контроля не регистрировали, как и в выше указанных исследованиях.

По мнению ученых, в условиях повышенной активности фермента EPHX1 усиливается инактивация им эпоксиэкозатриеновых кислот (*продукты метаболизма арахидоновой кислоты*), способствующих вазодилатации при отсутствии оксида азота, что приводит к повышению тонуса сосудов. Роль такого механизма в патогенезе ПЭ не совсем ясна, поэтому необходимо дальнейшее изучение. Во всех проведенных исследованиях в качестве материала для генотипирования использовали кровь матерей, за исключением только одного исследования, в котором анализ генотипа матери проводили совместно с генотипом младенца [26].

В литературе имеется ряд работ, где показано, что супероксиддисмутаза (SOD) – это фермент, играющий важную

роль в антиоксидантной защите всех клеток организма от активных форм кислорода. SOD катализирует дисмутацию супероксидазы (побочного продукта окислительного фосфорилирования) до перекиси водорода и молекулярного кислорода. SOD имеет три изоформы: SOD-1, SOD-2, и SOD-3.

После проведенных исследований возник интерес к SOD при ПЭ, где было проиллюстрировано, что активность фермента SOD-1 и уровень экспрессии гена SOD-1 существенно снижены в клетках трофобласта плаценты при ПЭ в сравнении с нормальной беременностью [42]. В других исследованиях было установлено, что полиморфизм rs 4880 T>C Val-9Ala гена SOD-2 связан с усилением окислительного стресса [14].

В работах отдельных исследователей не было подтверждено предположение о связи между SOD и ПЭ. А также, кроме того, не было отмечено активности ферментов SOD-1 и SOD-2 в тканях плаценты у пациенток с ПЭ и группы контроля. Особенностью данного исследования являлось то, что генотипированию подвергались ткани плаценты, – это показывает, что анализировали генотип плода, а не матери.

Но, тем не менее, ряд исследователей обнаружили статистически значимые различия [15]. Генотип rs 4880, приводящий к Val/Val, существенно чаще регистрировали в группе с ПЭ, чем в группе контроля. По мнению этих ученых, данный полиморфизм затрагивает аминокислотную последовательность SOD-2 в участке, ответственном за транспорт в митохондрии [15].

При выявлении Val вместо Ala изменяется конформация SOD-2 и уменьшается ее содержание в митохондриях, что приводит к снижению защиты против окислительного стресса, который участвует в патогенезе ПЭ. При сочетании Val/Val SOD-2 и Gly/Gly SOD-3 намного увеличивается риск развития ПЭ по сравнению с группой контроля (отношение шансов – 8,51; 95% CI 2,73–36,25).

K. Rosta и соавторы [16] не обнаружили ассоциации между полиморфизмом Ala40Thr гена SOD-3. Но в то же время продемонстрировано, что у носителей мутантных аллелей значительно повышен риск тяжелой внутриутробной задержки роста плода в сочетании с ПЭ.

Согласно результатам одного исследования, зарегистрировано значительное повышение активности фермента SOD как в плаценте, так и в сыворотке крови пациенток с ПЭ по сравнению с группой контроля [2]. Такие результаты ставят под сомнение изначальные представления о снижении активности SOD в плаценте.

Характеризуя ген NAT-2, можно сказать, что он кодирует аминокислотную последовательность фермента N – ацетилтрансферазы-2 (II фаза биотрансформации). Данный фермент катализирует реакции переноса ацетильной группы на ксенобиотики (ариламины, гидразины) и канцерогены, что может приводить к их биоактивации или биоинактивации.

P. Zusterzeel и соавторы использовали кофермент в качестве кофактора и оценивали связь между статусом ацетилирования (быстрым, средним, медленным) и ПЭ [3]. В данном исследовании отмечалось, что в группе пациенток с ПЭ было значимо большее число быстрых ацетиляторов, чем в группе контроля. Исследователи также предлагают использовать статус ацетилирования NAT-2 в качестве предиктора развития ПЭ, но при этом учитывать нежелательность применения кофеина и других субстратов NAT-2 в связи с ограниченными возможностями фермента во время беременности.

