

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.007>
УДК 618.2/.3-08-052-056.11



Гутикова Л.В., Ганчар Е.П. ✉

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

4П-медицина в акушерстве: перспективы и возможности

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 01.11.2021

Принята: 05.09.2022

Контакты: lena-ganchar@rambler.ru

Резюме

Цель исследования. Обобщение и актуализация существующих данных о генетических и метаболомических исследованиях в акушерстве.

Материалы и методы. В обзор включены данные приоритетных публикаций об исследовании генома и метаболома при акушерских осложнениях.

Результаты и обсуждение. Изучение молекулярно-генетических механизмов развития акушерских осложнений максимально приблизит нас к 4П-медицине, построенной на принципах персонализированного подхода к здоровью человека и интегрирующей понятия персонализации (индивидуальный подход к каждому пациенту), предикции (создание вероятностного прогноза акушерской патологии), превентивности (профилактика акушерских осложнений), партисипативности (мотивированное участие пациента).

Ключевые слова: 4П-медицина, геномика, метаболомика, акушерство

Gutikova L., Ganchar E. ✉

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

4P-Medicine in Obstetrics: Perspectives and Opportunities

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 01.11.2021

Accepted: 05.09.2022

Contacts: lena-ganchar@rambler.ru

Abstract

Purpose of the study. Generalization and updating of existing data on genetic and metabolomic research in obstetrics.

Materials and methods. The review includes data from priority publications on the study of the genome and metabolome in obstetric complications.

Results and discussion. The study of the molecular genetic mechanisms of the development of obstetric complications will bring us as close as possible to 4P-medicine, built on the principles of a personalized approach to human health and integrating the concepts of personalization (an individual approach to each patient), prediction (creation of a probabilistic forecast of obstetric pathology), prevention (prevention of obstetric complications), participation (motivated patient participation).

Keywords: 4P-medicine, genomics, metabolomics, obstetrics

■ ВВЕДЕНИЕ

Современная медицинская наука развивается с огромной скоростью, появляются новые знания, подходы и их новые определения. Все большее распространение получает абсолютно новая модель здравоохранения – так называемая 4П-медицина, медицина будущего. Свое название она получила от 4 основополагающих принципов: персонализации, предикции, превентивности, партисипативности [1–4].

Под персонализацией понимают индивидуальный подход к пациенту. Это – основа подобной концепции здравоохранения, поскольку именно для персонализации используются новейшие научные разработки. Если врач хочет не лечить заболевания после их возникновения, а предусматривать и предотвращать, прежде всего необходим тщательный анализ и разбор генетических и физиологических особенностей конкретного человека. На основе генетического тестирования и сбора родительского (генеалогического) анализа отслеживаются биомаркеры, влияющие на возможное развитие болезней. В рамках реализации этого большое распространение получает создание генетического паспорта пациента.

Предикция – это выявление предрасположенностей на основе такого паспорта и создание прогноза здоровья. Обладая знаниями об индивидуальных особенностях генома человека, врач может верно выделить факторы риска и определить степень вероятности развития того или иного заболевания.

Превентивность – следующий этап после определения факторов риска. Его суть состоит либо в полном предотвращении, либо в снижении риска развития заболевания. Возможно, это самый главный принцип всей концепции, ведь 4П-медицину часто называют просто превентивной медициной. Составленные на основе генетического анализа прогнозы позволяют разработать комплекс профилактических мер, а персонализированный подход дает возможность сделать его наиболее эффективным.

Партисипативность, или вовлеченность пациента в процесс лечения, – четвертое П, которое также иногда расшифровывается как «партнерство». Именно благодаря подобному партнерству между врачом и пациентом становится возможной реализация всей концепции. Пациент мотивирован к участию в профилактике и лечении, он делает осознанный выбор (как в случае с мастэктомией) и принимает на себя ответственность за свое здоровье. Популяризация здорового образа жизни, информированность о рисках и возможностях – именно это является основой для реализации всей концепции 4П-медицины на практике [5–8].

Стратегия 4П-медицины реализуется благодаря использованию таких научных направлений, как геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика [9].

