

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

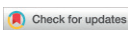
2026 • ТОМ 20 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2026 Vol. 20 No 2

<https://gynecology.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-niig.ru.



Влияние нарушений плацентарного ангиогенеза и метаболомного профиля матери на течение и исходы беременности

В.С. Гаврилова¹, С.Ю. Фоменко², С.А. Калашникова², С.С. Шебаршева²,
Е.А. Куделина³, Г.В. Бородин³, М.М. Гейдарова³, С.Н. Ли³, Е.А. Щербакова⁴,
З.А. Аниховская⁴, А.А. Федорова⁵, Н.А. Охват⁵

¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»;
Россия, 295007 Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

⁴ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 610027 Киров, Владимирская ул., д. 112;

⁵ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Для контактов: Вероника Сергеевна Гаврилова, e-mail: gavrvera20@yandex.ru

Резюме

Введение. Благоприятный исход беременности определяется нормальной функцией фетоплацентарного комплекса. Такие осложнения, как преэклампсия (ПЭ) и задержка роста плода (ЗРП) ассоциированы с нарушениями плацентарного ангиогенеза и системными изменениями метаболизма матери, что формирует риск перинатальной патологии.

Цель: систематизировать данные о взаимосвязи нарушений плацентарного ангиогенеза и изменений метаболомного профиля матери, обосновав их совокупное влияние на развитие осложнений беременности.

Результаты. Центральным звеном патогенеза является дисбаланс ангиогенных факторов: повышение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (англ. soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) и снижение плацентарного фактора роста (англ. placental growth factor, PlGF). Это приводит к эндотелиальной дисфункции, оксидативному стрессу и системному воспалению. Метаболомный анализ выявляет специфические сдвиги: при ПЭ – нарушения метаболизма фосфолипидов и аминокислот (аргинина, изолейцина), при ЗРП – изменения аминокислотного и энергетического обмена, при гестационном сахарном диабете – ранние изменения липидного профиля и ацилкарнитинов. Данные метаболомические нарушения часто предшествуют клинической манифестации. Комбинированные мультимаркерные панели, включающие ангиогенные и метаболомические биомаркеры, демонстрируют более высокую диагностическую и прогностическую точность по сравнению с отдельными маркерами.

Заключение. Интегративная оценка ангиогенных и метаболомических маркеров создает основу для ранней доклинической диагностики, стратификации риска и разработки таргетных терапевтических стратегий. Внедрение мультимаркерных панелей в клиническую практику может значительно повысить качество мониторинга беременности, прогнозирование исходов беременности и обеспечить своевременную коррекцию.

Ключевые слова: плацента, неоангиогенез, метаболом, исходы беременности, преэклампсия, ПЭ, задержка роста плода, ЗРП, гематоплацентарный барьер, биомаркеры, метаболомика

Для цитирования: Гаврилова В.С., Фоменко С.Ю., Калашникова С.А., Шебаршева С.С., Куделина Е.А., Бородин Г.В., Гейдарова М.М., Ли С.Н., Щербакова Е.А., Аниховская З.А., Федорова А.А., Охват Н.А. Влияние нарушений плацентар-

ного ангиогенеза и метаболомного профиля матери на течение и исходы беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;20(2):303–324. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.710>.

Impact of placental angiogenesis disorders and maternal metabolomic profile on pregnancy course and outcomes

Veronika S. Gavrilova¹, Sofia Yu. Fomenko², Sofia A. Kalashnikova², Sofya S. Shebarsheva², Elena A. Kudelina³, Galia V. Borodina³, Madina M. Geydarova³, Svetlana N. Li³, Ekaterina A. Shcherbakova⁴, Zlata A. Anikhovskaya⁴, Anastasia A. Fedorova⁵, Nadezhda A. Okhvat⁵

¹Vernadsky Crimean Federal University; 4 Academician Vernadsky Avenue, Simferopol 295007, Russia;

²Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia;

³Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁴Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Vladimirskaia Str., Kirov 610027, Russia;

⁵Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofana Sedina Str., Krasnodar 350063, Russia

Corresponding author: Veronika S. Gavrilova, e-mail: gavrvera20@yandex.ru

Abstract

Introduction. A favorable pregnancy outcome is determined by normally functioning fetoplacental complex. Complications such as preeclampsia (PE) and fetal growth restriction (FGR) are associated with disturbed placental angiogenesis and systemic changes in maternal metabolism posing a risk of perinatal pathology.

Aim: to systematize data regarding a relationship between disorders of placental angiogenesis and alterations in the maternal metabolomic profile, substantiating their combined impact on developing pregnancy complications.

Results. An imbalanced angiogenic factors is a central pathogenetic mechanism that includes: increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and decreased placental growth factor (PlGF) level. This leads to endothelial dysfunction, oxidative stress, and systemic inflammation. Metabolomics analysis reveals specific shifts: in PE – disturbed phospholipid and amino acid metabolism (arginine, isoleucine); in FGR – altered amino acid and energy metabolism; in gestational diabetes mellitus – early changes in lipid profile and acylcarnitines. These metabolic disturbances often precede clinical manifestation. Combined multi-marker panels, incorporating angiogenic and metabolic biomarkers, demonstrate superior diagnostic and prognostic accuracy compared to individual markers.

Conclusion. Integrative assessment of angiogenic and metabolic markers lays a foundation for early preclinical diagnosis, risk stratification, and the development of targeted therapeutic strategies. Implementing multi-marker panels into clinical practice can markedly improve quality of pregnancy monitoring, prediction of pregnancy outcomes, and ensure timely intervention.

Keywords: placenta, neovascularization, metabolome, pregnancy outcomes, preeclampsia, PE, fetal growth restriction, FGR, hemotoplacental barrier, biomarkers, metabolomics

For citation: Gavrilova V.S., Fomenko S.Yu., Kalashnikova S.A., Shebarsheva S.S., Kudelina E.A., Borodina G.V., Geydarova M.M., Li S.N., Shcherbakova E.A., Anikhovskaya Z.A., Fedorova A.A., Okhvat N.A. Impact of placental angiogenesis disorders and maternal metabolomic profile on pregnancy course and outcomes. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;20(2):303–324. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.710>.

Введение / Introduction

Беременность является многокомпонентным физиологическим процессом, благоприятный исход которого зависит от нормального становления и дальнейшего функционирования фетоплацентарного комплекса. Па-

тологические состояния, такие как преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП) и преждевременные роды (ПР) отягощают течение беременности и одновременно влияют на статистические показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Согласно данным исследования J. Huang с соавт., материнская

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Нарушение баланса про- и антиангиогенных факторов – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и плацентарного фактора роста (PlGF) является одним из факторов патофизиологического механизма преэклампсии (ПЭ) и задержки роста плода (ЗРП) у беременных.
- ▶ Дисбаланс функции плаценты и эндотелия вкупе с оксидативным стрессом лежит в основе осложнений беременности.
- ▶ Метаболомика позволяет выявлять специфические изменения метаболизма, связанных с патологией беременности.

Что нового дает статья?

- ▶ Нарушения в метаболизме липидов (сфингомиелинов, фосфолипидов) и аминокислот (аргинаина, изолейцина) являются предшественниками нарушения баланса ангиогенных факторов и имеют высокий диагностический потенциал.
- ▶ Комбинированные маркерные панели, включающие ангиогенные и метаболомные маркеры, демонстрируют достоверно более высокую диагностическую и прогностическую точность по сравнению с методом оценки отдельных маркеров. Примерами таковых являются: панель метаболитов (сфингомиелины SM C28:1, SM C30:1 и лизофосфолипиды LysoPC C19:0, LysoPE C20:0), применение которой во II триместре превосходит по прогностической ценности оценку соотношения sFlt-1/PlGF при диагностике ПЭ, а также комбинированный анализ лизофосфатидилхолина C22:5 (LysoPC C22:5) и триптофана у женщин с системной красной волчанкой, который обеспечивает высокую точность при прогнозировании неблагоприятных исходов беременности, сопоставимую с эффективностью определения sFlt-1/PlGF.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Внедрение рассмотренных технологий в рутинную клиническую практику позволит осуществлять раннюю, доклиническую диагностику и стратификацию беременных по группам риска осложнений беременности (ПЭ, ЗРП, гестационный сахарный диабет).
- ▶ Метаболомный анализ открывает возможности для разработки персонализированных и таргетных терапевтических стратегий, направленных на коррекцию метаболических нарушений.
- ▶ Понимание взаимосвязи патогенетических аспектов нарушений ангиогенеза и метаболизма способствует созданию современных алгоритмов для мониторинга течения беременности и оценки ответа на терапию.

заболеваемость стоит на втором месте по интегральному показателю бремени болезни, выраженного в годах жизни, утраченных в результате смерти или инвалидности (англ. Disability-Adjusted Life Years, DALYs), среди женщин репродуктивного возраста в мире [1]. Распространенность ПЭ варьирует в диапазоне 4–6 %, при этом показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности выше при ранней форме патологии (манифестирующей до 34 недель гестации) в сравнении с поздней ее формой (после 34 недель гестации) [2]. Касательно ПР, в мире ежегодно регистрируется до 15 млн недоношенных новорожденных и составляет 70 % всех случаев перинатальной смертности,

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ An imbalance between pro- and anti-angiogenic factors – soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF) is one of the key pathogenetic mechanisms of preeclampsia (PE) and fetal growth restriction (FGR) in pregnant women.
- ▶ Dysfunctional placenta and endothelium along with oxidative stress underlies pregnancy complications.
- ▶ Metabolomics enables the detection of specific metabolic changes associated with pathological pregnancies.

What are the new findings?

- ▶ Disturbances in lipid (sphingomyelins, phospholipids) and amino acid (arginine, isoleucine) metabolism precede the imbalance in angiogenic factors and have a high diagnostic potential.
- ▶ Combined multi-marker panels incorporating angiogenic and metabolomic biomarkers demonstrate significantly higher diagnostic and prognostic accuracy compared to separate markers. For example, a metabolite panel (sphingomyelins SM C28:1, SM C30:1 and lysophospholipids LysoPC C19:0, LysoPE C20:0) in the second trimester shows superior predictive value compared with the sFlt-1/PlGF ratio in diagnosing PE, and the combined analysis of lysophosphatidylcholine C22:5 (LysoPC C22:5) and tryptophan in women with systemic lupus erythematosus, which yields high accuracy in predicting adverse pregnancy outcomes, comparable with assessing sFlt-1/PlGF.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The implementation of these technologies into routine clinical practice will enable early, preclinical diagnosis and risk stratification of pregnant women for pregnancy complications (PE, FGR, gestational diabetes mellitus).
- ▶ Metabolomic analysis opens avenues for developing personalized and targeted therapeutic strategies aimed at correcting metabolic disturbances.
- ▶ Understanding the interplay between the pathogenetic arms of angiogenesis and metabolism facilitates proposing updated algorithms for monitoring pregnancy progression and assessing response to therapy.

при этом тяжесть выявляемых осложнений находится в обратной зависимости от гестационного срока [3, 4]. На территории Российской Федерации (РФ) частота ПР в среднем составляет 6 %, а риск смерти недоношенных новорожденных в 25–35 раз выше по сравнению с доношенными [4].

Важная роль в течение гестационного периода принадлежит плаценте, которая представляет собой сложный орган с экстенсивной системой кровоснабжения, который опосредует обмен веществ между организмом матери и развивающимся плодом. Нормальный морфогенез плаценты и ее функции зависят от процесса ангиогенеза, в результате которого формируется

разветвленная сосудистая сеть ворсинчатого дерева. Нарушение баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами является патогенетической основой нарушений плацентации, а также фактором риска развития ПЭ, ЗРП и других осложнений [5]. Одним из основных факторов, нарушающих данный баланс, является растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (англ. soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1), которая представляет собой антиангиогенный фактор: ее повышенная концентрация нарушает метаболизм эндотелиальных клеток, инициируя нарушение функций митохондрий и окислительный стресс, что в конечном итоге приводит к развитию плацентарной дисфункции [6, 7].

Современные научные исследования все чаще прибегают к метаболомике, которая представляет собой дисциплину, изучающую совокупность всех метаболитов, конечных или промежуточных продуктов обмена веществ в клетке, ткани или организме. Метаболомный профиль матери представляет собой интегральный показатель состояния системы «мать–плацента–плод», отражающий как физиологические, так и патологические процессы [8]; например, при ПЭ в плазме крови и ткани плаценты выявляются отклонения в липидном и аминокислотном профилях, что приводит к нарушению синтеза стероидных гормонов, включая нарушение соотношения кортизол/кортизон и аккумуляцию тестостерона [9, 10]. При этом метаболические нарушения затрагивают не только плацентарную ткань. В исследовании J. Wei с соавт. с помощью метода Менделевской рандомизации установлена причинно-следственная связь между уровнями метаболитов в сыворотке крови, таких как γ -глутамилглутамин, инозин и изолейцин и риском развития ПЭ и эклампсии [11]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что системные нарушения метаболизма являются важными патогенетическими факторами развития осложнений во время беременности и могут быть использованы с целью диагностики и стратификации пациентов по группам риска в течение беременности.

Цель: систематизировать данные о взаимосвязи нарушений плацентарного ангиогенеза и изменений метаболомного профиля матери, обосновав их совокупное влияние на развитие осложнений беременности.

Материалы и методы / Materials and Methods

Методология поиска источников / Literature search methodology

Настоящий обзор был проведен в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020. Алгоритм отбора исследований представлен на **рисунке 1**.

Для подготовки обзора был проведен поиск публикаций, опубликованных в период с 1 января 2015 г. по 1 февраля 2025 г., в международных базах данных

PubMed/Ovid MEDLINE, Science Direct, Google Scholar, а также в российской научной электронной библиотеке eLibrary. Для минимизации риска систематической ошибки, связанной с языком публикаций, поиск осуществлялся с использованием отдельных ключевых слов и их комбинаций на английском и русском языках. Применялись логические операторы (AND, OR), а также усечение терминов (*), где это было возможно: «преэклампсия», «осложнения беременности», «задержка роста плода», «плацентарный ангиогенез», «плацентарный фактор роста», «сосудистый эндотелиальный фактор роста», «растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1», «метаболомика», «метаболомный профиль», «биомаркеры», «исход беременности», «развитие плода», «preeclampsia», «pregnancy complications», «fetal growth restriction», «placental angiogenesis», «placental growth factor», «vascular endothelial growth factor», «soluble fms-like tyrosine kinase-1», «metabolomics», «metabolomic profile», «biomarkers», «pregnancy outcome», «fetal development». Пример поискового запроса для PubMed: (((("preeclampsia"[MeSH Terms] OR "hypertension, pregnancy-induced"[MeSH Terms] OR "fetal growth retardation"[MeSH Terms]) AND ("angiogenesis"[MeSH Terms] OR "placental growth factor"[MeSH Terms] OR "vascular endothelial growth factor A"[MeSH Terms] OR "soluble fms-like tyrosine kinase-1")) OR ("metabolomics"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[MeSH Terms])) AND ("pregnancy outcome"[MeSH Terms] OR "fetal development"[MeSH Terms]) AND (2015:2025[mdat])). Аналогичные запросы были адаптированы для поиска в каждой библиографической базе данных в соответствии с синтаксисом.