Ген CYP1A1 кодирует аминокислотную последовательность фермента цитохрома P450LAI (I фаза биотрансформации), который относится к суперсемейству ферментов цитохрома P450. Участники этой огромной группы являются монооксигеназами и катализируют реакции метаболизма ксенобиотиков и, кроме того, принимают участие в синтезе холестерина, стероидов и других липидов.

В одном из исследований проиллюстрировано, что экспрессия CYP1A1 не отличается в эндотелиальных клетках маточных артерий беременных и небеременных женщин [4]. Имеющиеся данные в целом не дают возможности сделать заключение о связи между полиморфизмами CYP1A1 и ПЭ.

Ген MTHFR кодирует аминокислотную последовательность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы. Данный фермент относится к фолатному циклу и катализирует преобразование 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который используется для синтеза метионина из гомоцистеина. Затем метионин превращается в универсальный донор метильной группы S-аденозинметионин, используемый для метилирования ДНК и белков.

A. Laraqui и соавторы [5] рассматривают гомоцистеин цитотоксическим и тромбогенным фактором в кровеносном русле, играющим важную роль на ранних стадиях развития эндотелиальной дисфункции.

На сегодня хорошо известно, что гипергомоцистеинемия увеличивает риск возникновения различных акушерских осложнений, в том числе ПЭ [6].

Снижение активности фермента ОНП гена MTHFR может приводить к повышению уровня гомоцистеина в сыворотке крови.

В настоящее время хорошо изучены два полиморфизма гена MTHFR: MTHFR c.665 C >T-> p. Ala 222 Val (rs 1801133) и MTHFR c.1298A>C-> p. Glu 429 Ala (rs 1801133).

Ученые – X. Wu и соавторы – провели мета-анализ, который обобщает результаты 54 исследований MTHFR C677T, включающих участие 7398 беременных с ПЭ и 11 230 здоровых [8]. Авторы указывают на наличие повышенного риска развития ПЭ у носительниц полиморфизма MTHFR C677T.

Затем в отношении MTHFR A1 298C изучено путем сравнения 1103 случаев ПЭ и 988 случаев в группе контроля, при котором значимых различий не обнаружено. Представленные результаты согласуются с данными мета-анализа, проведенного другими исследователями [9].

Результаты исследования S. Salimi и соавторов также представляют интерес. Авторы демонстрируют, что риск развития ранней ПЭ у пациенток с аллелью 1298C (AC/CC) регистрировали значительно чаще по сравнению с поздней ПЭ и, кроме того, по сравнению с группой контроля [10].

Несмотря на то что не были обнаружены достоверные различия, как указывают N. Kap и соавторы [11], между частотой развития ПЭ среди носителей аллели 677T и здоровыми, при учете обоих полиморфизмов (CT-, TT/AC-, CC- генотипы) риск развития ПЭ по сравнению с группой контроля существенно увеличивался – в 1,5 раза, а риск развития ранней ПЭ – в 2,9 раза. Эти результаты подтверждают данные о различиях в патогенезе ранней и поздней ПЭ, что может быть значимым в выборе тактики ведения пациентки с ПЭ.

Ген MTR кодирует аминокислотный фермент 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансферазы, известный как кобаламин-зависимая метионинсинтаза. Данный фермент катализирует реакцию биосинтеза метионина из гомоцистеина. Согласно резолюции медицинских документов Европейской ассоциации перинатологов, акушеров-гинекологов – для действия метионинсинтазы необходим метилкобаламин, производное витамина B₁₂ [22, 23].

Мутации гена MTR способны приводить к дефектам нервной трубки, недостаточности метилкобаламина типа CbIG, которая проявляется мегалобластной анемией и гомоцистеинемией. Затем указывается, что единственный полиморфизм, который изучали при ПЭ, – MTR c.2756A>G-> p. Asp 919 Gly (rs 1805087). Распространенность более редкого варианта – G b rs1801133 составляет 21,85% [22].