Самой первой в 90-х гг. прошлого столетия возникла геномика – наука, которая изучает гены и их взаимодействие друг с другом в норме и при патологии. 14 апреля 2003 г. Международный консорциум объявил о завершении работ по расшифровке генома человека. Наступила так называемая постгеномная эра, основная задача которой состоит в выяснении того, как эта генетическая информация реализуется на других уровнях организации биологического объекта, а именно: транскриптомном, протеомном и метаболомном – и в конечном счете проявляется в фенотипе человека и его заболеваниях [9].

Метаболомика является последней из основных наук и логическим завершением в системном исследовании биологических объектов [10]. Метаболомика – наука, изучающая конечные и промежуточные продукты обмена веществ в биологической системе, будь то клетка, орган или организм в целом. Метаболический профиль, или метаболом, представляет собой совокупность всех низкомолекулярных метаболитов биологического образца, являясь уникальным «отпечатком пальцев», специфичным для процессов, протекающих в живых клетках [9, 10].

Многочисленные базы данных по молекулярной биологии, биохимии, структурам белков, а также хранилища первичных структур ДНК (EMBL (European Molecular Biology Laboratory), GenBank, DDBJ (DNA Data Base of Japan), SWISS-PROT и др.) позволяют анализировать данные конкретного пациента. Подобные программы дают возможность подбирать лекарственные средства и профилактические процедуры с невероятной точностью, вовремя вносить коррективы в план лечения, а также минимизировать возникновение побочных эффектов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщение и актуализация существующих данных о генетических и метаболомических исследованиях в акушерстве.

■ МЕТОДЫ

В обзор включены данные приоритетных публикаций об исследовании генома и метаболома при акушерских осложнениях.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В развитии осложнений беременности явно существует генетический компонент, о чем свидетельствуют исследования наследуемости, анализ популяционных баз данных, отягощенный семейный анамнез у пациенток, имевших данную патологию. Для изучения уровня наследуемости осложнений беременности также применялся близнецовый метод, который показал, что наследуемость, например, преждевременных родов составляет 36–40% [11]. Раскрытие генетических механизмов формирования акушерской патологии позволит разработать патогенетическую профилактику, предикцию осложнений беременности еще на этапе преемственной подготовки, что обусловит назначение превентивной терапии и будет способствовать снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

Гены тромбофилии. Высокая распространенность наследственных тромбофилий при наличии патологических изменений в плаценте, выявленная в исследованиях «случай – контроль», демонстрирует взаимосвязь между тромбофилией и

плацента-ассоциированными осложнениями беременности. Есть данные, что при наличии тромбофилии в плаценте чаще определяются морфологические признаки, характерные для плацентарной недостаточности: диссоциированное формирование котиледонов, редукция терминальных ворсин, псевдоинфаркты, обеднение капиллярами терминальных ворсин. Ряд исследователей утверждают, что дефекты гемостаза ответственны за 75–80% акушерских осложнений [12].

В настоящее время к наиболее значимым относятся генетические тромбофилии – мутация Лейдена, мутация протромбина G20210A, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), дефицит протеина C, дефицит протеина S, дефицит антитромбина III (AT III), дефицит гепарин-кофактора II, дефицит протромбина, плазминогена, полиморфизм гена PAI-1, дисфибриногенемия, синдром липких тромбоцитов и др.

Результаты ряда исследований показали, что мутация Лейдена повышает предрасположенность к привычному невынашиванию беременности и осложнениям беременности [13–15]. В нескольких метаанализах показана роль мутаций в гене протромбина (F2) при привычном невынашивании беременности [13, 14]. Неблагоприятно также сочетание мутации в генах F5 и MTHFR. Риск привычного невынашивания беременности и внезапной смерти плода повышает комбинация полиморфных генотипов F5 и MTHFR [14].