Критерии включения: оригинальные исследования (проспективные и ретроспективные когортные, рандомизированные контролируемые); систематические обзоры и метаанализы на английском и русском языках; фокус исследований на связи изучаемых механизмов с исходами беременности.

Критерии исключения: тезисы конференций; статьи без открытого полного текста; статьи, не прошедшие рецензирование; исследования на животных (за исключением фундаментальных работ, объясняющих ключевые механизмы ангиогенеза плаценты).

Процесс отбора состоял из нескольких последовательных этапов, которые проводились исследователями независимо друг от друга. Разногласия разрешались путем консенсуса. Первично была проведена идентификация всех найденных источников в базах данных, а также импорт в менеджер библиографических ссылок Zotero, где также был проведен анализ и удаление дубликатов и ссылок, не имеющих доступа к полному тексту статьи. На I этапе скрининга был проведен отбор статей, потенциально соответствующих критериям включения, на основе анализа заголовков и аннотаций с исключением нерелевантных публикаций. На II этапе была проведена оценка полнотекстовых вариантов ста-

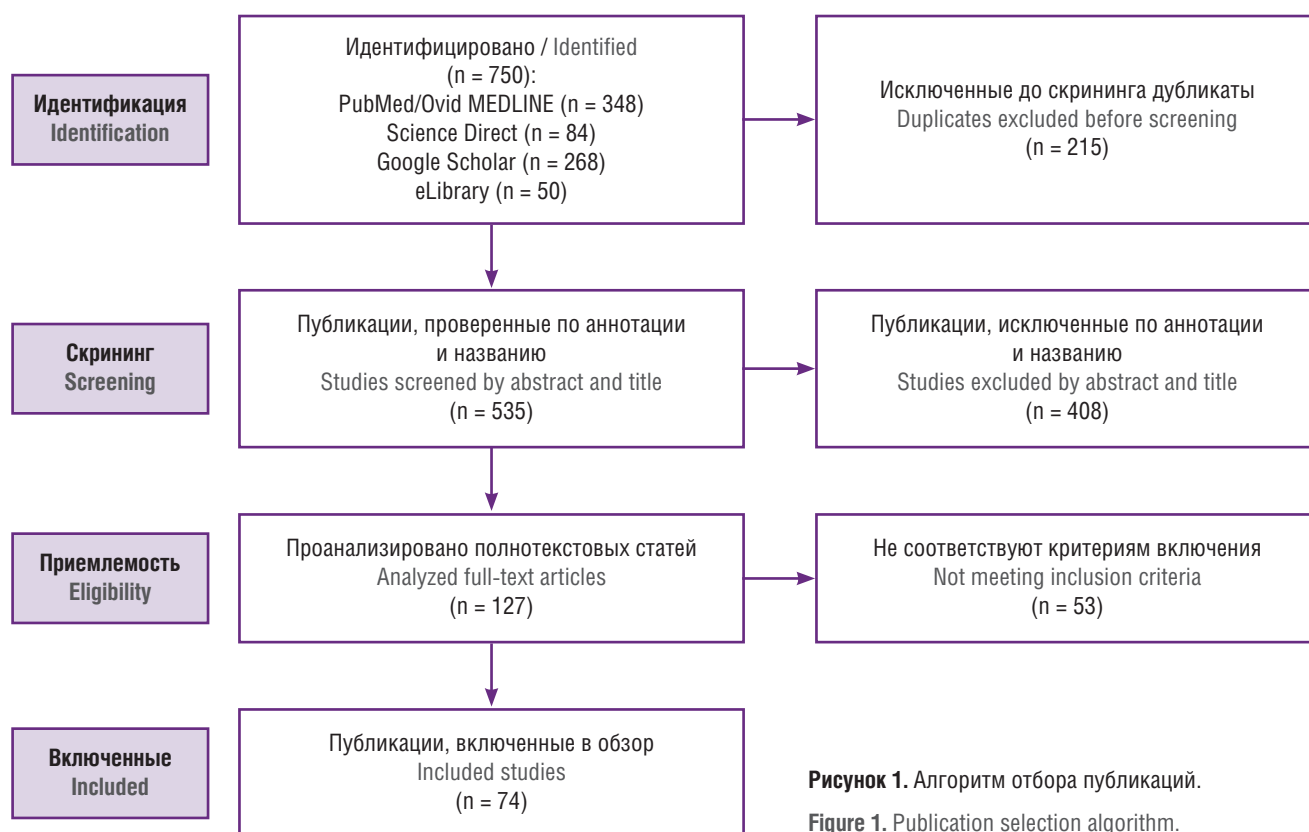


Рисунок 1. Алгоритм отбора публикаций.

Figure 1. Publication selection algorithm.

тей. После был сформирован финальный список публикаций для отбора.

В результате первичного поиска по ключевым словам и комбинированным запросам было идентифицировано 750 публикаций. После импорта и удаления 215 дубликатов скринингу было подвергнуто 535 записей. После первичного скрининга по заголовкам и аннотациям было исключено 408 статей, не соответствующих теме обзора. Для оценки полного текста было отобрано 127 статей. После анализа полных текстов на соответствие критериям включения/исключения было дополнительно исключено 53 статьи (основные причины: неподходящий дизайн исследования, исследование беременных без упоминания процессов ангиогенеза). В окончательный список было включено 74 источника. Ввиду высокой гетерогенности включенных исследований, синтез данных проводился в формате нарративного обзора.

Результаты / Results

Фундаментальные основы ангиогенеза плаценты / Fundamental principles of placental angiogenesis

Физиология ангиогенеза плаценты / Physiology of placental angiogenesis

Физиологическое формирование фетоплацентарного кровеносного русла начинается на ранних сроках гестации посредством васкулогенеза – процесса, который представляет собой *de novo* образование первичных сосудов из эндотелиальных клеток-предшественников (рис. 2) [12]. После формирования первичных сосудов

наступает фаза интенсивного ветвящегося ангиогенеза, во время которой происходит почкование и разветвление преформированных капилляров, что является необходимым условием для формирования сосудистой сети, способной обеспечить достаточный обмен веществ развивающегося плода [13].

Основная регуляторная роль в описанных процессах принадлежит клеткам трофобласта, которые формируют структурную основу плацентарного барьера, а также служат основным источником паракринных сигналов, модулирующих ангиогенез [12]. Трофобласт продуцирует про- и антиангиогенные факторы, которые создают необходимые условия для направленного роста и ремоделирования сосудистой сети. На поздних сроках гестации основным процессом становится неветвящийся ангиогенез, который направлен на увеличение просвета сосудов и формирование их зрелой структуры, что обеспечивает адекватный кровоток в плаценте. Паракринное влияние трофобласта зависит от срока гестации. На ранних сроках наблюдается его стимулирующее влияние на процесс образования сосудистой сети, а на поздних, напротив, подавление и миграция эндотелиальных клеток. Описанный антиангиогенный эффект опосредован фактором, продуцируемым пигментным эпителием (англ. pigment epithelium-derived factor, PEDF), экспрессия и секреция которого значительно повышается в клетках трофобласта в III триместре беременности. PEDF не имеет самостоятельной биологической активности, а модулирует внутриклеточную передачу сигналов, индуцированных сосудистым эндо-

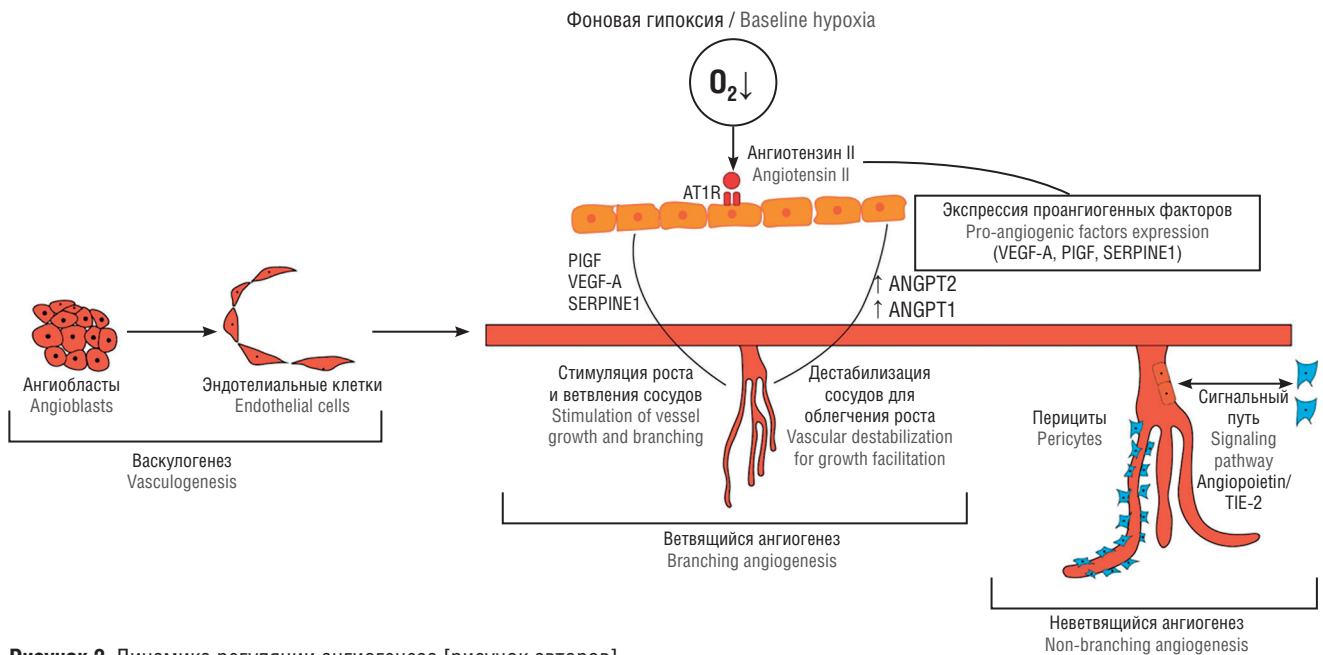


Рисунок 2. Динамика регуляции ангиогенеза [рисунок авторов].

Примечание: AT1R – рецептор ангиотензина II типа 1; PIGF – плацентарный фактор роста; VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов A; SERPINE1 – член семейства Serpine1, ингибитор активатора пламиногена-1; ANGPT1 – ангиопоетин-1; ANGPT2 – ангиопоетин-2; TIE-2 – тирозинкиназа рецептора EGF-подобного фактора.

Figure 2. Dynamics of angiogenesis regulation [drawn by authors].

Note: AT1R – angiotensin II type 1 receptor; PIGF – placental growth factor; VEGF-A – vascular endothelial growth factor A; SERPINE1 – serpin family P member 1, plasminogen activator inhibitor-1; ANGPT1 – angiopoietin-1; ANGPT2 – angiopoietin-2; TIE-2 – EGF-like factor receptor tyrosine kinase.

телиальным фактором роста (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), тем самым ингибируя избыточный рост и расширение фетоплацентарного эндотелия на поздних сроках гестации [13].

Регуляция плацентарного ангиогенеза зависит от параметров оксигенации. Развитие плаценты в условиях гипоксии на ранних сроках гестации стимулирует ангиогенез за счет экспрессии таких факторов, как фактор роста эндотелия сосудов-A (англ. vascular endothelial growth factor A, VEGF-A), представителя семейства сериновых ингибиторов протеазы E1 (англ. serpin family E member 1, SERPINE1), и изменения соотношения ангиопоетина-2 и ангиопоетина-1 (англ. angiopoietin-2/angiopoietin-1, ANGPT2/1). В экспериментальном исследовании S.J. Delforce с соавт. показано, что культивирование иммортализованной клеточной линии, полученной из трофобласта I триместра беременности человека (HTR-8/SVneo), в условиях гипоксии приводит к повышенной экспрессии проангиогенных факторов VEGF-A, SERPINE1 и плацентарного фактора роста (англ. placental growth factor, PIGF), при этом одновременно снижается уровень антиангиогенных факторов, в частности растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1, isoforma e15a (англ. soluble fms-like tyrosine kinase 1, isoform e15a, sFlt-e15a). Рассмотренный клеточный ответ опосредован путем воздействия ангиотензина II через рецептор ангиотензина II типа 1 (англ. angiotensin II receptor type 1, AT1R), который является высоко чувствительным к кислороду. При блокаде данного пути лозартаном наблюдается нивелирование увеличения

экспрессии проангиогенных факторов, вызванного гипоксией, и показателей клеточной активности [14].

Помимо трофобласта и эндотелиальных клеток, важную роль в регуляции плацентарного ангиогенеза играют перicyты. Трехкультуральная модель, разработанная K. Naase с соавт., имитирующая структуру плацентарного микроциркуляторного русла, демонстрирует, что перicyты плаценты выполняют ингибирующую функцию, ограничивая рост сосудов с течением времени, при этом данный эффект находится под строгим контролем VEGF и сигнального пути ангиопоетин/рецепторная тирозинкиназа (англ. tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 2, TIE-2). Нарушение равновесия в данной системе можно рассматривать как фактор риска возникновения сосудистой дисфункции, ассоциированной с такими осложнениями, как ПЭ [15]. Исходя из полученных данных, плацентарный ангиогенез представляет собой строго регулируемый, молекулярный многоэтапный процесс, зависящий от нормального функционирования трофобласта, эндотелиальных клеток-предшественников, перicyтов и сложной сети про- и антиангиогенных факторов, находящихся под влиянием параметров оксигенации и обмена веществ в организме матери.

Основные регуляторы ангиогенеза / Essential angiogenesis regulators

Одними из основных регуляторов ангиогенеза в плаценте являются VEGF-A и PIGF, которые реализуют свои функции путем связывания с тирозинки-

назым рецептором-1 сосудистого эндотелиального фактора роста (англ. vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR-1) и тирозинкиназным рецептором-2 сосудистого эндотелиального фактора роста (англ. vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2). VEGF-A является важным фактором, необходимым для реализации васкулогенеза и ангиогенеза в плаценте, обеспечивая пролиферацию эндотелиальных клеток, а PlGF, в свою очередь, имеет собственную проангиогенную активность и потенцирует эффекты VEGF-A путем взаимодействия с рецептором fms-подобной тирозинкиназы 1 (англ. fms-like tyrosine kinase-1, Flt-1).

