

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-3-335-352
EDN PSWFMN

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Экспрессия иммуно-ассоциированных генов в изолированных классических моноцитах при преэклампсии

П.А. Вишнякова¹  , В.В. Киселева¹ , А.С. Полтавец¹ , В.Е. Карягина¹ ,
А.А. Багдасарян¹, Е.Н. Князев^{2,3} , К.Т. Муминова¹ ,
З.С. Ходжаева¹ , А.В. Ельчанинов^{1,4} , Г.Т. Сухих¹ 

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, г. Москва, Российская Федерация

² Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», г. Москва, Российская Федерация

³ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва, Российская Федерация
 vishnyakova-pa@rudn.ru

Аннотация: *Актуальность.* Преэклампсия — это тяжелое осложнение беременности, встречающееся в 8 % случаев и являющееся причиной высокой материнской и перинатальной смертности и заболеваемости. Этиология преэклампсии до сих пор остается предметом исследования, однако все больше данных свидетельствуют о вовлеченности клеток врожденного иммунитета, моноцитов, в патогенез данной опасной патологии. *Целью* нашей работы было изучить экспрессию ряда иммуно-ассоциированных генов в классических моноцитах крови при преэклампсии и физиологической беременности. *Материалы и методы.* Использовались методы градиентного центрифугирования, магнитного сортирования, цитометрический анализ, ПЦР в реальном времени. *Результаты и обсуждение.* Впервые описано повышение экспрессии псевдогена адгезионного рецептора, сопряженного с G-белком, *ADGRE4P*, в классических моноцитах при преэклампсии. Также был выявлен значимо низкий относительный уровень экспрессии гена интерлейкина 8 – *CXCL8* — при преэклампсии. *Выводы.* Роль отдельных моноцитарных субпопуляций в развитии преэклампсии еще уточняется. Очевидно, что моноциты могут изменять цитокиновый профиль плазмы крови пациенток с преэклампсией, усиливать реакции врожденного иммунитета,

© Вишнякова П.А., Киселева В.В., Полтавец А.С., Карягина В.Е., Багдасарян А.А., Князев Е.Н., Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Ельчанинов А.В., Сухих Г.Т., 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

в том числе воспаление. Хемокин ИЛ8 и кодирующий его ген, а также псевдоген адгезионного рецептора могут стать потенциальной терапевтической мишенью при лечении данной опасной гестационной патологии.

Ключевые слова: моноциты, преэклампсия, CD14, ПЦР в реальном времени, цитометрия

Информация о финансировании. Часть работы по выделению классических моноцитов выполнена при поддержке государственного задания «Разработка 3D-биорезорбируемого скаффолда для реконструкции молочной железы» № 125050605838-9. Часть работы по анализу экспрессии генов выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-14-00382, <https://rscf.ru/project/24-14-00382/>).

Вклад авторов: П.А. Вишнякова, В.В. Киселева, А.С. Полтавец, К.Т. Муминова, З.С. Ходжаева, — концепция и дизайн исследования; В.В. Киселева, А.С. Полтавец, К.Т. Муминова, З.С. Ходжаева, — сбор и обработка материалов; П.А. Вишнякова, В.В. Киселева, А.С. Полтавец, В.Е. Карягина, А.А. Багдасарян, Е.Н. Князев, А.В. Ельчанинов, Г.Т. Сухих — анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Этическое утверждение. Все эксперименты в соответствии с Хельсинкской декларацией, рекомендациями по надлежащей клинической практике и Комиссией по биомедицинской этике при НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России (протокол одобрения Этического комитета № 5 от 27 мая 2021 г.). Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. Все участники подписали информированное согласие в соответствии с требованиями Этического комитета и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Поступила 07.11.2024. Принята 09.12.2024.