Полиморфизм G-455A в гене FGB, кодирующем β -субъединицу фибриногена, встречается в гетерозиготном варианте у 20–30% населения, в гомозиготном – у 4–6% (у европейского населения). Гетерозиготное носительство данного полиморфизма риска ВТЭО не повышает и является вариантом нормы. При гомозиготном носительстве полиморфизма G-455A уровень фибриногена в плазме повышается. Попытки установить связь между полиморфизмами в этом гене и невынашиванием беременности не увенчались успехом [16]. В метаанализе, проведенном К. Giannakou в 2018 г., включающем 1466 первичных исследований, оценивающих генетические и негенетические факторы преэклампсии, гомозиготный полиморфизм PAI-1 оказался единственным генетическим полиморфизмом, имеющим достоверные доказательства вклада в развитие преэклампсии [17]. Хотя в настоящее время ряд авторов обращают внимание не столько на наличие полиморфизма в гене PAI-1, сколько на собственно уровень ингибитора 22 активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) и полагают, что при его повышении следует рассматривать вопрос о назначении профилактических доз низкомолекулярных гепаринов в целях профилактики преэклампсии и невынашивания беременности [18].

Полиморфизм в гене PLAT (тканевого активатора плазминогена), так же как и в гене PAI (ингибитора активатора плазминогена), является причиной снижения фибринолитической активности крови. Данный полиморфизм в гетерозиготном состоянии не является существенным фактором в развитии наследственной тромбофилии. В гомозиготном состоянии полиморфный вариант этого гена ассоциирован с различными тромбозами, в частности он повышает риск различных видов ишемических атак. По данным С.Г. Цахиловой и соавторов, отмечена положительная ассоциация между носительством гомозиготного полиморфизма в гене PLAT и преэклампсией [19].

Гены фолатного цикла. Гены фолатного цикла часто анализируются вместе с генами тромбофилии, так как полиморфизмы в этой системе могут приводить к повышенному уровню гомоцистеина, что является фактором риска повреждения

эндотелия и активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Однако, вероятно, имеются и другие механизмы, за счет которых дефекты фолатного метаболизма повышают риск осложнений беременности, например нарушение метилирования ДНК плода и повышение риска нерасхождения хромосом в мейозе. Наиболее изученный в этой генной сети ген – это ген MTHFR, кодирующий фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (МТГРФ). По данным ряда авторов, полиморфизмы в гене MTHFR повышают риск невынашивания беременности [20]. Некоторые исследования и даже систематические обзоры показали, что полиморфизм MTHFR C677T ассоциирован с преждевременными родами и низким весом плода, преэклампсией [21]. Помимо повышенного уровня гомоцистеина, полиморфизмы в генах фолатного цикла ассоциированы и с другими неблагоприятными эффектами – увеличением риска пороков развития (прежде всего, дефектов нервной трубки) и хромосомных перестроек у плода, в том числе синдрома Дауна, а также с осложнениями беременности. Показано, что сочетание ряда полиморфизмов в генах фолатного цикла повышает риск преждевременных родов и преэклампсии [21].

Гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, компоненты которой находятся под генным контролем, играет существенную роль в развитии артериальной гипертензии, поэтому логично предположить, что полиморфизмы в генах РААС могут повышать риск гипертензивных осложнений беременности. В метаанализе, проведенном в 2015 г. Y. Li и соавторами, была выявлена ассоциация между наличием полиморфизма A1675G в гене рецептора ангиотензиногена 2-го типа AT2R и преэклампсией, при этом другой полиморфизм в этом же гене – C3123A на риск преэклампсии не влиял, так же как и полиморфизм A1166C в гене рецептора ангиотензиногена 1-го типа AT1R [22]. В 2020 г. в исследовании M. Azimi-Nezhad была продемонстрирована ассоциация с преэклампсией полиморфизма гена CYP11B2 G-344A [23]. Риск преэклампсии повышает также наличие полиморфизма в гене ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента), особенно в случае носительства гомозиготного генотипа DD. Гены РААС ассоциированы с риском преждевременных родов. Хотя не исключено, что это опосредованная связь – полиморфизмы в генах РААС повышают риск гипертензивных расстройств беременных, которые, в свою очередь, являются фактором риска преждевременных родов.