Нарушение баланса данной системы, особенно при повышении концентрации растворимой формы рецептора Flt-1, которая функционирует как антиангиогенный фактор, связывая циркулирующие VEGF и PlGF и блокируя их взаимодействие с клеточными рецепторами, рассматривается как основной фактор патогенеза осложнений беременности, таких как ПЭ (рис. 3) [16]. Данные исследования Р. Nikuei с соавт. подтверждают, что у женщин с ПЭ уровень sFlt-1 в сыворотке крови достоверно повышается на фоне снижения концентрации PlGF, а расчет соотношения sFlt-1/PlGF демонстрирует высокую диагностическую точность

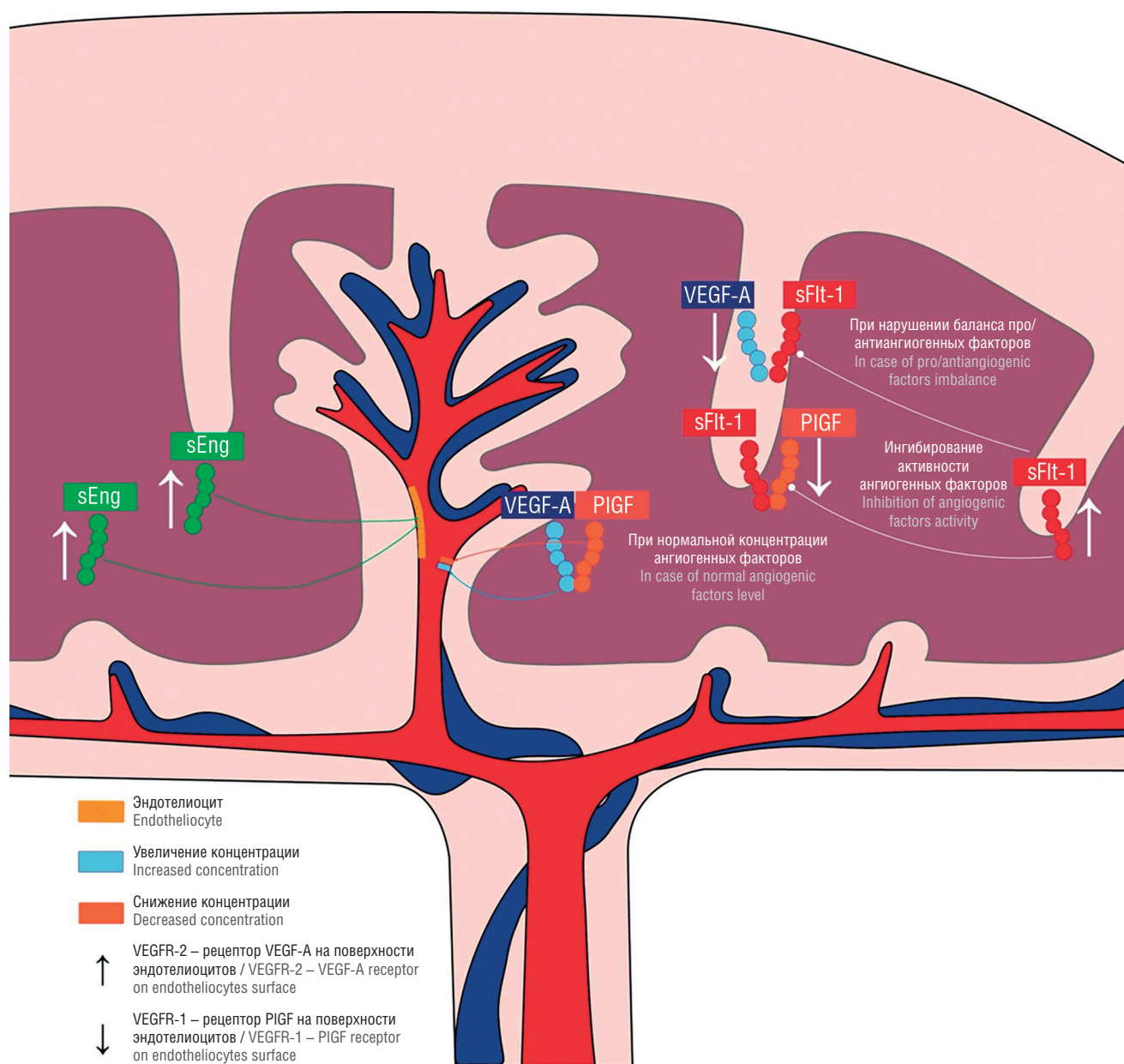


Рисунок 3. Нарушение баланса про/антиангиогенных факторов [рисунок авторов].

Примечание: VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов A; sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа; PlGF – плацентарный фактор роста; sEng – растворимый эндоглин; VEGFR-1 – рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1; VEGFR-2 – рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2.

Figure 3. Imbalance of pro/antiangiogenic factors [drawn by authors].

Note: VEGF-A – vascular endothelial growth factor A; sFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1; PlGF – placental growth factor; sEng – soluble endoglin; VEGFR-1 – vascular endothelial growth factor receptor 1; VEGFR-2 – vascular endothelial growth factor receptor 2.

при дифференциальной диагностике ПЭ и нормального течения беременности [17]. При этом в ткани плаценты женщин с ПЭ наблюдается экспрессия как VEGF, так и PIGF в синцитиотрофобласте и эндотелии капилляров, что свидетельствует о глубоком нарушении процессов васкулогенеза [18].

Важную роль в регуляции ангиогенеза и созревании сосудистой сети играет система ангиопоэтинов (англ. angiopoietin, Ang) и их рецептора TIE-2. Ранее считалось, что взаимодействие Ang с TIE-2 происходит преимущественно в эндотелиальных клетках, но по данным исследования M. Teichert M. с соавт., экспрессия рецептора TIE-2 происходит также и в перидитах. Подавление экспрессии TIE-2 в перидитах ассоциировано с усилением ангиогенной активности, что меняет устоявшиеся представления о взаимодействии ангиопоэтин/TIE-2 и предлагает рассмотреть двунаправленную модель взаимодействия между эндотелиальными клетками и перидитами [19]. Не менее значимым антиангиогенным агентом, наряду с sFlt-1, является растворимый эндоглин (англ. soluble endoglin, sEng), концентрация которого повышается при ПЭ и который также участвует в развитии эндотелиальной дисфункции [16, 20]. Трансформирующий фактор роста бета (англ. transforming growth factor beta, TGF-β), представляющий собой цитокин, участвует в процессах регуляции клеточного роста и дифференцировки. Как показано в исследовании S.A. Brooks с соавт., гены, отвечающие за сигнальный путь TGF-β, характеризуются повышенной экспрессией как в плацентарной ткани при ПЭ, так и в трофобластах, обработанных кадмием – средовым фактором развития осложнений. Данный путь находится под контролем специфических микроРНК, таких miR-26a (microRNA-26a) и miR-155 (microRNA-155), экспрессия которых изменяется при ПЭ и которые предположительно регулируют активность его компонентов [21].

Молекулярным посредником, участвующем в развитии плацентарной гипоксии и, как следствие, в нарушении ангиогенеза, является фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (англ. hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1α). Развитие гипоксии клеток плаценты приводит к накоплению в их ядре HIF-1α, который, в свою очередь, активирует транскрипцию генов-мишеней [22]. Активация фактора, индуцируемого гипоксией 2-альфа (англ. hypoxia-inducible factor 2-alpha, HIF-2α), приводит к увеличению экспрессии sFlt-1 в трофобластах, что демонстрирует специфическую роль различных изоформ HIF в данном процессе [22, 23]. Это положение подтверждается результатами исследования T. Sasagawa с соавт. с использованием стволовых трофобластов человека, в которых гипоксическая стимуляция значительно увеличивала секрецию sFlt-1, а данный эффект подавлялся HIF-2α и фактором, индуцируемым гипоксией 1-бета (англ. hypoxia-inducible factor 1-beta, HIF-1β), или применением ингибитора HIF-2α белзутифана [23]. При ПЭ наблюдается повышенная экспрессия как HIF-1α,

так и VEGF в плацентарной ткани, а митохондриальный ферритин (англ. mitochondrial ferritin, FtMt), участвующий в защите митохондрий от окислительного стресса, обеспечивает регуляцию трофобластных клеток, действуя через сигнальный путь HIF-1α/VEGF [24]. Окислительный стресс также оказывает прямое влияние на ангиогенез. Показано, что метионин, стимулируя продукцию глутатиона, снижает уровень активных форм кислорода (АФК) в плаценте, что приводит к активации сигнального пути при участии белков семейства Wnt, активирующего Wnt/β-катениновый сигнальный путь (англ. Wntless-type MMTV integration site family, member 3A, WNT3A) и бета-катенина (англ. catenin beta 1, CTNNB1). CTNNB1, в свою очередь, связывается с промоторной областью гена PIGF, способствуя фосфорилированию VEGFR-1 и стимулируя ангиогенез, тем самым запуская регуляторную ось – АФК-WNT3A/CTNNB1-PIGF-VEGFR1 [25]. В совокупности представленные данные говорят о том, что нарушения в сложной сети ключевых регуляторов ангиогенеза – семейства VEGF и их рецепторов, системы ангиопоэтинов/TIE-2, sFlt-1, sEng, TGF-β и HIF-1α – лежат в основе плацентарной дисфункции и развития осложнений беременности.

Последствия нарушения баланса ангиогенных факторов / Consequences of dysregulated angiogenic factor balance

Нарушение регуляции процесса ангиогенеза плаценты лежит в основе осложнений беременности, таких как ПЭ и ЗРП. В основе патогенеза ПЭ лежит избыток антиангиогенных факторов и дефицит проангиогенных. Важную роль в формировании дисбаланса ангиогенных факторов играет sFlt-1, которая является рецептором, связывающим циркулирующий VEGF и PIGF, тем самым снижая их биодоступность за счет связывания. Данные экспериментального исследования A.C. Eddy с соавт. с участием лабораторных животных подтверждают роль sFlt-1 в патогенезе ПЭ. При введении sFlt-1 лабораторным животным наблюдалась индукция фенотипа ПЭ, а введение VEGF и/или PIGF эффективно снижало выраженность гипертензии и протеинурии, при этом PIGF имел наиболее высокий профиль безопасности [26].

Исследования J.M. Santoyo с соавт. [27] и A.-F. Tataru-Corpus с соавт. [28] подтверждают, что соотношение sFlt-1/PIGF имеет высокую диагностическую точность при дифференциальной диагностике женщин с ПЭ со здоровыми беременными. Корреляция данных маркеров не только говорит о наличии заболевания, но и отражает степень его тяжести, так как более высокий статистически значимый уровень sFlt-1 наблюдается при тяжелых формах ПЭ по сравнению с ПЭ средней степени тяжести [28, 29]. Пороговые значения sFlt-1/PIGF, установленные A. Ohkuchi с соавт., равные ≤ 38, для исключения риска развития ПЭ в течение недели, имеют отрицательную прогностическую ценность [30]. При этом у женщин с ПЭ, находящихся в отделениях интен-

сивной терапии, регистрируется крайне высокое соотношение sFlt-1/PlGF, соответствующее уровню, при котором имеется высокий риск прерывания беременности [31]. Помимо sFlt-1, важным антиангиогенным фактором является sEng, концентрация которого также повышается при ПЭ [32, 33]. Наиболее выраженные нарушения баланса антиангиогенных маркеров наблюдаются в группе женщин с ПЭ, осложненной ЗРП, у которых регистрируются максимально высокие значения соотношения sFlt-1/PlGF [32]. При беременности с ранним началом ПЭ и не соответствующей гестационному возрасту низкой массой плода снижение продукции PlGF является основной причиной низкого уровня его свободной фракции, и в таких условиях снижение уровня sFlt-1 не приведет к полному восстановлению ангиогенного баланса [34].

В отличие от ПЭ, при которой наблюдается избыток антиангиогенных факторов, ЗРП в большей степени связана с нарушениями ангиогенеза на ранних этапах плацентации. Патогенез ЗРП связан с нарушением процесса инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий в первой половине беременности, что приводит к недостаточности плацентарной перфузии во второй ее половине (рис. 4). Неполное ремоделирование спиральных артерий препятствует адекватному кровотоку в межворсинчатом пространстве, приводя к возникновению гипоперфузии, которая повреждает структуру ворсинок и ведет к нарушению обменных процессов в системе «мать–плод» [35]. Гистологический анализ плаценты при раннем начале ЗРП демонстрирует характерные изменения, включающие ретроплацентарную геморрагию, ускоренное созревание ворсин и отложения фибрина; при этом материнская мальперфузия считается одним из основных компонентов патогенеза [36]. В ответ на гипоксию при ЗРП активируется альтернативный сплайсинг гена *Flt-1*, что приводит к гиперпродукции sFlt-1, которая секретируется в материнский кровоток, где приводит к нарушению баланса ангиогенных факторов [35].

С целью ранней, доклинической диагностики ЗРП перспективным направлением является поиск новых биомаркеров, циркулирующих в системном кровотоке матери. В исследовании X. Bai с соавт. продемонстрировано, что в I триместре у беременных с ранней формой ЗРП уровень растворимого нейропилина-1 (англ. soluble neuropilin-1, sNRP-1) и растворимой тромбоцитарной и эндотелиальной клеточной адгезивной молекулы 1 (англ. soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1, sPECAM-1) статистически значимо выше, а концентрация фактора роста, полученного из тромбоцитов АВ/ВВ (англ. platelet-derived growth factor АВ/ВВ, PDGF-AB/ВВ), и ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы (англ. pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A) статистически значимо ниже в группе женщин с ЗРП, чем в контрольной группе. Комбинированная оценка описанных маркеров имеет

высокую прогностическую ценность при диагностике ранней формы ЗРП [37]. При изолированной форме ЗРП нарушение баланса ангиогенных факторов также имеет место, однако характер его проявления сильно отличается от описанных выше вариантов и характеризуется повышенным соотношением sFlt-1/PlGF в кровотоке матери; увеличение данного соотношения является клиническим показанием к искусственному родоразрешению в связи с риском для плода [32]. Результаты исследования W. Dymaga-Копорка с соавт. демонстрируют, что при уровне PlGF $\geq 52,7$ пг/мл и соотношении sFlt-1/PlGF $\geq 1118,12$ существует высокий риск ухудшения состояния плода при ЗРП, что говорит о высокой прогностической ценности данных маркеров [37]. Сравнительные данные уровней прогностических маркеров в норме и патологии представлены в **таблице 1**. Исходя из полученных данных, нарушение баланса ангиогенных факторов является центральным звеном в патогенезе плацента-ассоциированных осложнений беременности, которые между тем открывают перспективы для решения задачи их ранней, доклинической диагностики, прогнозирования и разработки целевых терапевтических стратегий.