Как информируют E. Also-Rallo и соавторы и A. Perez-Sepaveda, в документах резолюции не установлена статистичес-

ки значимая связь между этим полиморфизмом и ПЭ [1, 12]. Кроме того, в своем исследовании А. Perez-Sepulveda и соавторы также измеряли экспрессию MTR и MTHFR в плаценте [12].

Кроме того Проф. А. Seremak-Mrozikiewicz и соавторы обнаружили значительное повышение экспрессии MTR в плаценте при ПЭ, но, тем не менее, экспрессия MTHFR не отличалась от показателей в группе контроля [13]. Исследователи пришли к заключению, что, возможно, повышение экспрессии MTR является компенсаторным механизмом, связанным с метаболизмом гомоцистеина и его ролью в патогенезе ПЭ.

Таким образом, согласно множеству публикаций, в современной концепции патогенеза ПЭ особая роль отводится разделению ее на раннюю и позднюю.

Целесообразно отметить, что патогенетические события, связанные с окислительным стрессом, происхо-

дят в плаценте. Возможно, более точные ассоциации лучше было бы получить, проводя генотипирование плода, но это технически сложно и неприменимо в качестве скрининга.

На наш взгляд, в некоторых сложных ситуациях в качестве материала для генотипирования целесообразно проводить забор крови не только у матери, но и у плода.

Результаты многочисленных публикаций свидетельствуют, что связи полиморфизмов генов системы детоксикации с ПЭ неоднозначны и для выявления значимых ассоциаций нужно проводить больше исследований и суммировать результаты с помощью мета-анализов.

Целесообразно подчеркнуть, что представляет интерес возможность расчета индивидуального риска развития ПЭ на основании результатов о наличии сочетаний разных полиморфизмов в генотипе женщины.

Важливість і значення поліморфізму генів при преєклампсії

П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, М.П. Веропотвелян, Н.С. Русак, М.С. Півнев

У статті приведений систематичний огляд даних про взаємозв'язок між поліморфізмами генів системи детоксикації та розвитком преєклампсії (ПЕ). Представлено основні гени системи детоксикації (GSTP1, GSTM1, GSTT1, GPX1, EPHX1, SOD-2, SOD-3, CYP1A1, MTHFR, MTR) та їхні функції. Становить інтерес можливість розрахунку індивідуального ризику розвитку ПЕ на підставі даних про наявність сполучень різних поліморфізмів у генотипі жінки. Питання щодо ранньої діагностики ПЕ залишається дискусійним і до кінця не вивченим. Необхідно проводити подальше поглиблене розширене дослідження даної проблеми.

Ключові слова: преєклампсія, окиснювальний стрес, гени системи детоксикації.

The importance and significance of gene polymorphisms in preeclampsia

P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, N.P. Veropotvelyan, N.S. Rusak, M.S. Pivnev

Was to conduct a systematic review of data on the relationship between polymorphisms genes of detoxification system and development of preeclampsia (PE). Presents the main genes of detoxification system (GSTP1, GSTM1, GSTT1, GPX1, EPHX1, SOD-2, SOD-3, CYP1A1, MTHFR, MTR) and their functions. Of interest is the possibility of calculating the individual risk of PE based on the results about the presence of a combination of different polymorphisms in the genotype of the female. Question about early diagnosis of PE remains controversial and not fully understood. It is necessary to conduct further in-depth, extended study of this problem.