Гены иммунного ответа. Одной из причин аномальной плацентации являются иммунные нарушения, изменяющие материнский воспалительный ответ. Воспалительный ответ также играет огромную роль в патогенезе преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) [24]. Кроме того, натуральные киллеры и макрофаги, которые активируются интерлейкинами и другими медиаторами, участвуют в ремоделировании спиральных артерий посредством индукции апоптоза и деградациии внеклеточного матрикса. Поэтому эта система не могла остаться без внимания исследователей, интересующихся глубинными патогенетическими механизмами больших акушерских синдромов. В исследовании, проведенном в Китае, было показано, что полиморфизмы в генах TNF- α и IL10 могут быть ассоциированы с преэклампсией, однако авторы осторожны в своих выводах и отмечают, что требуются дальнейшие исследования для раскрытия патогенетических механизмов данной связи, а также для изучения межгенных взаимодействий [25]. Показана взаимосвязь между полиморфизмами в генах иммунного ответа, в том числе TNF- α

и IL10, и привычным невынашиванием беременности, однако авторы систематического обзора, проанализировавшие 428 исследований, посвященных генетическим полиморфизмам, которые могут иметь отношение к потере беременности, отмечают, что эта ассоциация достаточно слабая. В исследовании Langmia и соавторов (2016) было показано, что уровень интерлейкина 1 в плазме крови беременных влияет на риск преждевременных родов, что вызвало предположение, что полиморфизмы в 29-м гене IL1 могут быть ассоциированы с преждевременными родами и другими осложнениями беременности [26].

Гены детоксикации. Система детоксикации существует для защиты организма от экзо- и эндогенных токсических субстанций. Эта система включает в себя ряд ферментов, кодируемых сетью генов, которые называются генами метаболизма или генами детоксикации. При нарушении работы этой системы происходит интоксикация организма разного характера и разной степени выраженности. Генетические полиморфизмы в генах метаболизма приводят к полному отсутствию соответствующего белка или появлению фермента с измененной активностью. В зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут сохранять устойчивость или обнаруживать повышенную чувствительность к повреждающим агентам внешней среды [27].

Центральное место среди генов детоксикации занимают гены глутатион-S-трансфераз, среди которых наиболее хорошо изучены гены GSTT1, GSTM1 и GSTP1. Ген GSTM1 расположен в локусе 1q13.3, ген GSTT1 – в локусе 22q11.2, GSTP1 – в локусе 11q13. Мутантные аллели GSTT1 и GSTM1 характеризуются наличием протяженных делеций, следствием чего является полное отсутствие соответствующих ферментов у гомозигот. Отсюда их нередко называют нулевыми аллелями. Для гена GSTP1 описано 2 вида функционального полиморфизма – Ile105Val и Ala114Val. Наличием в организме функционально неполноценных аллелей генов детоксикации провоцируются многие заболевания [28].

Получены данные, свидетельствующие, что полиморфный вариант 313G гена GSTP1 может быть фактором наследственной предрасположенности к потере беременности [29]. Была показана ассоциация функционально ослабленных аллелей гена GSTM1 с привычной потерей плода на ранних сроках. Было установлено, что гомозиготы по нулевому аллелю двух генов – GSTM1 и GSTT1 у женщин, имеющих выкидыши в анамнезе, встречаются в 3 раза чаще. Определенную роль гены метаболизма играют при развитии преэклампсии. Важная роль при преэклампсии принадлежит плацентарной глутатион-S-трансферазе, которая кодируется геном GSTP1. Есть данные, что при преэклампсии содержание этого фермента в плаценте и децидуальной ткани снижено. Частота полиморфного генотипа гена GSTP1 ассоциирована с некоторыми показателями тяжести заболевания, в частности с повышенной агрегацией тромбоцитов. Большое количество исследований посвящено роли генов детоксикации в этиологии плацентарной недостаточности и задержки роста плода. Предполагается, что наличие функционально ослабленных аллелей генов GST приводит к накоплению вредных метаболитов в плаценте, что и обуславливает развитие плацентарной недостаточности [29]. Выявление полиморфизмов генов данной группы становится все более актуальным в условиях ухудшающейся экологической обстановки, появления новых неизвестных ранее токсикантов и роста хронической патологии репродуктивной системы.