Метаболомный профиль матери при нормальной беременности и патологии / Maternal metabolomics profile in normal versus pathological pregnancy

Методы исследования метаболома и метаболический профиль матери при нормальной беременности / Methods for metabolomic investigation and metabolic profiling in normal pregnancy

В современных исследованиях все чаще освещается область метаболомики, которая углубляет понимание патогенеза осложнений различных заболеваний, в том числе акушерских и гинекологических. Основными методами анализа метаболома на сегодняшний день являются масс-спектрометрия (МСМ) и ЯМР (ядерный магнитный резонанс)-спектроскопия, которые имеют высокую аналитическую чувствительность и дают возможность одновременно и количественно определять широкий спектр низкомолекулярных соединений в биоматериале, что позволяет получить характеристику метаболического профиля организма [38, 39]. Использование данных технологий, например, комбинации жидкостной хроматографии, сопряженной с МСМ, дает возможность описать детальную характеристику динамики метаболического профиля при нормальном течении беременности [40]. Исследование T. Jääskeläinen с соавт. демонстрирует, что во время гестации происходит изменение метаболического профиля крови: при сравнительном анализе на ранних и поздних сроках отмечено увеличение концентрации 50 и снижение 49 метаболитов, при этом данные изменения в значительной степени были одинаковыми у женщин с ПЭ и у здоровых беременных [41].

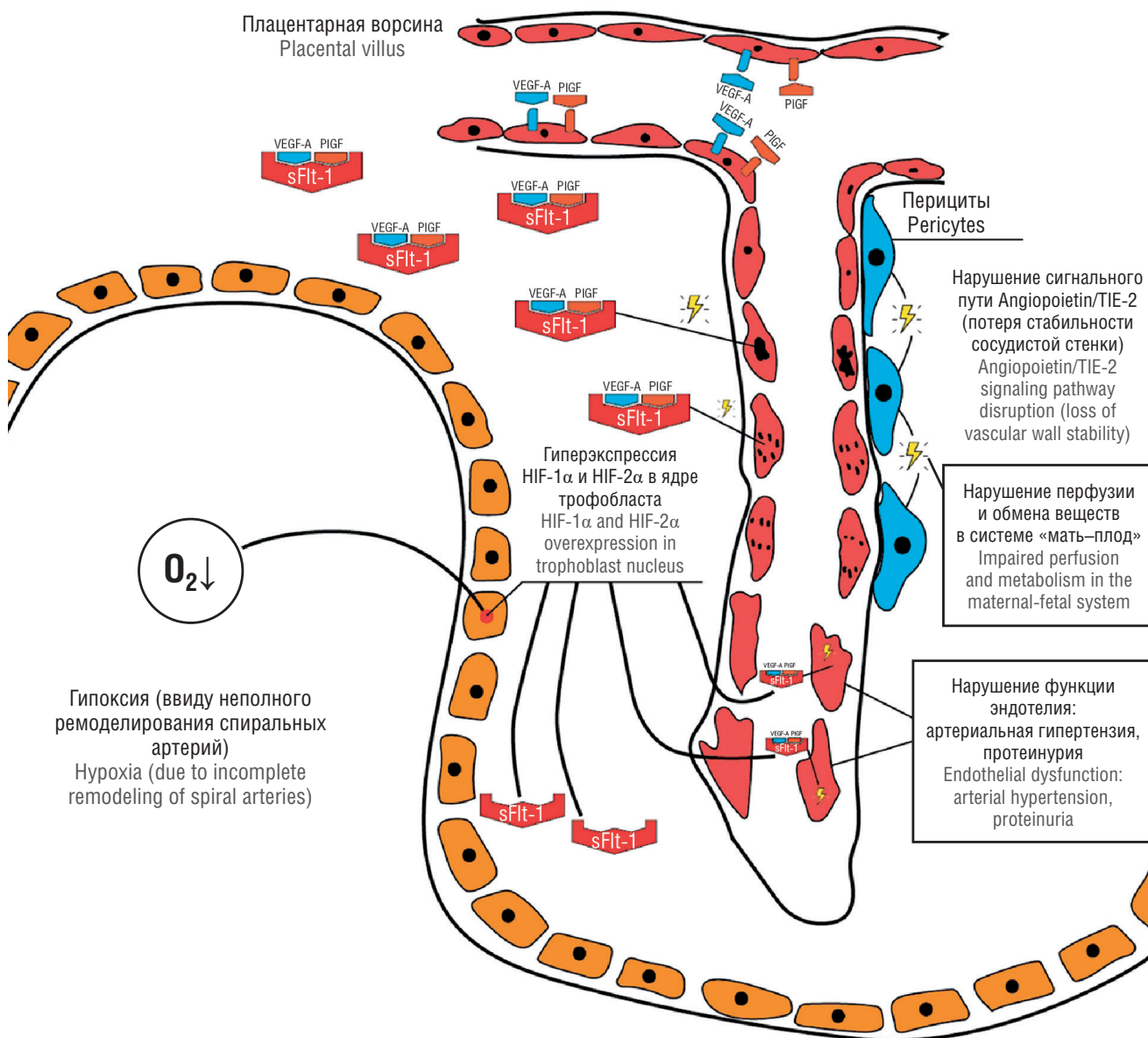


Рисунок 4. Патогенез основных осложнений беременности, связанных с нарушением баланса про/антиангиогенных факторов [рисунок авторов].

Примечание: VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов A; sFlt-1 – растворимая *fms*-подобная тирозинкиназа; PIGF – плацентарный фактор роста; HIF-1α – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа; HIF-2α – фактор, индуцируемый гипоксией 2-альфа; O_2 – кислород; Angiopoietin/TIE-2 – сигнальный путь, регулирующий стабильность и функцию сосудистого эндотелия.

Figure 4. Pathogenesis of major pregnancy complications associated with an imbalance of pro- and anti-angiogenic factors [drawn by authors].

Note: VEGF-A – vascular endothelial growth factor A; sFlt-1 – soluble *fms*-like tyrosine kinase-1; PIGF – placental growth factor; HIF-1α – hypoxia-inducible factor 1 alpha; HIF-2α – hypoxia-inducible factor 2 alpha; O_2 – oxygen; Angiopoietin/TIE-2 – signaling pathway regulating the stability and function of the vascular endothelium.

Наиболее выраженные изменения наблюдаются в липидном обмене. Комплексное липидное профилирование, проведенное в исследовании L. Chen с соавт., свидетельствует о том, что концентрация липидов у приблизительно 56 % беременных повышается, а у 24 % – снижается в течение беременности и нормализуется уже в послеродовом периоде. Однако около 11 % липидных соединений претерпевают изменения в период гестации без последующего восстановления исходной концентрации после родов, что говорит о глубокой перестройке

метаболизма матери в связи с родами. Авторами также отмечается, что низкие концентрации фосфолипидов и сфингомиелинов выявляются у беременных с высоким индексом массы тела (ИМТ) еще до наступления беременности [42]. По данным A. Traila A. с соавт., липидные молекулы, такие как производные эстрогена, жирные кислоты и церамиды, могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров, с помощью которых появляется возможность дифференцировать ранние и поздние стадии гестационного процесса [40].

сравнению со здоровыми беременными. При этом при пре-ГСД отмечается снижение уровней диметиламина и галактозы [38].

Прогностический потенциал метаболомного анализа подтверждается тем, что комбинированный анализ, включающий оценку факторов риска и данные о метаболитах, позволяет достоверно прогнозировать ГСД, гипертензию у беременных и макросомию плода по сравнению со стратегиями, основанными исключительно на анализе клинических проявлений. [39]. Таким образом, метаболомный профиль женщины представляет собой динамическую систему, отражающую физиологические адаптации при физиологической беременности и тонкие молекулярные изменения, лежащие в основе патогенеза ее осложнений. Эти данные открывают перспективы для разработки персонализированных стратегий ранней доклинической диагностики и подхода к ведению беременности.

Метаболомные изменения при патологии / Metabolomic changes in pathology

Метаболомный профиль матери при патологии беременности имеет характерные нарушения, отражающие патофизиологические механизмы таких осложнений, как ПЭ, ЗРП и ГСД. При ПЭ системный метаболомный анализ позволяет выявлять комплексные сдвиги, касающиеся метаболизма липидов и аминокислот. Данные, полученные в исследовании X. Wang с соавт., подтверждают возникающие нарушения в метаболизме фосфолипидов и сфинголипидов, что подтверждено при идентификации таких дифференциальных метаболитов, как сфингомиелин (D18:1/16:0), концентрация которого повышена в сыворотке пуповинной крови новорожденных от матерей с ПЭ [45]. Анализ ткани плаценты при ПЭ демонстрирует значительные изменения в содержании фосфатидилхолина, сфингомиелина и фосфатидилсерина, а также большинства ненасыщенных триглицеридов, что свидетельствует о нарушении метаболизма глицерофосфолипидов [46].

Параллельно с нарушениями липидного обмена наблюдаются изменения в метаболизме аминокислот и энергетическом обмене. Метаболомный анализ позволяет выявлять нарушения в цикле трикарбоновых кислот и метаболизме аргинина [45, 47]. Вовлечение в процесс биосинтеза аргинина особенно показательно, учитывая роль аргинина как предшественника оксида азота – сильного вазодилатора, дефицит которого приводит к развитию гипертензии, которая является одним из клинических проявлений ПЭ [47, 48]. Концентрации таких метаболитов, как креатинин, глицин и L-изолейцин изменяются при ПЭ, что отражает сопутствующее нарушение функции почек и развитие инсулинорезистентности [49].

При ЗРП отмечается выраженное нарушение метаболизма аминокислот, что также является маркером нарушения синтеза белка и у плода. По данным систе-

матического обзора F. Chen с соавт., метаболизм аминокислот, таких как аланин, валин и изолейцин стабильно меняется как у новорожденных, так и у матерей [50]. Анализ амниотической жидкости, проведенный в исследовании A. Conde-Agudelo с соавт., продемонстрировал, что при ЗРП наблюдается снижение уровня таких аминокислот, как глутамат, фенилаланин, валин и лейцин, что указывает на нарушение их биодоступности для метаболизма у растущего плода [51]. Эти изменения сопровождаются активацией метаболических путей биосинтеза фенилаланина, тирозина и триптофана, а также валина, лейцина и изолейцина [52].

При ЗРП, помимо вышеописанных изменений, наблюдается перестройка липидного и энергетического обмена с повышением зависимости от креатин-фосфокреатиновой системы и изменениями в циклах окисления жирных кислот [53]. Важным аспектом является также нарушение метаболизма кетоновых тел. У новорожденных с ЗРП от матерей с ПЭ наблюдается снижение содержания 3-гидроксипутирата, что в свою очередь указывает на изменения в энергетическом метаболизме, связанными с гипоксией и нутритивной недостаточностью [45]. Корреляционный анализ H.E. Кан с соавт. подтверждает диагностическую ценность определенных аминокислотных профилей, демонстрируя умеренную корреляционную связь ЗРП с β-аланином, цистином и орнитинем, причем уровень последних двух метаболитов коррелирует с показателями нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения [54].

Гестационный сахарный диабет является причиной специфических метаболических изменений согласно данным исследования Y. Liu с соавт., в котором был выявлен широкий спектр метаболитов, связанных с инсулинорезистентностью во время беременности [55]. Анализ, проведенный авторами, показал обратную связь чувствительности к инсулину с уровнем аминокислот с разветвленной цепью, кетокислот и карнитиновых эфиров, ароматических аминокислот (тирозина и фенилаланина), а также лактата, пирувата, триацилглицеридов и 2-гидроксипутирата. В отличие от результатов, полученных у небеременных, в данном исследовании коротко-, средне- и длинноцепочечные ацилкарнитины, а также пальмитолеиновая кислота и 1,5-ангидроглюцитол были ассоциированы с чувствительностью тканей к инсулину. Помимо этого, в результате полногеномного анализа была выявлена связь варианта rs1260326 в локусе гена *GCKR* (англ. glucokinase regulatory protein), кодирующего регуляторный белок глюкокиназы, с инсулинорезистентностью во время беременности. Этот же аллель присутствовал при более низких уровнях ряда метаболитов, таких как триацилглицериды, 2-гидроксипутират, лактат и пальмитолеиновая кислота [55].

Метаболомный анализ при ГСД демонстрирует, что липиды и липидоподобные молекулы составляют 62,1 % от всех метаболитов, причем наиболее значимые

изменения наблюдаются в путях биосинтеза ненасыщенных жирных кислот и жирных кислот в целом [56]. На основании вышеописанного можно сделать вывод о том, что характерные метаболомные нарушения при патологиях беременности не только отражают патофизиологические механизмы, но и открывают пути для разработки методов ранней диагностики и персонализированных стратегий профилактики и лечения. Генетические исследования дополняют полученные ранее данные. Выявлены ассоциации между вариантами в генах регулятора глюкокиназы (англ. glucokinase regulator, *GCKR*) и рецептора мелатонина 1В (англ. melatonin receptor 1B, *MTNR1B*) и метаболитами, связанными с инсулинорезистентностью при ГСД, такими как триацилглицерины, 2-гидроксибутират и пальмитолеиновая кислота [57]. Сводные данные об изменениях метаболомного профиля женщины при нормальной беременности и при патологии представлены в **таблице 2**.

Взаимосвязь ангиогенеза и метаболомного профиля / The interplay between angiogenesis and metabolomic profile

Согласно данным современных исследований, существует тесная взаимосвязь между нарушениями ангиогенеза плаценты и системными изменениями метаболомного профиля матери при осложнениях течения беременности. Связующим звеном патологических процессов является оксидативный стресс, который возникает на фоне ишемии плаценты, которая, в свою очередь, связана с нарушением ангиогенеза и ремоделирования спиральных артерий. Гипоксия приводит к секреции прооксидантных ферментов, таких как

НАДФН-оксидаза и ксантинооксидаза, что сопровождается гиперпродукцией АФК и возникновением окислительного стресса. Данный процесс оказывает влияние на метаболомный профиль, индуцируя перекисное окисление липидов, что сопровождается накоплением первичных (диеновых конъюгатов) и вторичных (оснований Шиффа) продуктов липопероксидации [58]. Метаанализ, проведенный D. Afrose с соавт., в котором проведена комплексная оценка маркеров окислительного стресса, подтверждает, что малоновый диальдегид – один из ключевых продуктов перекисного окисления липидов статистически значимо повышается при ПЭ (отношение шансов (ОШ) = 2,37), что позволяет рассматривать его в качестве достоверного индикатора окислительного стресса [59].

Связь нарушения функции эндотелиаля и метаболизма / An interplay between endothelial dysfunction and metabolism

Нарушение функции эндотелия, которое является следствием нарушения баланса активности ангиогенных факторов ввиду повышения соотношения sFlt-1/PlGF, оказывает влияние на метаболизм сосудорасширяющих факторов. Результаты исследования W. Tashie с соавт. демонстрируют, что при ПЭ наблюдается снижение биодоступности оксида азота (NO) и уменьшение соотношения L-аргинин/асимметричный диметиларгинин (АДМА) – эндогенного ингибитора NO-синтазы [60]. Нарушение метаболизма аргинина имеет прямую корреляцию с тяжестью течения гипертонии и рассматривается в качестве маркера нарушений эндотелиальной функции. При ГСД с сопутствующей дислипидемией отме-

Таблица 2 (начало). Метаболомный профиль при нормальной и патологической беременности.