Для цитирования: Вишнякова П.А., Киселева В.В., Полтавец А.С., Карягина В.Е., Багдасарян А.А., Князев Е.Н., Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Ельчанинов А.В., Сухих Г.Т. Экспрессия иммуно-ассоциированных генов в изолированных классических моноцитах при преэклампсии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 3. С. 335—352. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-3-335-352. EDN PSWFMN

Expression of immune-associated genes in isolated classical monocytes in preeclampsia

Polina Vishnyakova¹  , Viktoriia Kiseleva¹ , Anastasiya Poltavets¹ ,
V.E. Karyagina¹ , Aida Bagdasarian¹, Evgeny Knyazev^{2,3} , Kamilla Muminova¹ ,
Zulfiya Khodzhaeva¹ , Andrey Elchaninov^{1,4} , Gennady Sukhikh¹ 

¹ V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

² National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russian Federation

³ M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

 vishnyakova-pa@rudn.ru

Abstract: Relevance. Preeclampsia is a severe complication of pregnancy, occurring in 8 % of cases and causing high maternal and perinatal mortality and morbidity. The etiology of preeclampsia is still a subject of research; however, more and

more data indicate the involvement of innate immune cells, monocytes, in the pathogenesis of this dangerous pathology. The aim of our work was to study the expression of a number of immune-associated genes in classical blood monocytes in preeclampsia and physiological pregnancy. **Materials and Methods.** The work used the methods of gradient centrifugation, magnetic sorting, cytometric analysis, real-time PCR. **Results and Discussion.** For the first time, an increase in the expression of the pseudogene of the adhesion receptor coupled to the G protein, ADGRE4P, in classical monocytes in preeclampsia is described. A significantly low relative level of expression of the interleukin 8 gene — CXCL8 — in preeclampsia was also revealed. **Conclusion.** The role of individual monocytic subpopulations in the development of preeclampsia is still being clarified. It is obvious that monocytes can change the cytokine profile of blood plasma of patients with preeclampsia, enhance the reactions of innate immunity, including inflammation. The chemokine IL8 and the gene encoding it, as well as the pseudogene of the adhesion receptor, can become a potential therapeutic target in the treatment of this dangerous gestational pathology.

Keywords: monocytes, preeclampsia, CD14, real-time PCR, cytometry

Funding. Part of the work on isolating classical monocytes was supported by the state task «Development of a 3D bioresorbable scaffold for breast reconstruction» No. 125050605838-9. Part of the work on analyzing gene expression was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 24-14-00382, <https://rscf.ru/project/24-14-00382/>).

Author contributions. P.A. Vishnyakova, V.V. Kiseleva, A.S. Poltavets, K.T. Muminova, Z.S. Khodjaeva — study concept and design; V.V. Kiseleva, A.S. Poltavets, K.T. Muminova, Z.S. Khodjaeva — collection and processing of materials; P.A. Vishnyakova, V.V. Kiseleva, A.S. Poltavets, V.E. Karyagina, A.A. Bagdasaryan, E.N. Knyazev, A.V. Elchaninov, G.T. Sukhikh — analysis of the obtained data, writing the text. All authors have made significant contributions to the manuscript preparation, read, and approved final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethical approval. All experiments comply with the Declaration of Helsinki, guidelines for good clinical practice and the Biomedical Ethics Commission at the Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ethics Committee approval protocol No. 5 dated May 27, 2021).

Acknowledgments — not applicable.

Consent for publication. All participants signed informed consent in accordance with the requirements of the Ethics Committee and the Helsinki Declaration of the World Medical Association.

Received 07.11.2024. Accepted 09.12.2024.

For citation: Vishnyakova PA, Kiseleva VV, Poltavets AS, Karyagina VE, Bagdasaryan AA, Knyazev EN, Muminova KT, Khodzhaeva ZS, Elchaninov AV, Sukhikh GT. Expression of immune-associated genes in isolated classical monocytes in preeclampsia. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(3):335—352. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-3-335-352. EDN PSWFMN

Введение

Преэклампсия (ПЭ) — это серьезное осложнение беременности, характеризующееся повышенным кровяным давлением в сочетании с протеинурией или проявлениями полиорганной недостаточности после 20 недели беременно-

сти [1]. ПЭ может привести к прогрессирующим нарушениям со стороны органов матери (например, печени, почек) и угрозе для здоровья плода. Симптомы ПЭ могут включать головные боли, отеки, зрительные нарушения и боль в верхней части живота [2]. Лечение данной опасной гестационной

патологии обычно включает медикаментозный контроль артериального давления и экстренное родоразрешение при развитии тяжелых форм ПЭ. Несмотря на большой массив исследований, посвященных ПЭ, ее точные причины до сих пор не установлены [3], что связано в том числе со сложностью получения биоматериала для исследований.