Целью метаболомики является изучение ответной реакции организма на какое-либо патофизиологическое воздействие, воздействие лекарственных препаратов или окружающей среды. В результате любого воздействия на организм происходят множественные изменения концентраций различных метаболитов в целях поддержания гомеостаза. Внутриклеточные метаболиты находятся в динамическом равновесии с метаболитами биологических жидкостей, омывающих клетки. Таким образом, любой клеточный ответ будет отражен в изменяющемся составе биологических жидкостей организма, таких как кровь, моча, фолликулярная жидкость. Анализируя полученные метаболитические профили, можно получить информацию, отражающую физиологическое состояние организма [30].

Известны исследования метаболома фолликулярной жидкости, окружающей аспирированные ооциты, а также культуральной среды, на которой развивается эмбрион (экзометаболомика или секретомика). Результаты этих немногочисленных исследований противоречивы, что, вероятно, связано с применением различных методов изучения и методик статистической обработки. К.А. Preis и соавторы исследовали метаболиты культуральной среды, в которую были помещены мышиные ооциты. Было выявлено, что ооциты, которые в последующем были успешно оплодотворены, поглощали большее количество глюкозы и выделяли большее количество лактата, нежели те, попытка оплодотворения которых оказалась неудачной [31].

В работах E. Seli доказана взаимосвязь между высокой концентрацией глутамата в культуральной среде и частотой наступления беременности. Чувствительность и специфичность данного метода составили 88,2% [32]. M. Wallace и соавторы исследовали фолликулярную жидкость женщин, участвующих в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Сравнив метаболитические профили фолликулярной жидкости и результаты ЭКО, авторы выявили различия в концентрациях глюкозы, лактата, холина и липопротеинов у забеременевших женщин и у тех женщин, попытка ЭКО которых закончилась неудачно [33].

O. Gorman с соавторами в 2013 г. изучали метаболитический профиль фолликулярной жидкости пациенток, находящихся в цикле ЭКО, с помощью ЯМР-спектроскопии. Анализ спектра жирных кислот показал, что концентрации 9 из них значительно отличаются в фолликулярной жидкости пациентов, ооциты которых дали здоровый эмбрион по сравнению с теми, где развитие эмбриона остановилось. В группе образцов, в которых развитие эмбриона не прогрессировало, наблюдались повышенные концентрации насыщенных и сниженные уровни полиненасыщенных жирных кислот [34].

Предпринимаются попытки использования метаболомики для оценки факторов риска и разработки методов прогнозирования преждевременных родов [35]. Когортное исследование «случай – контроль» было выполнено с использованием цервикально-вагинальных смывов. Производился забор цервикально-вагинальной жидкости в сроки беременности 20–24 недели и 24–28 недель. Проведен сравнительный анализ метаболомов женщин со спонтанными преждевременными родами и пациенток, родивших в срок. Было идентифицировано 313 биохимических компонентов, выявлены статистически значимые различия в концентрации 82 параметров. Эти данные дают возможность предположить, что цервикально-вагинальное пространство метаболитически активно во время беременности. Расшифровка цервикально-вагинального метаболома является перспективным направлением понимания патогенеза преждевременных

родов. А лабораторное изучение локальных биомаркеров при преждевременных родах позволит идентифицировать группы высокого риска репродуктивных потерь [35].

В литературе представлена работа по изучению метаболома беременных женщин, страдающих экстрагенитальными заболеваниями (анемия, хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия). Автор предполагает, что в основе патогенеза антенатального страдания плода лежит метаболическая «поломка» – каскад неблагоприятных биохимических процессов в плаценте, околоплодной среде и в организме самого плода. Выявлены биохимические маркеры антенатального страдания плода: повышенное содержание аланина, фенилаланина, формальдегида, уксусной кислоты при пониженном уровне креатинина и валина. Результаты данного исследования обосновали целесообразность определения в амниотической жидкости уксусной кислоты и формальдегида, а также аминокислот аланина и изолейцина [36].