Table 2 (beginning). Maternal metabolomic profile in normal and pathological pregnancy.

| Состояние Condition | Изменения в липидном обмене Changes in lipid metabolism | Изменения в метаболизме аминокислот Changes in amino acids metabolism | Изменения в энергетическом и других видах обмена Changes in energy and other metabolic pathways |
|---|---|---|---|
| Нормальная беременность Normal pregnancy | Адаптационные изменения: концентрация липидов повышается на ~56 %, на ~24 % снижается с последующей нормализацией после родов. Концентрация ~11 % липидов изменяется необратимо. Низкий уровень фосфолипидов и сфингомиелинов у женщин с высоким ИМТ до беременности Adaptive changes: lipids concentration increased by ~56 %, decreased by ~24 % followed by normalization after childbirth; ~11 % of lipids change irreversibly. Low levels of phospholipids and sphingomyelins in women with high BMI before pregnancy | Происходят физиологические изменения, менее выраженные, чем при патологии Physiological changes occur, but less pronounced than in pathology | Углеводный обмен: снижение глюкозы натощак и HbA1c, повышение HOMA-IR, инсулина натощак и глюкозы через 2 часа после нагрузки Carbohydrate metabolism: decrease in fasting glucose and HbA1c, but increase in HOMA-IR, fasting insulin and 2-hour postprandial glucose |

Таблица 2 (окончание). Метаболомный профиль при нормальной и патологической беременности.

Table 2 (ending). Maternal metabolomic profile in normal and pathological pregnancy.

| Состояние Condition | Изменения в липидном обмене Changes in lipid metabolism | Изменения в метаболизме аминокислот Changes in amino acids metabolism | Изменения в энергетическом и других видах обмена Changes in energy and other metabolic pathways |
|---|---|--|--|
| Преэклампсия (ПЭ) Preeclampsia (PE) | Нарушения метаболизма фосфо- и сфинголипидов: повышение сфингомиелина (D18:1/16:0) в пуповинной крови. Изменения содержания фосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилсерина и ненасыщенных триглицеридов в плаценте Disorders of phospho- and sphingolipid metabolism: increased sphingomyelin (D18:1/16:0) in cord blood. Altered levels of phosphatidylcholine, sphingomyelin, phosphatidylserine and unsaturated triglycerides in the placenta | Нарушение цикла трикарбоновых кислот и метаболизма аргинина. Снижение биодоступности аргинина (предшественника NO). Изменение уровней креатинина, глицина, L-изолейцина Impaired tricarboxylic acid cycle and arginine metabolism. Decreased bioavailability of arginine (NO precursor). Altered levels of creatinine, glycine, L-isoleucine | Эндотелиальная дисфункция, приводящая к дефициту NO Endothelial dysfunction due to NO deficiency |
| Задержка роста плода (ЗРП) Fetal growth restriction (FGR) | Перестройка липидного и энергетического обмена. Повышение зависимости от креатин-фосфокреатиновой системы. Нарушение метаболизма кетоновых тел Remodelled lipid and energy metabolism. Increased dependence on the creatine-phosphocreatine system. Disruption of ketone body metabolism | Выраженное нарушение метаболизма аминокислот: снижение уровней аланина, валина, изолейцина, глутамата, фенилаланина, лейцина. Активация путей биосинтеза фенилаланина, тирозина, триптофана, валина, лейцина и изолейцина. Корреляция с бета-аланином, цистином, орнитином Pronouncedly altered amino acid metabolism: altered levels of alanine, valine, isoleucine, glutamate, phenylalanine, leucine. Activated biosynthesis pathways for phenylalanine, tyrosine, tryptophan, valine, leucine and isoleucine. Correlation with beta-alanine, cystine, ornithine | Энергетический дефицит и гипоксия: снижение уровня 3-гидроксибутирата у новорожденных. Нарушение окисления жирных кислот (перекисное окисление липидов) Energy deficit and hypoxia: decreased level of 3-hydroxybutyrate in newborns. Disorders of fatty acid oxidation |
| Гестационный сахарный диабет (ГСД) Gestational diabetes mellitus (GDM) | Ранние изменения профиля ацилкарнитинов. Дефицит инсулина: ассоциирован с 22 средне- и длинноцепочечными ацилкарнитинами. Липиды и липидоподобные молекулы составляют 62,1 % всех метаболитов. Нарушения в путях биосинтеза ненасыщенных жирных кислот Early changes in acylcarnitine profile. Insulin-deficient subtype: associated with 22 medium- and long-chain acylcarnitines. Lipids and lipid-like molecules account for 62.1 % of all altered metabolites. Disorders in unsaturated fatty acid biosynthesis pathways | Подтип с инсулинорезистентностью: ассоциирован с аминокислотами с разветвленной цепью и их метаболитами. Изменения спектра метаболитов (аминокислоты, желчные кислоты, фосфолипиды) уже в I триместре Insulin-resistant subtype: associated with branched-chain amino acids and their metabolites. Changes in the metabolite spectrum (amino acids, bile acids, phospholipids) as early as the first trimester | Прогностические биомаркеры: комбинация изовалерил-карнитина (C5) и тиглил-карнитина (C5:1) имеет высокую прогностическую ценность (AUC = 0,934). Ассоциация с метаболитами инсулинорезистентности (триацилглицерина, 2-гидроксибутират, пальмитолеиновая кислота) Predictive biomarkers: combination of isovaleryl-carnitine (C5) and tiglyl-carnitine (C5:1) has high predictive value (AUC = 0.934). Associations with insulin resistance metabolites (triacylglycerols, 2-hydroxybutyrate, palmitoleic acid) |

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой; ИМТ – индекс массы тела; HbA1c – гликированный гемоглобин; HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности; NO – оксид азота.

Note: AUC – area under the ROC curve; BMI – body mass index; HbA1c – glycosylated hemoglobin; HOMA-IR – insulin resistance index; NO – nitric oxide.

чается снижение активности эндотелиальной NO-синтазы в пупочной вене, что ведет к развитию нарушений функции эндотелия в плаценте [61]. В условиях окислительного стресса NO может вступать в реакцию с супероксидом с образованием пероксинитрита – мощного окислителя, действие которого ведет к развитию нитрозативного стресса и последующему повреждению биологических макромолекул [62, 63].

Иммуно-метаболические взаимодействия / Immunometabolic interactions

Связь иммунометаболизма с ангиогенезом плаценты отражается в исследовании М. Mirabelli с соавт., в котором продемонстрирована ко-регуляция воспалительных цитокинов, ангиогенных факторов и метаболитов. При патологии беременности, например, ГСД, уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (англ. interleukin, IL) IL-8, IL-1 α фактор некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor alpha, TNF- α) снижаются, в то время как VEGF и эпидермальный фактор роста (англ. epidermal growth factor, EGF) повышаются и являются предикторами ускоренного роста плода [64]. Эти данные демонстрируют сложный характер взаимодействий между воспалительными процессами, ангиогенезом и метаболической регуляцией роста плода. При повторных спонтанных прерываниях беременности выявляется специфический метаболомный профиль, характеризующийся нарушением метаболизма аминокислот, таких как цистин и тирозин, которые коррелируют с уровнями цитокинов, что позволяет предполагать их участие в модуляции иммунного ответа [65].

Диагностическая и прогностическая ценность / Diagnostic and prognostic significance

По данным проспективного исследования S.M. Lee с соавт., панель метаболомных маркеров во II триместре, которая включает сфингомиелины (SM C28:1, SM C30:1) и лизофосфолипиды (LysoPC C19:0, LysoPE C20:0), по своей прогностической ценности при диагностике ПЭ превосходит оценку соотношения sFlt-1/PlGF, достигая площади под ROC-кривой (AUC) = 0,868 [66]. Это говорит о том, что нарушения метаболизма сфинголипидов и фосфолипидов предшествуют нарушениям баланса ангиогенеза. Другое исследование S.M. Lee с соавт. подтверждает данные о том, что у женщин с системной красной волчанкой комбинированный анализ лизофосфатидилхолина C22:5 (LysoPC C22:5) и триптофана имеет высокую прогностическую ценность в отношении прогнозирования неблагоприятных исходов беременности (AUC = 0,944), сопоставимой с эффективностью анализа соотношения sFlt-1/PlGF [67]. Исследование женщин с ГСД, проведенное А. Lara-Varea с соавт. продемонстрировало, что изменение соотношения sFlt-1/PlGF является независимым предиктором развития артериальной гипертензии, увеличивая вероятность

развития осложнений в 2,70 раза, что подтверждает связь между нарушением баланса ангиогенных факторов и метаболизма [68]. Совокупность полученных данных говорит о существовании тесной связи между нарушениями ангиогенеза плаценты и системными нарушениями метаболизма. Связующими компонентами являются оксидативный стресс; нарушение функции эндотелия и иммунометаболические перестройки выступают в качестве патофизиологических механизмов.

Практические аспекты и перспективы / Practical aspects and perspectives

Традиционные диагностические методы зачастую имеют низкую эффективность в контексте прогнозирования ранних этапов развития осложнений беременности, что делает актуальным поиск новых подходов, основанных на комплексной оценке компонентов плацентарного ангиогенеза и метаболомного профиля матери. Потенциал комбинированной оценки маркеров при скрининге беременных в I триместре имеет высокую диагностическую точность; в частности, оценка уровня 5 иммуно-метаболических биомаркеров, определяемых в I триместре, такие как общий иммуноглобулин М, общий иммуноглобулин G, плацентарный фактор роста, антитела к фосфатидилсерину класса G и общий иммуноглобулин А достигает площади под ROC-кривой (AUC) = 0,983, что значительно превосходит прогностическую ценность изолированного определения PlGF или соотношения PlGF/sFlt-1 [69]. Эти данные говорят о возможности разработки мультимаркерных панелей для диагностики женщин групп высокого риска на ранних сроках гестации, что имеет важное значение для своевременного начала мониторинга и реализации раннего начала профилактики.

Метаболомные технологии в контексте мониторинга течения беременности позволяют идентифицировать метаболические нарушения, предшествующие манифестации осложнений. Проведенное Y. Tian с соавт. исследование продемонстрировало, что у женщин с ПЭ имеются значительные метаболические отклонения по сравнению со здоровыми беременными, включающие изменение концентрации изобутирил-L-карнитина и ацетил-лейцина, комбинированная оценка которых имеет высокую диагностическую эффективность (AUC = 0,878) [70]. Данные метаболические сигнатуры являются не только инструментом для диагностики, но и могут использоваться для оценки ответа на терапию и определения оптимальных сроков родоразрешения. Помимо диагностики, метаболомный анализ позволяет углубить понимание патогенеза нарушений плацентации. При ЗРП выявляются перестройки, касающиеся метаболизма аргинина, который смещается в сторону синтеза фосфокреатина – важного энергетического резерва для трофобласта, а также определяется дефицит полиаминов вследствие повышенной экспрессии гена спермидин/спермин-N¹-ацетилтрансферазы 1 (англ.

spermidine/spermine N¹-acetyltransferase 1, *SAT1*) [71]. Определение таких специфических изменений метаболизма открывает перспективы для таргетной коррекции выявленных нарушений.

Важным аспектом является дифференциальная диагностика различных форм акушерских патологий. Повышение уровня α -фетопротеина во II триместре беременности ассоциировано с дефектами формирования нервной трубки плода, а также с осложнениями течения самой беременности, включая развитие ПЭ раннего начала (ОШ = 8,58) и самопроизвольные аборт [72]. Данный маркер может использоваться как индикатор плацентарной дисфункции, позволяя дифференцировать этиологические факторы ЗРП.

Несмотря на перспективность описанных выше методов, внедрение данных технологий в рутинную клиническую практику сопряжено с рядом методологических и технологических трудностей. Основными ограничениями являются высокая стоимость оборудования для масс-спектрометрии и хроматографии, а также сложность обработки больших массивов данных, получаемых в такого рода исследованиях. Важным этапом интеграции таких технологий в клиническую практику является валидация и стандартизация методов в различных популяционных когортах, поскольку существующие исследования, как правило, ограничены по размеру выборки и этническому составу [73]. Для перехода от прогнозирования к терапии необходима разработка таргетных средств. В этом аспекте перспективными являются исследования, раскрывающие конкретные механизмы развития осложнений, в частности, роль гена *SAT1* в истощении пула полиаминов при ЗРП, который является потенциальной мишенью для таргетной терапии [71].

Обсуждение / Discussion

В настоящем обзоре раскрывается патогенетическая связь между нарушениями плацентарного ангиогенеза и изменениями системного метаболомного профиля матери в контексте развития таких осложнений беременности, как ПЭ, ЗРП и ГСД. Полученные результаты позволяют рассматривать данные процессы не изолированно, а в качестве интегративной модели, согласно которой нарушение ангиогенеза и метаболические сдвиги выступают как взаимосвязанные звенья единого патологического каскада [5, 8, 35].

Основой является нарушение баланса про- и антиангиогенных факторов, включающего повышение уровня sFlt-1 на фоне снижения концентрации PlGF [16, 17, 26]. Нарушение этого баланса напрямую ведет к нарушению функции эндотелия, оксидативному стрессу и системному воспалению, формируя фенотип, выраженный при ПЭ [6, 7, 27]. Наиболее значимым выводом является демонстрация того, что специфические нарушения метаболизма предшествуют кли-

нической манифестации осложнений и выраженному балансу ангиогенных факторов [41, 44, 67]. Нарушения в метаболизме сфингомиелинов и фосфолипидов являются ранними прогностическими факторами ПЭ [45, 67], а изменения в профиле ацилкарнитинов и аминокислот с разветвленной цепью характерны для ранних стадий ГСД [44, 55]. Это указывает на то, что изменения метаболизма могут быть одним из самых ранних маркеров нарушения плацентарно-материнского гомеостаза.

Важным выводом настоящего обзора является подтверждение эффективности применения мультимаркерных панелей над оценкой отдельных биомаркеров [66, 67, 69]. Данные, приведенные в разделе «практические аспекты и перспективы», убедительно демонстрируют, что комбинации, включающие ангиогенные (sFlt-1, PlGF) и метаболомные (специфические сфингомиелины, лизофосфолипиды или аминокислоты) маркеры, имеют более высокую диагностическую и прогностическую точность (AUC до 0,983) [69]. Это позволяет рассматривать интегративную оценку не только как расширение диагностических возможностей, а как принципиально новый подход, основанный на понимании многокомпонентности патогенеза.