Иммунологический аспект развития ПЭ представляет наибольший интерес для исследователей и в большей степени изучается со стороны матери [4]. И если роль NK-клеток, Treg и резидентных макрофагов в патогенезе ПЭ наиболее изученная область [5–7], то участие моноцитов в развитии ПЭ активно исследуется. Развитие нормальной беременности опосредовано тонким балансом прокоагулянтных, воспалительных реакций и ангиогенеза, о чем свидетельствуют результаты single-cell РНК секвенирования мононуклеарной фракции крови пациентов с ПЭ и физиологической беременностью и *in vitro* изучение взаимодействия моноцитов и тромбоцитов посредством тканевого фактора CD142 и маркера активации тромбоцитов CD61 [4, 8]. В ряде работ показано, что при ПЭ в крови повышается доля неклассических моноцитов (CD16+) [9, 10], участвующих в фагоцитозе клеточного дебриса в кровяном русле и являющихся основным источником провоспалительного цитокина TNF α . Однако в недавнем исследовании [11] анализ результатов single-cell РНК секвенирования плацент ПЭ с ранней и поздней манифестацией было выявлено, что доля неклассических моноцитов была снижена при поздней ПЭ. При этом также наблюдается снижение уровня классических моноцитов (CD14+) [12], составляющих в норме до 90 % всей моноцитарной популяции и служащих основным источником макрофагов в ткани, куда они попадают после экстравазации из сосудистого русла.

Прицельное изучение транскрипционного профиля моноцитов периферической крови матери встречается в единичных работах, чего нельзя сказать о цельной крови или мононуклеарной фракции. На основе результатов *microarray* клеток

периферической крови женщин с ранней и поздней ПЭ авторы [13] предположили, что определение уровней экспрессии генов длинной некодирующей белок РНК — H19, фибронектина 1 (FN1), тубулина бета-6 класса V (TUBB6) и формилпептидного рецептора 3 (FPR3) можно использовать для прогнозирования ранней ПЭ на 22–28 неделе беременности. А определение уровней экспрессии генов *MMP11*, *SLC6A2* и *IL18BP* позволяет предсказать раннюю ПЭ на 11–17 неделе беременности. При анализе на уровне единичных клеток мононуклеарной фракции крови были выделены следующие подмножества моноцитов: моноциты экспрессирующие белки версикан и фиколин 1 (VCAN+ моноциты или VCAN+FCN1+), классические моноциты (CD14+FCN1+), IFN- неклассические моноциты (CD16+FCN1+IFNTM3-) и IFN+ неклассические моноциты (CD16+IFITM3+FCN1+) [4]. В данной работе было отмечено, что в крови пациенток с ПЭ увеличивается количество классических моноцитов и уменьшается количество IFN-неклассических моноцитов, что диаметрально противоположно ранее полученным результатам [12]. Это говорит о том, что результаты секвенирования на уровне единичных клеток дают огромный массив информации, нуждающейся в дополнительном подтверждении на уровне экспериментов *in vitro*.

Ранее нами был проведен анализ изолированных моноцитарных популяций, который выявил, что в классических моноцитах активируются сигнальные пути, связанные с воспалением, апоптозом, интерлейкиновым сигналингом и др. [14]. Среди подавленных сигнальных путей была активация Т клеток, EGF и PDGF сигналинга. Нами были выбраны гены *CXCR1*, *CXCL8*, *JUN*, *ADGRE4P*, *IL7R* и *ARL17A* как те, что показали наибольшие различия. В контексте ПЭ гены *CXCR1* и *CXCL8* критичны для процесса ремоделирования спиральных артерий матки [15], а их активация вовлечена в нарушение инвазии трофобласта путем привлечения нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов [16]. Транскрипционный фактор *JUN* участвует в регуляции дифференцировки трофобласта [17].

В классических моноцитах при ПЭ эти и остальные выбранные нами гены ранее не изучались. Цель: оценить экспрессию генов *CXCR1*, *JUN*, *CXCL8*, *ADGRE4P*, *IL7R*, *ARL17A*, вовлеченных в клеточную адгезию и воспалительный ответ, в изолированных классических моноцитах у женщин с физиологической беременностью и пациенток с ПЭ.