Продолжается поиск биомаркеров такого осложнения, как преэклампсия. Роды и инструментальная эвакуация децидуальной оболочки – единственный эффективный метод лечения, выполняемый в интересах матери, но часто с рождением недоношенного ребенка. Наиболее часто используемые биомаркеры преэклампсии (индекс пульсации маточной артерии, связанный с беременностью белок плазмы А (PAPP-A), адипонектин, гормон хорионического гонадотропина человека, ингибин-А), несмотря на их высокую чувствительность и специфичность, не нашли широкого применения в акушерской практике [37]. Конечной целью изучения биомаркеров преэклампсии является пополнение знаний о патофизиологии данного состояния для определения новых терапевтических возможностей и, соответственно, улучшения состояния здоровья матери и плода. Важно, чтобы в распоряжении врача было несколько биомаркеров, способных помочь в принятии решения о безопасности пролонгирования беременности при раннем начале развития преэклампсии в целях минимизации осложнений, связанных с недоношенностью. В глобальной перспективе тест должен быть простым и быстрым для выполнения, дешевым и по возможности неинвазивным. Он должен стремиться к 100% чувствительности и 100% специфичности [38]. В настоящее время такого теста не существует.

Представлена работа о наличии аминокислотного дисбаланса у женщин с преэклампсией. Показано достоверное снижение общего содержания незаменимых аминокислот, а также суммарного количества всех аминокислот в плазме крови женщин с преэклампсией, что свидетельствует о снижении активности основных метаболических потоков, регулирующих биосинтез белка и высокоактивных биологических веществ, контролирующих репродуктивный процесс [39].

L.J. Sun и соавторы в 2018 г. опубликовали результаты сравнительного анализа метаболического профиля у женщин с преэклампсией. Было доказано, что у пациентов с преэклампсией концентрация триглицеридов плазмы крови, холестерина липопротеинов низкой плотности и мочевой кислоты значительно выше по сравнению с женщинами контрольной группы, а концентрация кальция – достоверно ниже [40]. M. Portelli с коллегами опубликовали данные о значимости белков и продуктов их метилирования в диагностике преэклампсии [41].

С помощью более глубокого изучения метаболомического профиля женщин с преэклампсией возможно построение прогностических моделей, которые позволят создать группы контролируемого риска с возможностью своевременной

терапевтической коррекции. В настоящее время, несмотря на сотни изученных маркеров, ни один из них не соответствует определению ВОЗ по отбору биомаркеров, которые либо прогнозируют, либо диагностируют преэклампсию. За основу по-прежнему берутся традиционные факторы риска, согласующиеся с клиническими параметрами, лабораторными и ультразвуковыми исследованиями.

Нами было проведено исследование метаболомического профиля у 29 пациенток с синдромом задержки роста плода (СЗРП). У пациенток с СЗРП выявлено статистически значимое повышение концентрации цистеиновой кислоты, фосфосерина, цистеинсульфината, аспартата, аспарагина, серина, гистидина, треонина, 1-метилгистидина, аргинина, симметричного диметиларгинина, α -аминомасляной кислоты, β -аминомасляной кислоты, метионина, триптофана, лейцина по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Изучение метаболомического профиля беременных с СЗРП представляет большой интерес в связи с перспективностью выявления потенциальных прогностических маркеров и диагностики данного осложнения беременности.

Дальнейшее исследование особенностей метаболомики у беременных женщин позволит разработать технологию изучения состава метаболитов в амниотической жидкости с ранних сроков беременности неинвазивными методами в целях создания базы данных для диагностики состояния зародышевых и экстраэмбриональных структур, прогнозирования плацентарной недостаточности, преэклампсии и своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетическая предрасположенность к репродуктивной патологии, несомненно, существует, однако комплексная оценка полученных данных крайне сложна. Одной из приоритетных задач должна стать разработка моделей оценки риска, которые, с одной стороны, смогут учитывать множество генетических и средовых факторов, увеличивающих риск осложнений, а с другой – будут достаточно просты для использования в практике клинициста. Метаболомный анализ крови также играет важную роль в исследованиях по диагностике заболеваний и изучению различных патологических состояний организма. Понимание взаимосвязей биохимических процессов в организме создаст клиницисту метаболомическую карту пациента, позволяющую таргетно и более эффективно контролировать лечение. Метаболомный анализ выявит набор ассоциированных с заболеванием метаболитов, использование совокупности метаболитов-биомаркеров позволит аккумулировать их диагностический потенциал до 90–95%.