Полученные результаты соответствуют современной научной концепции, согласно которой осложнения беременности возникают из-за серьезных нарушений в работе системы «мать–плацента–плод». Ранее было установлено, что ключевую роль в этом процессе играет дисбаланс факторов роста сосудов, в частности, соотношение sFlt-1/PlGF, которое детально было изучено и уже внедрено в некоторые клинические протоколы [17, 28, 30]. Проведенный анализ позволяет предложить концепцию «метаболического и ангиогенного континуума». Согласно данной модели, первичные метаболические изменения, обусловленные генетической предрасположенностью, гестационным статусом или факторами среды, формируют в плаценте и материнском организме среду, предрасполагающую к развитию гипоксии, окислительного стресса и воспаления [58, 59]. Такая среда служит триггером для активации транскрипционных факторов, таких как HIF-1 α и HIF-2 α , которые в свою очередь индуцируют гиперэкспрессию основных антиангиогенных факторов, таких как sFlt-1 и растворимый эндоглин (sEng) [22, 23, 32]. Таким образом, формируется порочный круг, в котором метаболические нарушения прямо ведут к нарушению функции сосудов, которая усугубляет исходный метаболический дисбаланс. Конкретным молекулярным примером такого взаимодействия является продемонстрированный в обзоре механизм, связывающий активные формы кислорода, сигнальный путь Wnt/ β -катенина и регуляцию экспрессии PlGF [25].

Одним из наиболее важных выводов является выявление отчетливой гетерогенности метаболомных сдвигов при различных осложнениях. При ПЭ цен-

тральное место занимают нарушения метаболизма фосфолипидов и аргинина, при этом последнее напрямую ассоциировано с дефицитом оксида азота и эндотелиальной дисфункцией [45, 47, 60]. В случае ЗРП метаболомный профиль смещается в сторону изменений аминокислотного и энергетического обмена, что является прямым отражением фетоплацентарной недостаточности [50–52]. ГСД, в свою очередь, имеет внутреннюю неоднородность и делится на подтипы с преобладанием либо инсулинорезистентности, либо дефицита инсулина, каждый из которых имеет уникальную метаболомную сигнатуру [56]. Эта дифференциация демонстрирует, что интегративный метаболомный подход позволяет не только проводить диагностику в более ранней, доклинической фазе, но и проводить более точную фенотипическую стратификацию групп по уже выявленной патологии. Такая детализация открывает возможности персонализированного ведения женщин, у которых терапевтическая стратегия может быть адаптирована к конкретному молекулярному подтипу заболевания.

Несмотря на убедительность представленных в процессе синтеза данных и внутреннюю согласованность предлагаемой модели, важно критически оценивать существующие методологические ограничения. Большая часть данных, формирующих современное понимание метаболомного профиля, получена в рамках небольших когортных исследований. Для рассмотрения применения мультимаркерных панелей не только в исследовательской области, но и в клинической практике необходима их строгая валидация в независимых, крупных и многоцентровых РКИ с разнообразным этническим составом [73].

Широкому внедрению метаболомики в рутинную практику препятствуют технологические барьеры. Высокая стоимость и сложность оборудования для масс-спектрометрии и хроматографии, а также необходимость в нетривиальной биоинформатической обработке получаемых массивов данных делают эти методики малодоступными для рядовых клинических лабораторий [38, 39]. Основной задачей является переход от высокопроизводительных исследовательских платформ к разработке стандартизированных и экономически эффективных диагностических тестов. Отдельной проблемой остается контроль преаналитических факторов: условий забора, транспортировки, хранения и подготовки биологических образцов, которые влияют на воспроизводимость метаболомных профилей и требуют тщательной стандартизации.

Полученные данные открывают практические перспективы, и наиболее очевидной из них является потенциальная модернизация системы пренатального скрининга. Интеграция комбинированных метаболом-ангиогенных панелей в конце I – начале II триме-

стра позволяют изменить подход к диагностике ПЭ, ЗРП и ГСД. Вместо констатации уже развившегося синдрома специалисты получают инструмент для предиктивной, доклинической диагностики [66, 69, 70]. Это позволит не просто наблюдать женщин из групп риска, а осуществлять их раннюю, основанную на молекулярных данных стратификацию и, что самое важное, заблаговременно инициировать профилактические мероприятия.

Идентификация специфических метаболомных путей создает фундамент для разработки принципиально новых таргетных терапевтических стратегий [71]. Место симптоматического лечения (например, контроля артериального давления при ПЭ) появляется возможность воздействовать на основные звенья патогенеза. Яркой иллюстрацией этого подхода является выявленная роль полиаминового обмена и гена *SAT1* при ЗРП как потенциальной терапевтической мишени [71]. Коррекция лежащих в основе осложнений беременности метаболомных нарушений с помощью модуляторов липидного обмена, доноров аргинина или иных средств может стать новым перспективным направлением, которое позволит устранить именно исходную причину заболевания, а не симптомы.

Заключение / Conclusion

Центральным патогенетическим звеном рассматриваемых осложнений беременности является нарушение баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов, который характеризуется повышением уровня sFlt-1 и сопутствующим снижением концентрации PlGF. Эти изменения в совокупности инициируют развитие нарушений функции эндотелия и системного воспалительного ответа. Метаболитный анализ, в свою очередь, позволяет выявлять специфические нарушения в липидном и аминокислотном обмене, которые не только объективно отражают патофизиологические процессы, но и имеют высокий диагностический и прогностический потенциал. Отдельное внимание следует уделить роли оксидативного стресса, иммуно-метаболических нарушений и нарушений процессов плацентации, формирующими порочный круг патогенеза, поддерживающий и усугубляющий течение патологии беременности. Полученные данные убедительно демонстрируют перспективность и клиническую значимость разработки мультимаркерных панелей, комбинирующих оценку ключевых ангиогенных маркеров и метаболитов. Внедрение данных технологий в рутинную клиническую практику открывает новые возможности ранней, доклинической диагностики и разработки таргетных терапевтических стратегий, направленных на разрыв ключевых патологических механизмов и значительное улучшение течения осложненной беременности.

| ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ | ARTICLE INFORMATION |
|---|--|
| <p>Поступила: 04.12.2025. В доработанном виде: 07.02.2026. Принята к печати: 20.02.2026. Опубликована онлайн: 20.03.2026.</p> | <p>Received: 04.12.2025. Revision received: 07.02.2026. Accepted: 20.02.2026. Published online: 20.03.2026.</p> |
| Вклад авторов | Author's contribution |
| <p>Гаврилова В.С. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Фоменко С.Ю. – сбор и анализ литературных источников, написание и научная редакция текста; Калашникова С.А. – сбор и анализ литературных источников, написание текста; Шебаршева С.С. – обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование текста; Куделина Е.А. – поиск и анализ литературы, написание текста; Бородина Г.В., Ли С.Н., Щербакоева Е.А., Аниховская З.А., Федорова А.А. – сбор и анализ данных, редактирование текста; Гейдарова М.М., Охвват Н.А. – сбор и анализ данных, написание текста.</p> | <p>Gavrilova V.S. – study concept and design, text editing; Fomenko S.Yu. – collection and analysis of literary sources, text writing and scientific editing; Kalashnikova S.A. – collection and analysis of literary sources, text writing; Shebarsheva S.S. – literature review, collection and analysis of literary sources, text writing and scientific editing; Kudolina E.A. – searching and analysis of literature, text writing; Borodina G.V., Li S.N., Shcherbakova E.A., Anikhovskaya Z.A., Fedorova A.A. – data collection and analysis, text editing; Geydarova M.M., Okhvat N.A. – data collection and analysis, text writing.</p> |
| <p>Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).</p> | <p>All authors confirm that personal authorship meets the international ICMJE criteria (all authors significantly contributed to conceptualization, study and article preparation, read and approved the final manuscript version before publication).</p> |
| <p>Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.</p> | <p>All authors have read and approved the final version of the manuscript.</p> |
| Конфликт интересов | Conflict of interests |
| <p>Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.</p> | <p>The authors declare that they have no competing interests.</p> |
| Финансирование | Funding |
| <p>Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.</p> | <p>The authors declare no conflict of interests.</p> |
| Комментарий издателя | Publisher's note |
| <p>Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.</p> | <p>The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.</p> |
| Права и полномочия | Rights and permissions |
| <p>ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.</p> | <p>IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.</p> |

Литература:

- Huang J., Man Y., Shi Z. et al. Global, regional, and national burden of maternal disorders, 1990–2021: a systematic analysis from the global burden of disease study 2021. *BMC Public Health*. 2025;25(1):2576. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-23814-w>.
- Нурғалиева А.Н., Нурғалиева Г.Т., Кадыргазина М.К. и др. Ранняя и поздняя преэклампсия: материнские, перинатальные исходы и патоморфологические изменения плаценты. *Наука и здравоохранение*. 2021;(5):40–8. <https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.5.005>.
- Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Савенкова И.В. и др. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(4):27–37. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37>.
- Зиганшин А.М., Цитерова Э.З., Фролов А.Л. Преждевременные роды и недоношенность в развитии неврологических расстройств у детей. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025;10(3):141–53. <https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.3.15>.
- Хомякова Е.В., Зиганшина М.М., Баев О.Р. Факторы, регулирующие ангио/vasculогенез плаценты при осложненном течении беременности и родов. *Акушерство и гинекология*. 2023;(9):12–21. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.149>.
- Nunes P.R., Bruder R.M., Kaihara J.N. et al. Endothelial responses to angiogenic modulators highlight metabolic mechanisms underlying vascular dysfunction in preeclampsia. *Placenta*. 2025;171:178–87. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2025.09.018>.
- Correia Y., Scheel J., Gupta S., Wang K. Placental mitochondrial function as a driver of angiogenesis and placental dysfunction. *Biol Chem*. 2021;402(8):887–909. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0121>.
- Кан Н.Е., Хачатрян З.В., Амирасланов Э.Ю. и др. Метаболомный профиль беременных при задержке роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2019;(12):59–65. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.59-65>.
- Fatemeh Nobakht B.M.Gh. Application of metabolomics to preeclampsia diagnosis. *Syst Biol Reprod Med*. 2018;64(5):324–39. <https://doi.org/10.1080/19396368.2018.1482968>.
- Feng Y., Lian X., Guo K. et al. A comprehensive analysis of metabolomics and transcriptomics to reveal major metabolic pathways and potential biomarkers of human preeclampsia placenta. *Front Genet*. 2022;13:1010657. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1010657>.
- Wei J., Huang L., Wu M. et al. The relationship between human blood metabolites and preeclampsia-eclampsia: a Mendelian randomization study. *Medicine*. 2024;103(13):e37505. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037505>.
- Loegl J., Nussbaumer E., Cvitic S. et al. GDM alters paracrine regulation of feto-placental angiogenesis via the trophoblast. *Lab Invest*. 2017;97(4):409–18. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.149>.
- Loegl J., Nussbaumer E., Hiden U. et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF): a novel trophoblast-derived factor limiting feto-placental angiogenesis in late pregnancy. *Angiogenesis*. 2016;19(3):373–88. <https://doi.org/10.1007/s10456-016-9513-x>.
- Delforce S.J., Lumbers E.R., Morosin S.K. et al. The angiotensin II type 1 receptor mediates the effects of low oxygen on early placental