Key words: preeclampsia, oxidative stress, genes of the detoxification system.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Цехмістренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Русак Наталья Сергеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Горук Павел Степанович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Also-Rallo E. Polymorphisms of genes involved in homocysteine metabolism in preeclampsia and in uncomplicated pregnancies /E. Lopez-Quesada, R. Urreiziti, M.A. Vilaseca, J.M. Lailla, S. Balcells, D. Grinberg //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – V. 120 (1). – P. 45–52.
2. Das B. Assessment of placental oxidative stress in pre-eclampsia /S. Saha-Roy, A. Das Gupta, T.K. Lahiri, H.N. Das //J. Obstet. Gynaecol. India. – 2012. – V. 62 (1). – P. 39–42.
3. Zusterzeel P.L. N-acetyl-transferase phenotype and risk for preeclampsia /R.H. te Morsche, M.T. Rajmakers, E.M. Roes, W.H. Peters, R.P. Steegers-Theunissen, E.A. Steegers //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – V. 193(3, Pt 1). – P. 797–802.
4. Jobe S.O. Estradiol-17 β and its cytochrome P450-and catechol-O-methyltransferase-derived metabolites stimulate proliferation in uterine artery endothelial cells: role of estrogen receptor- β versus estrogen receptor- α /J. Ramadoss, J.M. Koch, Y. Jiang, J. Zheng, R.R. Magness //Hypertension. – 2010. – V. 55(4). – P. 1005–11.
5. Laraqui A. Relation between plasma homocysteine, gene polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes, and angiographically proven coronary artery disease /A. Allami, A. Carrie, A. Raisonnier, A.S. Coiffard, F. Benkouka et al. //Eur. J. Intern. Med. – 2007. – V. 18(6). – P. 474–83.
6. Murakami S. The relation between plasma homocysteine concentration and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in pregnant women /N. Matsubara, M. Saitoh, S. Miyakaw, M. Shoji, T. Kubo //J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2001. – V. 27(6). – P. 349–52.
7. Al-Jameil N. A brief overview of preeclampsia /F. Aziz Khan, M. Fareed, H. Tabassum //J. Clin Med Res. – 2014. – V. 6 (1). – P. 1–7.
8. Wu X. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis /K. Yang, X. Tang, Y. Sa, R. Zhou, J.Liu et al //J. Assist. Reprod. Genet. – 2015. – V. 32 (5). – P. 797–805.
9. Li X. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, A1298C polymorphisms and pre-eclampsia risk: a meta-analysis /Y.L. Luo, Q.H. Zhang, C. Mao, X.W. Wang, S. Liu, Q. Chen //Mol. Biol. Rep. – 2014. – V. 41 (8). – P. 5435–48.
10. Salimi S. The early-onset preeclampsia is associated with MTHFR and FVL polymorphisms /M. Saravani, M. Yaghmaei, Z. Fazlali, M. Mokhtari, A. Naghavi, F. Farajian-Mashhadi //Arch. Gynecol. Obstet. – 2015. – V. 291 (6). – P. 1303–12.
11. Kan N.E. The significance of polymorphisms genes of detoxification system in preeclampsia /L.A. Bednyagin, V.L. Tyutyunnik et. al. //Obstetrics and gynecology. – 2016. – V. 2. – P. 8–13.