Актуален дальнейший поиск биомаркеров в диагностике и прогнозировании заболеваний в акушерстве. Изучение молекулярно-генетических механизмов развития акушерских осложнений максимально приблизит нас к 4П-медицине, построенной на принципах персонализированного подхода к здоровью человека и интегрирующей понятия персонализации (индивидуальный подход к каждому пациенту), предикции (создание вероятностного прогноза акушерской патологии), превентивности (профилактика акушерских осложнений), партисипативности (мотивированное участие пациента).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Paltsev M.A., Belushkina N.N., Chaban E.A. 4P-medicine as a new model of healthcare in the Russian Federation. *Vestnik vysshey shkoly organizatsii I upravleniya zdoravoohraneniem*. 2015;2:48–54. (in Russian)
2. Bodrova T.A., Kostiushev D.S., Antonova E.N. An Introduction to Predictive Medicine: The Experience of the Past and the Realities of Tomorrow. *Vestnik rossijskoy akademii nauk*. 2013;1:58–64. (in Russian)
3. Shcherbo S.N., Shcherbo D.S. Medicine 5P: Precision Medicine. *Medical alphavit. Sovremennaya laboratoriya*. 2015;4(5):5–10. (in Russian)
4. Shcherbo S.N., Shcherbo D.S. *Personalized medicine: Monografiya v 7 tomah*. T. 1. Biologicheskie osnovy. Moskva: RUDN. 2016; 224 p.; t. 2. Laboratornye tekhnologii. Moskva: RUDN. 2017; 437 p. (in Russian)
5. Raskina K.V., Martynova E.I.U., Perfilov A.V. From personalized to precision medicine. *Racionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2017;13(1):69–79. (in Russian)
6. Shcherbo S.N., Shcherbo D.S. 5P Medicine: Mobile Health. *Meditsinskij alfavit. Sovremennaya laboratoriya*. 2017;4(28):5–11. (in Russian)
7. Interlandi J. The Paradox of Precision Medicine. *Sci Am*. 2016;314(4):24–25.
8. Kats I.A.A. The periods and phases of the disease in the light of predictive-preventive medicine. The meaning and principles of integrative diagnostics. *Klinicheskaya medicina*. 2013;6:75–77. (in Russian)
9. Archakov A.I. Bioinformatics, genomics and proteomics are life sciences of the XXI century. *Voprosy medicinskoj himii*. 2000;46(1):4–7. (in Russian)
10. Patti G.J., Yanes O., Siuzdak G. Metabolomics: the apogee of the omictriology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2012;13(4):263–269.
11. Uzun M., Schuster J., McGonnigal B. Targeted sequencing and meta-analysis of preterm birth. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155021.
12. Mastrolia S.A., Mazar M., Loverro G. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *Perrf*. 2014;18(2):653.
13. Kamali M., Hantoushzadeh S., Borna S. Association between thrombophilic genes polymorphisms and recurrent pregnancy loss susceptibility in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *Iran Biomed J*. 2017;222(22):78–89.
14. Lenz B., Samardzija M., Drenjacevic D. The investigation of hereditary and acquired thrombophilia risk factors in the development of complications in pregnancy in Croatian women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(2):264–269.
15. Shi X., Xie X., Jia Y. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet*. 2017;91(2):265–284.
16. Li J., Wu H., Chen Y. Genetic association between FXIII and β -fibrinogen genes and women with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(5):817–825.
17. Giannkou 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;51(6):720–730.
18. Minor K., Leftwich B. Enoxaparin effect on pregnancy outcomes in a patient with elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Rep Obstet Gynecol*. 2020. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/crigo/2020/7860324>.
19. Tsakhilova S.G., Akulenko L.V., Kuznetsov V.M. Genetic predictors of preeclampsia (literature review). *Problemy reprodukcii*. 2017;1:110–114. (in Russian)
20. Fang Q., Jiang Y., Liu Z. Systematic review and meta-analysis of the associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(4):663–672.