Материалы и методы

Этическое разрешение

Все эксперименты с участием пациентов проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией и были одобрены Комиссией по биомедицинской этике при НМИЦ Акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, г. Москва (протокол № 5 от 27 мая 2021 г.). У всех пациенток было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и в соответствии с требованиями Этического комитета.

Сбор образцов

Исследование проводилось в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации. В контрольную группу ($n = 9$) вошли пациентки, имеющие рубец на матке после предыдущего кесарева сечения, миопию высокой степени, миомэктомию в анамнезе, пациентки с диспластическим сколиозом, пациентки с поперечным положением плода. Для группы ПЭ ($n = 8$) кесарево сечение было связано с нарастанием тяжести ПЭ, ухудшением состояния плода (нарушения кровотока в артериях пуповины или венозном кровотоке). Критерием исключения в обеих группах являлись женщины с отягощенным внеакушерским анамнезом. Классические моноциты выделяли из 15 мл цельной крови. Периферическую кровь собирали путем пункции локтевой вены перед операцией кесарева сечения в пробирку, обработанные ЭДТА (BD Vacutainer Plus).

Выделение мононуклеаров периферической крови и классических моноцитов

Периферическую кровь разбавляли промывочным раствором autoMACS (Miltenyi biotec, Германия) в соотношении 1:1. В новую стерильную пробирку добавляли 5 мл градиентной среды Lympholyte-H (Cedarlane, Канада) и наслаивали равный объем разведенной крови. Затем пробирку центрифугировали в течение 15 минут при 400 g, +18 °C, без торможения. С помощью дозатора фракцию мононуклеарных клеток, образовавшуюся на границе между плазмой и Lympholyte-H, собирали в новую центрифужную пробирку объемом 15 мл. Добавляли 10 мл промывочного раствора autoMACS, полученную смесь ресуспендировали и центрифугировали при 300 g в течение 15 минут, +11 °C, образовавшийся супернатант удаляли. Клеточный осадок ресуспендировали и проводили выделение CD14+ моноцитов с помощью магнитной сепарации частицами с конъюгированными антителами к рецептору CD14 (130-050-201, MicroBeads, human, Miltenyi Biotec, Германия) согласно протоколу производителя.

ПЦР в реальном времени

Тотальную РНК из выделенных классических моноцитов выделяли реагентом QiaZOL Lysis Reagent (Qiagen, США) согласно протоколу производителя. Обратная транскрипция проводилась с использованием 0,5 мкг РНК набором MMLV-RT («Евроген», Россия) при 40 °C в течение 40 мин. Смеси для ПЦР в реальном времени готовили в реакционном объеме 20 мкл, содержащем 150 нг кДНК, 0,3 мкМ праймеров и 4 мкл 5xSybrGreen-mix («Евроген», Россия) в трех технических повторях. Последовательности праймеров приведены в Таблице 1. ПЦР в реальном времени проводили в термоциклере ДТ-96 (ООО «ДНК-Технологии», Россия). Уровни экспрессии генов рассчитывали относительно референсного гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH) в программе QGENE.

Таблица 1/ Table 1

Последовательности праймеров / Primer sequences

Название праймера / Primer name	Последовательность / Sequence Forward	Последовательность / Sequence Reverse
CXCR1	ATCTTCCTGCTTTGCTGGCT	GGTAACACGATGACGTGCCA
JUN	AGTCCTTGTTCCACTGTGCC	GGACTCTGCCACTTGTCTCC
CXCL8	AGTCCTTGTTCCACTGTGCC	CACAGCACTACCAACACAGC
ADGRE4P	GCTCTCATGTGCACAGCAAC	AGGTGCTGGTGTCTGGATG
IL7R	ACGATGTAGCTTACCGCCAG	TAGGATCCATCTCCCCTGAGC
ARL17A	GTCGGCGGTGTTGTAGGTAG	TGTCTCCACACAGAAACCTACTG
GAPDH	GCACCGTCAAGGCTGAGAAC	TGGTGAAGACGCCAGTGGA