- angiogenesis. *Placenta*. 2019;75:54–61. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.12.001>.
15. Haase K., Gillrie M.R., Hajal C., Kamm R.D. Pericytes contribute to dysfunction in a human 3D model of placental microvasculature through VEGF-Ang-Tie2 signaling. *Adv Sci*. 2019;6(23):1900878. <https://doi.org/10.1002/adv.201900878>.
 16. Эрнстова С.Х. Методы доклинической диагностики преэклампсии. Сравнение биохимических и инструментальных методов исследования. *Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева*. 2018;5(3):128–31. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-3-128-131>.
 17. Nikuei P., Rajaei M., Roozbeh N. et al. Diagnostic accuracy of sFlt1/PIGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):80. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2744-2>.
 18. Weel I.C., Baergen R.N., Romão-Veiga M. et al. Association between placental lesions, cytokines and angiogenic factors in pregnant women with preeclampsia. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157584>.
 19. Teichert M., Milde L., Holm A. et al. Pericyte-expressed Tie2 controls angiogenesis and vessel maturation. *Nat Commun*. 2017;8:16106. <https://doi.org/10.1038/ncomms16106>.
 20. Hannan N.J., Brownfoot F.C., Cannon P. et al. Resveratrol inhibits release of soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) and soluble endoglin and improves vascular dysfunction – implications as a preeclampsia treatment. *Sci Rep*. 2017;7(1):1819. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01993-w>.
 21. Brooks S.A., Martin E., Smeester L. et al. miRNAs as common regulators of the transforming growth factor (TGF)- β pathway in the preeclamptic placenta and cadmium-treated trophoblasts: links between the environment, the epigenome and preeclampsia. *Food Chem Toxicol*. 2016;98(Pt A):50–7. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.06.023>.
 22. Sasagawa T., Nagamatsu T., Morita K. et al. HIF-2 α , but not HIF-1 α , mediates hypoxia-induced up-regulation of Flt-1 gene expression in placental trophoblasts. *Sci Rep*. 2018;8(1):17375. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35745-1>.
 23. Sasagawa T., Shibuya M. Human trophoblast stem cell-differentiated syncytiotrophoblasts as a model for hypoxia-enhanced secretion of the anti-angiogenic factor sFLT1. *Exp Cell Res*. 2025;452(2):114773. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2025.114773>.
 24. Xu X., Ye X., Zhu M. et al. FlMt reduces oxidative stress-induced trophoblast cell dysfunction via the HIF-1 α /VEGF signaling pathway. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):131. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05448-1>.
 25. Zou Y., Tu J., Wang Z. et al. Methionine induced placental angiogenesis through activating WNT3A/CTNBB1-PIGF-VEGFR1 pathway. *Cell Commun Signal*. 2025;23:481. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02488-2>.
 26. Eddy A.C., Bidwell G.L., George E.M. Pro-angiogenic therapeutics for preeclampsia. *Biol Sex Differ*. 2018;9(1):36. <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0195-5>.
 27. Santoyo J.M., Noguera J.A., Avilés F. et al. Factors involved in endothelial dysfunction related to angiogenic disbalance and oxidative stress, in women at high risk of term pre-eclampsia. *Antioxidants*. 2022;11(7):1409. <https://doi.org/10.3390/antiox11071409>.
 28. Tataru-Copos A.-F., Popescu M.I., Murvai R. et al. Efficiency of sFlt-1/PIGF ratio in preeclampsia diagnosis. *Medicina*. 2022;58(9):1196. <https://doi.org/10.3390/medicina58091196>.
 29. Курцер М.А., Шаманова М.Б., Синицина О.В. и др. Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PIGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2018;(11):114–20. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.11.114-120>.
 30. Ohkuchi A., Saito S., Yamamoto T. et al. Short-term prediction of preeclampsia using the sFlt-1/PIGF ratio: a subanalysis of pregnant Japanese women from the PROGNOSIS Asia study. *Hypertens Res*. 2021;44(7):813–21. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00629-x>.
 31. Edvinsson C., Hansson E., Nielsen N. et al. Intensive care patients with preeclampsia – clinical risk factors and biomarkers for oxidative stress and angiogenic imbalance as discriminators for severe disease. *Pregnancy Hypertens*. 2022;30:88–94. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.08.005>.
 32. Dymara-Konopka W., Laskowska M., Grywalska E. et al. Similar pro- and antiangiogenic profiles close to delivery in different clinical presentations of two pregnancy syndromes: preeclampsia and fetal growth restriction. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):972. <https://doi.org/10.3390/ijms24020972>.
 33. Резник В.А., Иванов Д.О., Рухляда Н.Н. и др. Значение ангиогенных веществ эндоглина и sFlt-1, а также эндогенного дигиталис-подобного фактора маринобуфагенина в патогенезе преэклампсии. *Педиатр*. 2020;11(1):5–12. <https://doi.org/10.17816/PED1115-12>.
 34. Kluijvers A.C.M., Biesbroek A., Visser W. et al. Angiogenic imbalance in preeclampsia and fetal growth restriction: enhanced soluble fms-like tyrosine kinase-1 binding or diminished production of placental growth factor? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(4):466–73. <https://doi.org/10.1002/uog.26088>.
 35. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Зафириди Н.В. и др. Ранняя задержка роста плода: новый подход к выбору тактики ведения. *Акушерство и гинекология*. 2021;(9):42–9. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.42-49>.
 36. Bujorescu D.L., Rațiu A.C., Motoc A.G.M. et al. Placental pathology in early-onset fetal growth restriction: insights into fetal growth restriction mechanisms. *Rom J Morphol Embryol*. 2023;64(2):215–24. <https://doi.org/10.47162/RJME.64.2.12>.
 37. Bai X., Li W., Ding W. et al. New first trimester circulating angiogenic biomarkers in predicting early-onset and late-onset fetal growth restriction: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25:562. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-07558-4>.
 38. Scott H.D., Buchan M., Chadwick C. et al. Metabolic dysfunction in pregnancy: fingerprinting the maternal metabolome using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(1):e00201. <https://doi.org/10.1002/edm.2.201>.
 39. McBride N., Yousefi P., White S.L. et al. Do nuclear magnetic resonance (NMR)-based metabolomics improve the prediction of pregnancy-related disorders? Findings from a UK birth cohort with independent validation. *BMC Med*. 2020;18(1):366. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01819-z>.
 40. Traila A., Craina M., Socaciu C. et al. Lipidomic signature of pregnant and postpartum females by longitudinal and transversal evaluation: putative biomarkers determined by UHPLC-QTOF-ESI+-MS. *Metabolites*. 2025;15(1):27. <https://doi.org/10.3390/metabo15010027>.
 41. Jääskeläinen T., Kärkkäinen O., Jokkala J. et al. A non-targeted LC-MS metabolic profiling of pregnancy: longitudinal evidence from healthy and pre-eclamptic pregnancies. *Metabolomics*. 2021;17(2):20. <https://doi.org/10.1007/s11306-020-01752-5>.
 42. Chen L., Mir S.A., Bendt A.K. et al. Plasma lipidomic profiling reveals metabolic adaptations to pregnancy and signatures of cardiometabolic risk: a preconception and longitudinal cohort study. *BMC Med*. 2023;21(1):53. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02740-x>.
 43. Cao Y., Meng L., Wang Y. et al. Large-scale prospective serum metabolomic profiling reveals candidate predictive biomarkers for suspected preeclampsia patients. *Sci Rep*. 2025;15(1):4807. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-87905-9>.
 44. Jung Y., Lee S.M., Lee J. et al. Metabolomic profiling reveals early biomarkers of gestational diabetes mellitus and associated hepatic steatosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;24(1):125. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02645-4>.
 45. Wang X., Liu J., Hui X. et al. Metabolomics applied to cord serum in preeclampsia newborns: implications for neonatal outcomes. *Front Pediatr*. 2022;10:869381. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.869381>.
 46. Yao M., Yang Z., Rong X. et al. The exploration of fetal growth restriction based on metabolomics: a systematic review. *Metabolites*. 2022;12(9):860. <https://doi.org/10.3390/metabo12090860>.
 47. Youssef L., Crovetto F., Simoes R.V. et al. The interplay between pathophysiological pathways in early-onset severe preeclampsia unveiled by metabolomics. *Life*. 2022;12(1):86. <https://doi.org/10.3390/life12010086>.
 48. Ганчар Е.П., Гутикова Л.В., Наумов А.В. и др. Способ прогнозирования антенатальной гибели плода. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2025;23(1):41–8. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-1-41-48>.
 49. Yao M., Xiao Y., Yang Z. et al. Identification of biomarkers for preeclampsia based on metabolomics. *Clin Epidemiol*. 2022;14:337–60. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S353019>.
 50. Chen F., Li Z., Xu Y. et al. Non-targeted metabolomic study of fetal growth restriction. *Metabolites*. 2023;13(6):761. <https://doi.org/10.3390/metabo13060761>.
 51. Conde-Agudelo A., Villar J., Rizzo M. et al. Metabolomic signatures

- associated with fetal growth restriction and small for gestational age: a systematic review. *Nat Commun.* 2024;15(1):9752. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53597-4>.
52. Troisi J., Symes S.J.K., Lombardi M. et al. Placental metabolomics of fetal growth restriction. *Metabolites.* 2023;13(2):235. <https://doi.org/10.3390/metabo13020235>.
 53. Razo-Azamar M., Nambo-Venegas R., Meraz-Cruz N. et al. An early prediction model for gestational diabetes mellitus based on metabolomic biomarkers. *Diabetol Metab Syndr.* 2023;15(1):116. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01098-7>.
 54. Кан Н.Е., Ломова Н.А., Амирасланов Э.Ю. и др. Особенности метаболомного профиля при преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2019;(11):82–8. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.82-88>.
 55. Liu Y., Kuang A., Talbot O. et al. Metabolomic and genetic associations with insulin resistance in pregnancy. *Diabetologia.* 2020;63(9):1783–95. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05198-1>.
 56. Lee K., Kuang A., Bain J.R. et al. Metabolomic and genetic architecture of gestational diabetes subtypes. *Diabetologia.* 2024;67(5):895–907. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06110-x>.
 57. Yang Y., Pan Z., Guo F. et al. Placental metabolic profiling in gestational diabetes mellitus: An important role of fatty acids. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(12):e24096. <https://doi.org/10.1002/jcla.24096>.
 58. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А. и др. Дисбаланс окислительно-восстановительных процессов в околоплодных водах при преэклампсии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018;63(8):483–9. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-8-483-489>.
 59. Afrose D., Chen H., Ranashinghe A. et al. The diagnostic potential of oxidative stress biomarkers for preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ.* 2022;13(1):26. <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00436-0>.
 60. Tashie W., Fondjo L.A., Owiredu W.K. et al. Altered bioavailability of nitric oxide and L-arginine is a key determinant of endothelial dysfunction in preeclampsia. *Biomed Res Int.* 2020;2020:3251956. <https://doi.org/10.1155/2020/3251956>.
 61. Contreras-Duarte S., Cantin C., Farias M. et al. High total cholesterol and triglycerides levels increase arginases metabolism, impairing nitric oxide signaling and worsening fetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus pregnancies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(12):166216. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2021.166216>.
 62. Aouache R., Biquard L., Vaiman D. et al. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1496. <https://doi.org/10.3390/ijms19051496>.
 63. Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Старцева Н.М. и др. Гестационный сахарный диабет и анемия: контраверсии патогенеза. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2020;8(3):86–93. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13914>.
 64. Mirabelli M., Greco M., Iuliano S. et al. Predicting accelerated fetal growth in pregnancy: beyond maternal hyperglycemia – the role of prothymosin- α , inflammatory cytokines, and angiogenic factors. *J Clin Transl Endocrinol.* 2025;41:100404. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2025.100404>.
 65. Ye X., Ma C., Guo W. et al. Metabolomic analysis reveals potential role of immunometabolism dysregulation in recurrent pregnancy loss. *Front Endocrinol.* 2024;15:1476774. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1476774>.
 66. Lee S.M., Kang Y., Lee E.M. et al. Metabolomic biomarkers in midtrimester maternal plasma can accurately predict the development of preeclampsia. *Sci Rep.* 2020;10(1):16142. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72852-4>.
 67. Lee S.M., Lee E.M., Park J.K. et al. Metabolic biomarkers in midtrimester maternal plasma can accurately predict adverse pregnancy outcome in patients with SLE. *Sci Rep.* 2019;9(1):15169. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51285-8>.
 68. Lara-Barea A., Sánchez-Lechuga B., Campos-Caro A. et al. Angiogenic imbalance and inflammatory biomarkers in the prediction of hypertension as well as obstetric and perinatal complications in women with gestational diabetes mellitus. *J Clin Med.* 2022;11(6):1514. <https://doi.org/10.3390/jcm11061514>.
 69. Liu M., Niu Y., Ma K. et al. Identification of novel first-trimester serum biomarkers for early prediction of preeclampsia. *J Transl Med.* 2023;21(1):634. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04472-1>.
 70. Tian Y., Liu M., Sun J.Y. et al. Diagnosis of preeclampsia using metabolomic biomarkers. *Hypertens Pregnancy.* 2024;43(1):2379386. <https://doi.org/10.1080/10641955.2024.2379386>.
 71. Di Giorgio E., Xodo S., Orsaria M. et al. The central role of creatine and polyamines in fetal growth restriction. *FASEB J.* 2024;38(23):e70222. <https://doi.org/10.1096/fj.202401946R>.
 72. Hu J.L., Zhang Y.J., Zhang J.M. et al. Pregnancy outcomes of women with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(1):73–8. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.11.011>.
 73. Гайдай А.Н., Тусупкалиев А.Б., Жумагулова С.С., Касаева Н.Е. Прогнозирование тяжести преэклампсии на основании плацентарного фактора роста в моче в первом триместре беременности: проспективное когортное исследование. *Наука и здравоохранение.* 2021;(6):54–62. <https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.6.006>.

References:

1. Huang J., Man Y., Shi Z. et al. Global, regional, and national burden of maternal disorders, 1990–2021: a systematic analysis from the global burden of disease study 2021. *BMC Public Health.* 2025;25(1):2576. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-23814-w>.
2. Nurgaliev A.N., Nurgaliev G.T., Kadyrgazina M.K. et al. Early and late preeclampsia: maternal, perinatal outcomes and pathomorphological changes of the placenta. [Rannyya i pozdnyaya preeklampsiya: materinskiye, perinatal'nyye iskhody i patomorfologicheskiye izmeneniya platsenty]. *Nauka i zdoravookhraneniye.* 2021;(5):40–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.5.005>.
3. Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A., Savenkova I.V. et al. Preterm delivery is an unsettled world problem. [Prezhdevremennyye rody – nereshennaya problema XXI veka]. *Kubanskij nauchnyj medicinskiy vestnik.* 2020;27(4):27–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37>.
4. Ziganshin A.M., Tsiterova E.Z., Frolov A.L. Premature birth and prematurity in the development of neurological disorders in children. [Prezhdevremennyye rody i nedonoshennost' v razvitiy nevrologicheskikh rasstroystv u detey]. *Acta Biomedica Scientifica.* 2025;10(3):141–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.3.15>.
5. Khomyakova E.V., Ziganshina M.M., Baev O.R. Factors regulating placental angio/vasculogenesis in complicated pregnancy and childbirth. [Faktory, reguliruyushchiye angio/vaskulogenez platsenty pri oslozhnennom techenii beremennosti i rodov]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2023;(9):12–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2023.149>.
6. Nunes P.R., Bruder R.M., Kaihara J.N. et al. Endothelial responses to angiogenic modulators highlight metabolic mechanisms underlying vascular dysfunction in preeclampsia. *Placenta.* 2025;171:178–87. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2025.09.018>.
7. Correia Y., Scheel J., Gupta S., Wang K. Placental mitochondrial function as a driver of angiogenesis and placental dysfunction. *Biol Chem.* 2021;402(8):887–909. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0121>.
8. Kan N.E., Khachatryan Z.V., Amiraslanov E.Y. et al. Metabolomic profile in pregnant women with fetal growth restriction. [Metabolomnyy profil' beremennykh pri zaderzhke rosta ploda]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;(12):59–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.59-65>.
9. Fatemeh Nobakht B.M.Gh. Application of metabolomics to preeclampsia diagnosis. *Syst Biol Reprod Med.* 2018;64(5):324–39. <https://doi.org/10.1080/19396368.2018.1482968>.
10. Feng Y., Lian X., Guo K. et al. A comprehensive analysis of metabolomics and transcriptomics to reveal major metabolic pathways and potential biomarkers of human preeclampsia placenta. *Front Genet.* 2022;13:1010657. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1010657>.
11. Wei J., Huang L., Wu M. et al. The relationship between human blood metabolites and preeclampsia-eclampsia: a Mendelian randomization study. *Medicine.* 2024;103(13):e37505. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037505>.
12. Loegl J., Nussbaumer E., Cvitic S. et al. GDM alters paracrine regulation of fetoplacental angiogenesis via the trophoblast. *Lab Invest.* 2017;97(4):409–18. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.149>.