21. Serimac-Mrozikiewicz A., Bogacz A., Bartkowiak-Wieczorek J. The importance of MTHFR, MTR, MTRR and CSE expression levels in Caucasian women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;188:113–117.
22. Li Y., Yao C. J., Tao F. B. Association between maternal tumor necrosis factor- α G308A polymorphism and interferon- γ A874T polymorphism and risk of preterm birth: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;190:11–19.
23. Azimi-Nezhad M., Teymouri A., Ebrahimzadeh-Vesal R. Association of CYP11B2 gene polymorphism with preeclampsia in north east of Iran (Khorasan province). *Gene*. 2020;733(5):144358.
24. Zhao X., Li Q., Yu F. Gene polymorphism associated with endothelial nitric oxide synthase (4VNTR, G894T, C786T) and unexplained recurrent spontaneous abortion risk: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(4):e14175.
25. Langmia I.M., Apalasy Y.D., Omar S.Z. Impact of IL1B gene polymorphisms and interleukin 1B levels on susceptibility to spontaneous preterm birth. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(11):505–509.
26. Docheva N., Romero R., Chaemsaitong P. The profiles of soluble adhesion molecules in the "great obstetrical syndromes". *J Maretn Fetal Neonatal Med*. 2018;1:24.
27. *Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine / pod red. V.S. Baranova*. Sankt-Peterburg: Izdatelstvo N-L; 2009. (in Russian)
28. Khrunin A.V., Limborskaia S.A. Polymorphism of Glutathione Transferase Genes in Populations of the Russian Population of the European Part of Russia. *Genetika*. 2008;44:1429–1434. (in Russian)
29. Habbous M., Siest G., Herbeth B. Glutathione S-transferases genetic polymorphisms and human diseases: overview of epidemiological studies. *Ann. Boil. Clin. (Paris)*. 2004;62(1):15–24.
30. Nordstrom A., Lewensohn R. Metabolomics: moving to the clinic. *J. Neuroimmune Pharm.* 2010;5(1):4–17.
31. Preis K.A., Seidel G. Jr., Gardner D. K. Metabolic markers of developmental competence for in vitro-matured mouse oocytes. *Reproduction*. 2005;130(4):475–483.
32. Sell E., Botros L., Sakkas D., Burns D.H. Noninvasive metabolomic profiling of embryo culture media using proton nuclear magnetic resonance correlates with reproductive potential of embryos in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil. Steril*. 2008;90(6):2183–2189.
33. Wallace M., Cottell E., Gibney M.J. An investigation into the relationship between the metabolic profile of follicular fluid, oocyte developmental potential, and implantation outcome. *Fertil. Steril*. 2012;97(5):1078–1084.
34. O'Gorman A., Wallace M., Cottell E. Metabolic profiling of human follicular fluid identifies potential biomarkers of oocyte developmental competence. *Reproduction*. 2013;146(4):389–395.
35. Ghartey J., Bastek Jamie A., Brown A. Women with preterm birth have a distinct cervicovaginal metabolome. *American Journal of Obstetrics Gynecology*. June 2015;212(6):776.
36. Apresian S.V. *Gestational complications and ways to prevent them in women with extragenital diseases* (PhD Thesis). M. 2012; 50 c. (in Russian)
37. Abdi F., Aghaie Z., Rahnamaie F.S. A Systematic Review of First Trimester Biochemical and Molecular Predictive Tests for Preeclampsia. *Hypertens Rev*. 2018;14(1):21–28.
38. Cnossen J.S., Ter R.G., Mol B.W. Are tests for predicting preeclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand*. 2009;88(7):758–765.
39. Gutikova L.V. The content of amino acids in the blood plasma in women with preeclampsia before and after childbirth. *Rossiyskij vestnik akushera ginekologa*. 2012;6:10–13. (in Russian)
40. Sun L.J., Xu G.F., Lv M. Predictive Value of Maternal Serum Biomarkers for Preeclampsia and Birth Weight: A Case-Control Study in Chinese Pregnant Women. *Womens Health (Larchmt)*. 2018; Jun 19. doi: 10.1089/jwh.2017.6793.
41. Portelli M., Baron B.J. Clinical Presentation of Preeclampsia and the Diagnostic Value of Proteins and Their Methylation Products as Biomarkers in Pregnant Women with Preeclampsia and Their Newborns. *Pregnancy*. 2018, Jun 28;2018:2632–2637.