12. Perez-Sepulveda A. Levels of key enzymes of methionine-homocysteine metabolism in preeclampsia /P.P. Espana-Perrot, X.B. Fernandez, V. Ahumada, V. Bustos, J.A. Arraztoa et al. // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – V. 2013. – P. 8.
13. Seremak-Mrozikiewicz A. The importance of MTHFR, MTR, MTRR and CSE expression levels in Caucasian women with preeclampsia /A. Bogacz, J. Bartkowiak-Wieczorek, H. Wolski, B. Czerny, M. Gorska-Pauksztla, K. Drews // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – V. 188 (5). – P. 113–7.
14. Hong Y.C. Genetic susceptibility of term pregnant women to oxidative damage /K.H. Lee, C.H. Yi, E.H. Ha, D.C. Christiani // *Toxicol. Lett.* – 2002. – V. 129 (3). – P. 255–62.
15. Procopciuc L.M. The Ala-9Val (Mn-SOD) and Arg213Gly (EC-SOD) polymorphisms in the pathogenesis of preeclampsia in Romanian women: association with the severity and outcome of preeclampsia /G. Caracostea, G. Nemeti, C. Drugan, I. Olteanu, F.J. Stamatian // *Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2012. – V. 25 (7). – P. 895–900.
16. Rosta K. Association of extracellular superoxide dismutase (SOD3) Ala40Thr gene polymorphism with pre-eclampsia complicated by severe fetal growth restriction /A. Molvarec, A. Enzoly, B. Nagy, Z. Rynai, A. Fekete et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. – V. 142 (2). – P. 134–8.
17. James P.R. Management of hypertension before, during and after pregnancy /C. Nelson-Piercy // *Heart.* – 2004. – V. 90 (12). – P. 1499–504.
18. Redman C.W. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view /L.L. Sargent // *Placenta.* – 2009. – V. 30(Suppl.A). – P. 38–42.
19. Cronqvist T. Syncytiotrophoblast vesicles show altered micro-RNA and haemoglobin content after ex-vivo perfusion of placentas with haemoglobin to mimic preeclampsia /K. Salje, M. Familiari, S. Guller, H. Schneider, C. Gardiner et al. // *PLoS One.* – 2014. – V. 9 (2). – e90020.
20. Hansson S.R. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin /A. Naav, L. Erlandsson // *Front. Physiol.* – 2015. – V. 5. – P. 516.
21. Walsh S.W. Maternal-placental interactions of oxidative stress and antioxidants in preeclampsia // *Semin. Reprod. Endocrinol.* – 1998. – V. 16 (1). – P. 93–104.
22. The National Center for Biotechnology Information Gene Database. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>
23. OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <http://www.omim.org>
24. Zusterzeel P.L. Susceptibility to pre-eclampsia is associated with multiple genetic polymorphisms in maternal biotransformation enzymes /W.H. Peters, G.J. Burton, W. Visser, H.M. Roelofs, E.A. Steegers // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2007. – V. 63 (4). – P. 209–13.
25. Canto P. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and glutathione S-transferase P1 A313G are associated with a reduced risk of preeclampsia in Maya-Mestizo women /T. Canto-Cetina, R. Juarez-Velazquez, H. Rosas-vargas, H.H. Rangel-Villalobos, S. Canizales-Quinteros et al. // *Hypertens. Res.* – 2008. – V. 31 (5). – P. 1015–9.
26. Gebhardt G.S. Maternal and fetal single nucleotide polymorphisms in the epoxide hydrolase and glutathione S-transferase P1 genes are not associated with pre-eclampsia in the Coloured population of the Western Cape, South Africa /W.H. Peters, R. Hillermann, H.J. Odendaal, K. Carelse-Tofa, M.T. Rajmakers, E.A. Steegers // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2004. – V. 24 (8). – P. 866–72.
27. Coral-Vázquez R.M. Analysis of polymorphisms and haplotypes in genes associated with vascular tone, hypertension and oxidative stress in Mexican-Mestizo women with severe preeclampsia /J.F. Romero Arauz, S. Canizales-Quinteros, A. Coronel, E.Y. Valencia, J. Hernández Rivera et al. // *Clin. Biochem.* – 2013. – V. 46 (7–8). – P. 627–32.
28. Norppa H. Genetic susceptibility, biomarker responses, and cancer // *Mutat. Res.* – 2003. – V. 544 (2–3). – P. 339–48.