13. Loegl J., Nussbaumer E., Hiden U. et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF): a novel trophoblast-derived factor limiting fetoplacental angiogenesis in late pregnancy. *Angiogenesis*. 2016;19(3):373–88. <https://doi.org/10.1007/s10456-016-9513-x>.
14. Delforce S.J., Lumbers E.R., Morosin S.K. et al. The angiotensin II type 1 receptor mediates the effects of low oxygen on early placental angiogenesis. *Placenta*. 2019;75:54–61. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.12.001>.
15. Haase K., Gillrie M.R., Hajal C., Kamm R.D. Pericytes contribute to dysfunction in a human 3D model of placental microvasculature through VEGF-Ang-Tie2 signaling. *Adv Sci*. 2019;6(23):1900878. <https://doi.org/10.1002/advs.201900878>.
16. Eristova S.Kh. Methods of preclinical diagnosis of preeclampsia. Comparison of biochemical and instrumental methods of examination. [Metody doklinicheskoy diagnostiki preeklampsii. Sravneniye biokhimicheskikh i instrumental'nykh metodov issledovaniya]. *Arhiv akusherstva i ginekologii imeni V.F. Snegireva*. 2018;5(3):128–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-3-128-131>.
17. Nikuei P., Rajaei M., Roozbeh N. et al. Diagnostic accuracy of sFlt1/PlGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):80. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2744-2>.
18. Weel I.C., Baergen R.N., Romão-Veiga M. et al. Association between placental lesions, cytokines and angiogenic factors in pregnant women with preeclampsia. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157584>.
19. Teichert M., Milde L., Holm A. et al. Pericyte-expressed Tie2 controls angiogenesis and vessel maturation. *Nat Commun*. 2017;8:16106. <https://doi.org/10.1038/ncomms16106>.
20. Hannan N.J., Brownfoot F.C., Cannon P. et al. Resveratrol inhibits release of soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) and soluble endoglin and improves vascular dysfunction – implications as a preeclampsia treatment. *Sci Rep*. 2017;7(1):1819. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01993-w>.
21. Brooks S.A., Martin E., Smeester L. et al. miRNAs as common regulators of the transforming growth factor (TGF)- β pathway in the preeclamptic placenta and cadmium-treated trophoblasts: links between the environment, the epigenome and preeclampsia. *Food Chem Toxicol*. 2016;98(Pt A):50–7. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.06.023>.
22. Sasagawa T., Nagamatsu T., Morita K. et al. HIF-2 α , but not HIF-1 α , mediates hypoxia-induced up-regulation of Flt-1 gene expression in placental trophoblasts. *Sci Rep*. 2018;8(1):17375. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35745-1>.
23. Sasagawa T., Shibuya M. Human trophoblast stem cell-differentiated syncytiotrophoblasts as a model for hypoxia-enhanced secretion of the anti-angiogenic factor sFLT1. *Exp Cell Res*. 2025;452(2):114773. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2025.114773>.
24. Xu X., Ye X., Zhu M. et al. Flt1 reduces oxidative stress-induced trophoblast cell dysfunction via the HIF-1 α /VEGF signaling pathway. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):131. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05448-1>.
25. Zou Y., Tu J., Wang Z. et al. Methionine induced placental angiogenesis through activating WNT3A/CTNBN1-PIGF-VEGFR1 pathway. *Cell Commun Signal*. 2025;23:481. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02488-2>.
26. Eddy A.C., Bidwell G.L., George E.M. Pro-angiogenic therapeutics for preeclampsia. *Biol Sex Differ*. 2018;9(1):36. <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0195-5>.
27. Santoyo J.M., Noguera J.A., Avilés F. et al. Factors involved in endothelial dysfunction related to angiogenic imbalance and oxidative stress, in women at high risk of term pre-eclampsia. *Antioxidants*. 2022;11(7):1409. <https://doi.org/10.3390/antiox11071409>.
28. Tataru-Copos A.-F., Popescu M.I., Murvai R. et al. Efficiency of sFlt-1/PlGF ratio in preeclampsia diagnosis. *Medicina*. 2022;58(9):1196. <https://doi.org/10.3390/medicina58091196>.
29. Kurtzer M.A., Shamanova M.B., Sinitina O.V. et al. Clinical rationale for determining the ratio sFlt-1/PlGF for the early detection and evaluation of the severity of preeclampsia. [Klinicheskoe obosnovanie opredeleniya sootnosheniya sFlt-1/PlGF s cel'yu rannego vyavleniya i ochenki stepeni tyazhesti preeklampsii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;(11):114–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.11.114-120>.
30. Ohkuchi A., Saito S., Yamamoto T. et al. Short-term prediction of preeclampsia using the sFlt-1/PlGF ratio: a subanalysis of pregnant Japanese women from the PROGNOSIS Asia study. *Hypertens Res*. 2021;44(7):813–21. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00629-x>.
31. Edvinsson C., Hansson E., Nielsen N. et al. Intensive care patients with preeclampsia – clinical risk factors and biomarkers for oxidative stress and angiogenic imbalance as discriminators for severe disease. *Pregnancy Hypertens*. 2022;30:88–94. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.08.005>.
32. Dymara-Konopka W., Laskowska M., Grywalska E. et al. Similar pro- and antiangiogenic profiles close to delivery in different clinical presentations of two pregnancy syndromes: preeclampsia and fetal growth restriction. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):972. <https://doi.org/10.3390/ijms24020972>.
33. Reznik V.A., Ivanov D.O., Rukhlada N.N. et al. The importance of antiangiogenic substances endoglin and sFlt-1, as well as endogenous digitalis-like factor marinobufagenin in the pathogenesis of preeclampsia. [Znachenie antiangiogennykh veshchestv endoglina i sFlt-1, a takzhe endogenous digitalis-podobnogo faktora marinobufagenina v patogeneze preeklampsii]. *Pediatria*. 2020;11(1):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/PED1115-12>.
34. Kluiwers A.C.M., Biesbroek A., Visser W. et al. Angiogenic imbalance in preeclampsia and fetal growth restriction: enhanced soluble fms-like tyrosine kinase-1 binding or diminished production of placental growth factor? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(4):466–73. <https://doi.org/10.1002/uog.26088>.
35. Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Zafiridi N.V. et al. Early fetal growth restriction: a new approach to guide the choice of management strategy. [Rannyya zaderzhka rosta ploda: novyj podhod k vyboru taktiki vedeniya]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;(9):42–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.42-49>.
36. Bujorescu D.L., Rațiu A.C., Motoc A.G.M. et al. Placental pathology in early-onset fetal growth restriction: insights into fetal growth restriction mechanisms. *Rom J Morphol Embryol*. 2023;64(2):215–24. <https://doi.org/10.47162/RJME.64.2.12>.
37. Bai X., Li W., Ding W. et al. New first trimester circulating angiogenic biomarkers in predicting early-onset and late-onset fetal growth restriction: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25:562. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-07558-4>.
38. Scott H.D., Buchan M., Chadwick C. et al. Metabolic dysfunction in pregnancy: fingerprinting the maternal metabolome using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(1):e00201. <https://doi.org/10.1002/edm.2.201>.
39. McBride N., Yousefi P., White S.L. et al. Do nuclear magnetic resonance (NMR)-based metabolomics improve the prediction of pregnancy-related disorders? Findings from a UK birth cohort with independent validation. *BMC Med*. 2020;18(1):366. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01819-z>.
40. Traila A., Craina M., Socaciu C. et al. Lipidomic signature of pregnant and postpartum females by longitudinal and transversal evaluation: putative biomarkers determined by UHPLC-QTOF-ESI+MS. *Metabolites*. 2025;15(1):27. <https://doi.org/10.3390/metabo15010027>.
41. Jääskeläinen T., Kärkkäinen O., Jokkala J. et al. A non-targeted LC–MS metabolic profiling of pregnancy: longitudinal evidence from healthy and pre-eclamptic pregnancies. *Metabolomics*. 2021;17(2):20. <https://doi.org/10.1007/s11306-020-01752-5>.
42. Chen L., Mir S.A., Bendt A.K. et al. Plasma lipidomic profiling reveals metabolic adaptations to pregnancy and signatures of cardiometabolic risk: a preconception and longitudinal cohort study. *BMC Med*. 2023;21(1):53. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02740-x>.
43. Cao Y., Meng L., Wang Y. et al. Large-scale prospective serum metabolomic profiling reveals candidate predictive biomarkers for suspected preeclampsia patients. *Sci Rep*. 2025;15(1):4807. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-87905-9>.
44. Jung Y., Lee S.M., Lee J. et al. Metabolomic profiling reveals early biomarkers of gestational diabetes mellitus and associated hepatic steatosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;24(1):125. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02645-4>.
45. Wang X., Liu J., Hui X. et al. Metabolomics applied to cord serum in preeclampsia newborns: implications for neonatal outcomes. *Front Pediatr*. 2022;10:869381. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.869381>.
46. Yao M., Yang Z., Rong X. et al. The exploration of fetal growth restriction based on metabolomics: a systematic review. *Metabolites*. 2022;12(9):860. <https://doi.org/10.3390/metabo12090860>.
47. Youssef L., Crovetto F., Simoes R.V. et al. The interplay between

- pathophysiological pathways in early-onset severe preeclampsia unveiled by metabolomics. *Life*. 2022;12(1):86. <https://doi.org/10.3390/life12010086>.
48. Ganchar E.P., Gutikova L.V., Naumov A.V. et al. Method for predicting antenatal fetal death. [Sposob prognozirovaniya antenatal'noi gibeli ploda]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2025;23(1):41–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-1-41-48>.
 49. Yao M., Xiao Y., Yang Z. et al. Identification of biomarkers for preeclampsia based on metabolomics. *Clin Epidemiol*. 2022;14:337–60. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S353019>.
 50. Chen F., Li Z., Xu Y. et al. Non-targeted metabolomic study of fetal growth restriction. *Metabolites*. 2023;13(6):761. <https://doi.org/10.3390/metabo13060761>.
 51. Conde-Agudelo A., Villar J., Riso M. et al. Metabolomic signatures associated with fetal growth restriction and small for gestational age: a systematic review. *Nat Commun*. 2024;15(1):9752. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53597-4>.
 52. Troisi J., Symes S.J.K., Lombardi M. et al. Placental metabolomics of fetal growth restriction. *Metabolites*. 2023;13(2):235. <https://doi.org/10.3390/metabo13020235>.
 53. Razo-Azamar M., Nambo-Venegas R., Meraz-Cruz N. et al. An early prediction model for gestational diabetes mellitus based on metabolomic biomarkers. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):116. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01098-7>.
 54. Kan N.E., Lomova N.A., Amiraslanov E.Y. et al. Features of the metabolomic profile in preeclampsia. [Osobennosti metabolomnogo profilya pri preeklampsii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(11):82–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.82-88>.
 55. Liu Y., Kuang A., Talbot O. et al. Metabolomic and genetic associations with insulin resistance in pregnancy. *Diabetologia*. 2020;63(9):1783–95. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05198-1>.
 56. Lee K., Kuang A., Bain J.R. et al. Metabolomic and genetic architecture of gestational diabetes subtypes. *Diabetologia*. 2024;67(5):895–907. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06110-x>.
 57. Yang Y., Pan Z., Guo F. et al. Placental metabolic profiling in gestational diabetes mellitus: An important role of fatty acids. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(12):e24096. <https://doi.org/10.1002/jcla.24096>.
 58. Pogorelova T.N., Gun'ko V.O., Nikashina A.A. et al. Disbalance of redox processes in amniotic fluid at preeclampsia. [Disbalans oksilitel'no-vosstanovitel'nykh protsessov v okoloplodnykh vodakh pri preeklampsii]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018;63(8):483–489. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-8-483-489>.
 59. Afrose D., Chen H., Ranashinghe A. et al. The diagnostic potential of oxidative stress biomarkers for preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ*. 2022;13(1):26. <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00436-0>.
 60. Tashie W., Fondjo L.A., Owiredu W.K. et al. Altered bioavailability of nitric oxide and L-arginine is a key determinant of endothelial dysfunction in preeclampsia. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3251956. <https://doi.org/10.1155/2020/3251956>.
 61. Contreras-Duarte S., Cantin C., Farias M. et al. High total cholesterol and triglycerides levels increase arginases metabolism, impairing nitric oxide signaling and worsening fetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus pregnancies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(12):166216. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166216>.
 62. Aouache R., Biquard L., Vaiman D. et al. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1496. <https://doi.org/10.3390/ijms19051496>.
 63. Epishkina-Minina A.A., Khamoshina M.B., Startseva N.M. et al. Gestational diabetes mellitus and anemia: contraversions of pathogenesis. [Gestatsionnyi sakharnyi diabet i anemiya: kontroversii patogenez]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020;8(3):86–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13914>.
 64. Mirabelli M., Greco M., Iuliano S. et al. Predicting accelerated fetal growth in pregnancy: beyond maternal hyperglycemia – the role of prothymosin- α , inflammatory cytokines, and angiogenic factors. *J Clin Transl Endocrinol*. 2025;41:100404. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2025.100404>.
 65. Ye X., Ma C., Guo W. et al. Metabolomic analysis reveals potential role of immunometabolism dysregulation in recurrent pregnancy loss. *Front Endocrinol*. 2024;15:1476774. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1476774>.
 66. Lee S.M., Kang Y., Lee E.M. et al. Metabolomic biomarkers in midtrimester maternal plasma can accurately predict the development of preeclampsia. *Sci Rep*. 2020;10(1):16142. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72852-4>.
 67. Lee S.M., Lee E.M., Park J.K. et al. Metabolic biomarkers in midtrimester maternal plasma can accurately predict adverse pregnancy outcome in patients with SLE. *Sci Rep*. 2019;9(1):15169. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51285-8>.
 68. Lara-Barea A., Sánchez-Lechuga B., Campos-Caro A. et al. Angiogenic imbalance and inflammatory biomarkers in the prediction of hypertension as well as obstetric and perinatal complications in women with gestational diabetes mellitus. *J Clin Med*. 2022;11(6):1514. <https://doi.org/10.3390/jcm11061514>.
 69. Liu M., Niu Y., Ma K. et al. Identification of novel first-trimester serum biomarkers for early prediction of preeclampsia. *J Transl Med*. 2023;21(1):634. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04472-1>.
 70. Tian Y., Liu M., Sun J.Y. et al. Diagnosis of preeclampsia using metabolomic biomarkers. *Hypertens Pregnancy*. 2024;43(1):2379386. <https://doi.org/10.1080/10641955.2024.2379386>.
 71. Di Giorgio E., Xodo S., Orsaria M. et al. The central role of creatine and polyamines in fetal growth restriction. *FASEB J*. 2024;38(23):e70222. <https://doi.org/10.1096/fj.202401946R>.
 72. Hu J.L., Zhang Y.J., Zhang J.M. et al. Pregnancy outcomes of women with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(1):73–8. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.11.011>.
 73. Gaidai A.N., Tusupkaliev A.B., Zhmagulova S.S., Kasaeva N.E. Prediction of the severity of preeclampsia based on urinary placental growth factor concentrations in the first trimester of pregnancy: a prospective cohort study. [Prognozirovanie tyazhesti preeklampsii na osnovanii platsentarnogo faktora rosta v moche v pervom trimestre beremennosti: prospektivnoe kogortnoe issledovanie]. *Nauka i zdravoookhranenie*. 2021;(6):54–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.6.006>.

Сведения об авторах / About the authors:

Гаврилова Вероника Сергеевна / Veronika S. Gavrilova. E-mail: gavrvera20@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9220-3260>.

Фоменко София Юрьевна / Sofia Yu. Fomenko. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4520-6461>.

Калашникова София Андреевна / Sofia A. Kalashnikova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1922-6520>.

Шебаршева Софья Сергеевна / Sofya S. Shebarsheva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7668-595X>.

Куделина Елена Алексеевна / Elena A. Kudelina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7560-3647>.

Бородина Галия Вячеславовна / Galiya V. Borodina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7945-8402>.

Гейдарова Мадина Микаиловна / Madina M. Geydarova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6284-2610>.

Ли Светлана Николаевна / Svetlana N. Li. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2529-9535>.

Щербакова Екатерина Артуровна / Ekaterina A. Shcherbakova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2666-6760>.

Аниховская Злата Александровна / Zlata A. Anikhovskaya. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4104-5639>.

Федорова Анастасия Анатольевна / Anastasia A. Fedorova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2669-8531>.

Охват Надежда Андреевна / Nadezhda A. Okhvat. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0823-6069>.