Проточная цитометрия

Классические моноциты, полученные из периферической крови от пациенток исследуемой и контрольной группы, окрашивали антителами к CD14 (Клон: REA599, Miltenyi Biotec, Германия) и CD16 (3G8, Beckman Coulter, США) для оценки чистоты выделенной популяции. Моноклональные антитела к CD14 человеку инкубировали с суспензией 1×10^5 клеток в 100 мкл autoMACS® Rinsing Solution (Miltenyi Biotec, Германия) с 0,1 % MACS® BSA Stock Solution (Miltenyi Biotec, Германия), при 4 °C в течение 10 мин в темноте. Клетки центрифугировали 500 g x 5 мин и ресуспендировали в PBS (натрий-фосфатный буфер) перед проведением анализа. Все образцы анализировались на проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США). В каждом измерении проводился набор не менее 10000 клеток. Данные проточной цитометрии были либо проанализированы в программе BD CellQuest (Becton Dickinson, США), либо экспортированы и проанализированы

в программном обеспечении FlowJo™ v10 (FlowJo LLC, США).

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен в программе Prism 7.0 (GraphPad, США) с использованием теста Шапиро–Вилка для оценки нормальности распределения, критериями Манна–Уитни и t-test для попарного сравнения. Различия считались статистически достоверным при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования были получены образцы от 17 пациенток, которые на основании поставленного диагноза были распределены на две группы: контрольная (далее контроль) — пациентки с неотягощенным внеакушерским анамнезом и физиологическим течением беременности ($n = 9$) и пациентки с поздней ПЭ ($n = 8$), развившейся после 34 недели беременности (Табл. 2).

Таблица 2

Демографические и клинические характеристики пациенток

Характеристики	Контроль	ПЭ
Количество	9	8
Возраст матери, лет	$31,7 \pm 3,4$	$31,4 \pm 3,7$
Срок гестации на момент родоразрешения	$38,6 \pm 0,8$	$37,1 \pm 0,7$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$115,4 \pm 7,2$	$140,4 \pm 8,3^*$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$72,9 \pm 5,0$	$91,0 \pm 9,4^*$
Протеинурия, г/л	0,0	$1,9 \pm 2,6^*$
Масса новорожденного, г	$3455,0 \pm 488,8$	$2513,6 \pm 362,9^*$

Окончание табл. 2

Характеристики	Контроль	ПЭ
Пол новорожденного (муж./жен.)	4/5	2/6
Задержка внутриутробного развития, количество случаев	0	3
Беременность по счету 1 $\geq$ 2, %	36	44
Анестезия	Эпидуральная	Эпидуральная/наркоз

Примечание: Данные представлены как среднее $\pm$ SD, * $p < 0,01$

Table 2

Patients' demographic and clinical characteristics

Characteristics	Control	PE
Number	9	8
Maternal age, years	31,7 $\pm$ 3,4	31,4 $\pm$ 3,7
Gestational age at delivery, weeks	38,6 $\pm$ 0,8	37,1 $\pm$ 0,7
Systolic blood pressure, mm Hg	115,4 $\pm$ 7,2	140,4 $\pm$ 8,3*
Diastolic blood pressure, mm Hg	72,9 $\pm$ 5,0	91,0 $\pm$ 9,4*
Proteinuria, g/L	0,0	1,9 $\pm$ 2,6*
Newborn mass, g	3455,0 $\pm$ 488,8	2513,6 $\pm$ 362,9*
Newborn gender (Male/Female)	4/5	2/6
Intrauterine growth restriction, number of cases	0	3
Gravida 1 $\geq$ 2, %	36	44
Anesthesia	Epidural	Epidural/narcosis

Note: Data are presented as mean $\pm$ SD, * $p < 0.01$.

Значения систолического и диастолического артериального давления, а также показатель протеинурии были достоверно выше в группах у пациенток с ПЭ, чем в контрольной группе. Также наблюдались достоверные различия по массе плода при рождении между группами ПЭ и контроля.

От всех пациенток, включенных в исследование, были получены образцы периферической крови, из которой выделяли классические CD14⁺ моноциты. Полученные фракции моноцитов окрашивались антителами против CD14 для проверки чистоты сортировки, которая составила более 80 %

во всех полученных пробах. Минорный процент популяции окрашивался антителами к CD16, что может указывать на незначительную примесь клеток, экспрессирующих оба типа рецепторов. Такую субпопуляцию моноцитов относят к промежуточным. Репрезентативное окрашивание приведено на Рисунке 1.