29. Sandoval-Carrillo A. Polymorphisms in the GSTT1 and GSTM1 genes are associated with increased risk of preeclampsia in the Mexican mestizo population /M. Aguilar-Duran, F. Vázquez-Alaniz, F.X. Castellanos-Juárez, M. Barraza-Salas, E. Sierra-Campos et al. // *Genet. Mol. Res.* – 2014. – V. 13 (1). – P. 2160–5.
30. Zhang J. Placental anti-oxidant gene polymorphisms, enzyme activity, and oxidative stress in preeclampsia /M. Masciocchi, D. Lewis, W. Sun, A. Liu, Y. Wang // *Placenta.* – 2008. – V. 29 (5). – P. 439–43.
31. Atalay M.A. Polymorphisms in angiotensin-converting enzyme and glutathione s-transferase genes in Turkish population and risk for preeclampsia /K. Ozerkan, M. Karkucak, T. Yakut, Y. Atik, O.H. Develioglu // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2012. – V. 39 (4). – P. 466–9.
32. Kim Y.N. Toward a better understanding of preeclampsia: Comparative proteomic analysis of preeclamptic placentas /H.K. Kim, M. Warda, N. Kim, W.S. Park, B. Prince Adel et al. // *Proteomics Clin. Appl.* – 2007. – V. 1 (12). – P. 1625–36.
33. Mistry H.D. Association between maternal micronutrient status, oxidative stress, and common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks gestation in nulliparous women who subsequently develop preeclampsia /C.A. Gill, L.O. Kurlak, P.T. Seed, J.E. Hesketh, C. Meplan et al. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2015. – V. 78. – P. 147–55.
34. Sukhikh G.T. Apoptosis and gene expression of antioxidant enzymes in the placenta in preeclampsia /A.M. Krasny, N.E. Kahn et al. // *Obstetrics and gynecology.* – 2015. – V. 3. – P. 11–5.
35. Mistry H.D. Differential expression and distribution of placental glutathione peroxidases 1, 3 and 4 in normal and preeclamptic pregnancy /L.O. Kurlak, P.J. Williams, M.M. Ramsay, M.E. Symonds, F. Broughton Pipkin // *Placenta.* – 2010. – V. 31 (5). – P. 401–8.
36. Roland-Zejly L. Altered placental glutathione peroxidase mRNA expression in preeclampsia according to the presence or absence of labor /V. Moisan, I. St-Pierre, J.F. Bilodeau // *Placenta.* – 2011. – V. 32(2). – P. 161–7.
37. Mistry H.D. Reduced selenium concentrations and glutathione peroxidase activity in preeclamptic pregnancies /V. Wilson, M.M. Ramsay, M.E. Symonds, F. Broughton Pipkin // *Hypertension.* – 2008. – V. 52 (5). – P. 881–8.
38. Yan J. Relationships between concentrations of free fatty acid in serum and oxidative-damage levels in placental mitochondria and preeclampsia /X. Xu // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2012. – V. 47 (6). – P. 412–7.
39. Groten T. eNOS14 and EPHX1 polymorphisms affect maternal susceptibility to preeclampsia: analysis of five polymorphisms predisposing to cardiovascular disease in 279 Caucasian and 241 African women /E. Schlessner, T. Lehmann, F. Reister, B. Holzer, K.A. Danso, R. Zeillinger // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – V. 289 (3). – P. 581–93.
40. Laasanen J. Two exonic single nucleotide polymorphisms in the microsomal epoxide hydrolase gene are jointly associated with preeclampsia /E.L. Romppanen, M. Hiltunen, S. Heilsalmi, A. Mannermaa, K. Punnonen, S. Heinonen // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2002. – V. 10 (9). – P. 569–73.
41. Pinarbasi E. Association of microsomal epoxide hydrolase gene polymorphism and pre-eclampsia in Turkish women /F.E. Percin, M. Yilmaz, E. Akgun, M. Cetin, A. Cetin // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2007. – V. 33 (1). – P. 32–7.
42. Wang Y. Increased superoxide generation is associated with decreased superoxide dismutase activity and mRNA expression in placental trophoblast cells in pre-eclampsia /S.W. Walsh // *Placenta.* – 2001. – V. 22 (2–3). – P. 206–12.
43. <https://www.obs-gyn.ox.ac.uk>
44. Lissette C. Sónchez-Aranguren. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress /E. Carlos Prada // *Front. Physiol.*, 10 October 2014.

Статья поступила в редакцию 25.08.2016