В полученных классических CD14⁺ моноцитах исследовали уровни экспрессии генов *CXCR1*, *JUN*, *CXCL8*, *ADGRE4P*, *IL7R*, *ARL17A* методом ПЦР в реальном времени. Таблица, суммирующая функции каждого из генов, представлена ниже (табл. 3).

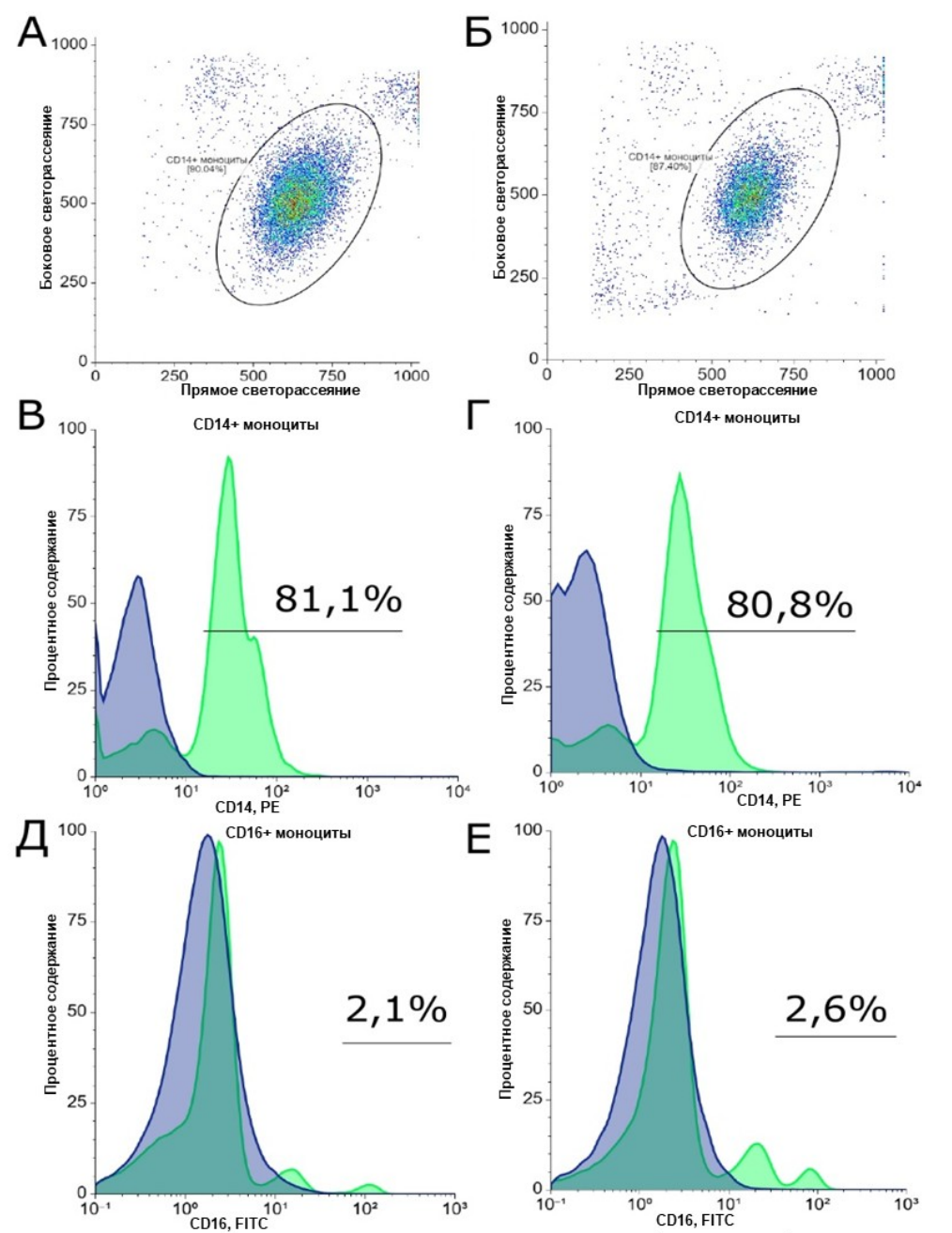


Рис. 1. Репрезентативные дот-плот диаграммы бокового и фронтального светорассеяния пробы контрольной группы (А) и группы ПЭ (Б). Репрезентативные гистограммы окрашивания анти-CD14 (В, Г) и анти-CD16 антителами (Д, Е) (зеленая заливка) пробы контрольной группы (В, Д) и группы ПЭ (Г, Е). Неокрашенный контроль — синяя заливка. Процент положительных клеток указан над маркером

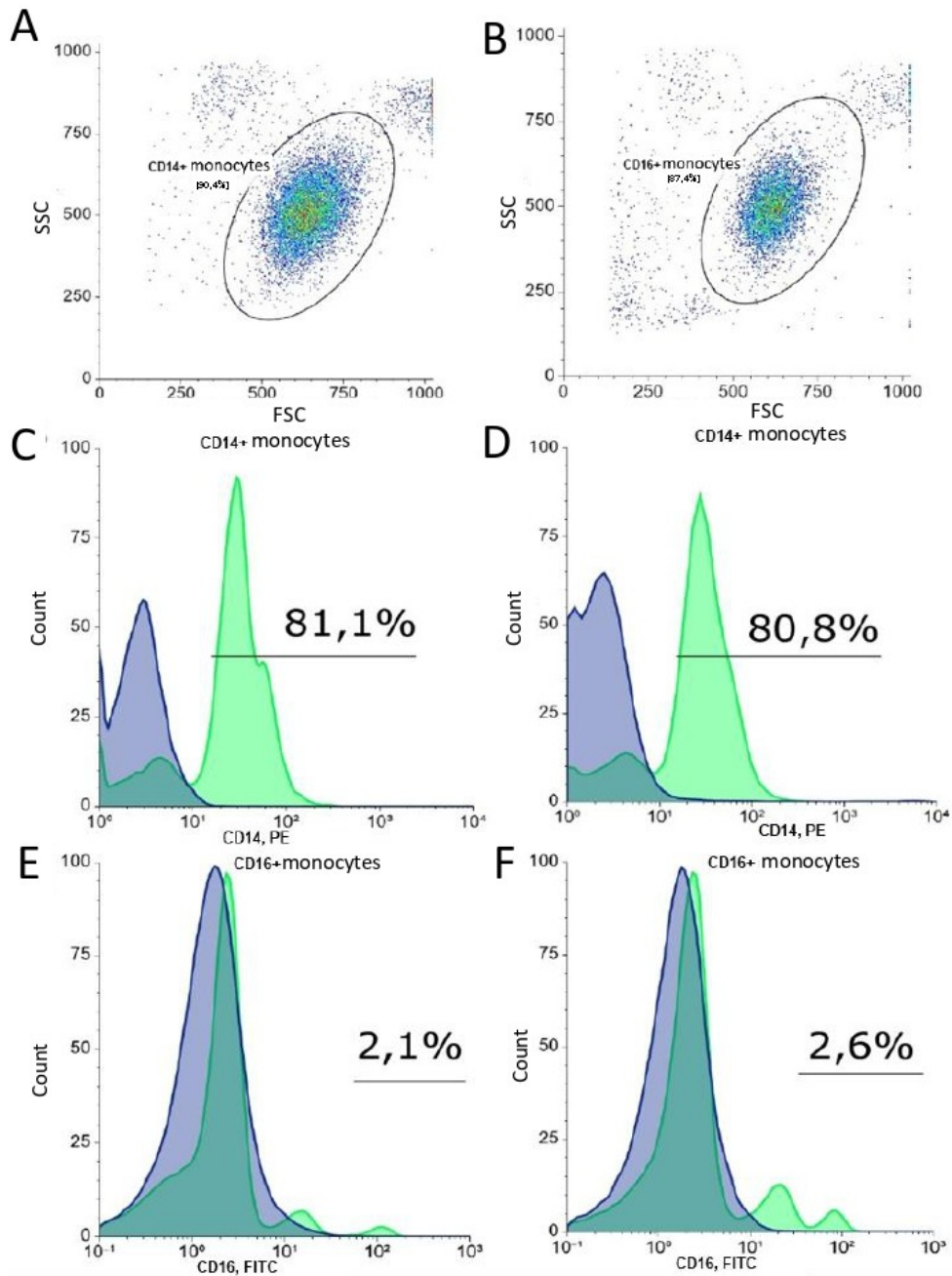


Fig.1. Representative dot plots of side and frontal scatter of the control group (A) and PE group (B) samples. Representative histograms of anti-CD14 (C, D) and anti-CD16 (E, F) staining (green shading) of the control group (C, E) and PE group (D, F) samples. Unstained control – blue. The percentage of positive cells is indicated above the marker

Таблица 3

Названия генов цитокинов, рецепторов и белков, их функции и роль в организме

Название гена	Функции	Роль в норме и при патологии	Источник
CXCR1(CD128; CD181; CKR-1; IL8R1 etc.)	Ген высокоаффинного рецептора IL-8. Экспрессируется в различных тканях, включая костный мозг, сетчатку глаза, сердце, легкие и плаценту.	Изменения экспрессии CXCR1 во время беременности может влиять на иммунную функцию и восприимчивость к инфекциям. Показано, что доля моноцитов, экспрессирующих CXCR1, увеличивается во время беременности в ответ на активацию TLR3 пути. Снижение экспрессии CXCR1 в эндотелиальных клетках пуповины ассоциировано с гибелью плода.	[18–20]
JUN(AP1; p39; AP-1; cJUN; c-Jun etc.)	Ген транскрипционного фактора, который регулирует экспрессию генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке, выживании и воспалении клеток.	В клетках, лишенных Jun, повышается экспрессия p53 и p21, наблюдаются дефекты клеточного цикла. Экспрессия гена Jun помогает поддерживать иммунный гомеостаз. С-Jun участвует в активации макрофагов, регулируя экспрессию про- или противовоспалительных генов при стимуляции различными цитокинами, про- или противовоспалительными стимулами, а также микробными агентами. Максимальная экспрессия JUN наблюдается на ранних сроках беременности.	[21–23]
CXCL8(IL-8; NAF; GCP1 etc.)	Ген кодирует хемокин интерлейкин-8 (IL-8), который является одним из основных медиаторов воспалительной реакции.	IL-8 секретируется мононуклеарными макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, Т-лимфоцитами, эпителиальными клетками и фибробластами. IL-8 играет роль в регулировании привлечения и активации нейтрофилов, что может быть важно для развития плода и защиты от воспаления. IL-8 играет гомеостатическую роль, в частности регулирует выход нейтрофилов из костного мозга и индукцию миграции нейтрофилов. При материнской аллоиммунизации (воспалительной реакции против белковых антигенов в эритроцитах плода) уровень IL-8 значительно повышается.	[24,25]
ADGRE4P (EMR4; FIRE; EMR4P; PGR16; GPR127)	Псевдоген рецептора GPCR, отвечающего за адгезию и миграцию лейкоцитов.	Экспрессируется в различных тканях человека, связанных с иммунитетом, включая тимус, селезенку, моноциты и дендритные клетки. Несмотря на то, что он является псевдогеном, существует предположение, что секретируемый белок из 232 аминокислот, образующийся в результате сдвига рамки считывания, может иметь биологическую функцию.	[26]
IL7R (ILRA; CD127; IL7RA etc.)	Ген кодирует рецептор для IL-7.	IL-7 — важнейший цитокин, регулирующий пролиферацию Th-17 клеток. Сообщается, что Th-17 клетки негативно влияют на имплантацию эмбриона. Повышенная экспрессия IL7 в децидуальных клетках при выкидышах указывает на его роль в сигнализации клеток плаценты. Чрезмерная экспрессия IL-7 может приводить к ранним потерям беременности.	[27, 28]
ARL17A (ARF1P2; ARL17P1)	Белок, кодируемый геном ARL17A, обладает способностью связывать ГТФ и участвует во внутриклеточном транспорте белков.	Участвует во многих регуляторных путях, имеющих отношение к канцерогенезу человека.	[29]

Table 3

Genes of cytokines, receptors and proteins, their functions and role in the organism

Gene	Function	Role	Ref.
CXCR1(<i>CD128; CD181; CKR-1; IL8R1</i> , etc.)	High-affinity IL-8 receptor gene. Expressed in various tissues including bone marrow, retina, heart, lungs, and placenta.	Alterations in CXCR1 expression during pregnancy may affect immune function and susceptibility to infections. The proportion of monocytes expressing CXCR1 has been shown to increase during pregnancy in response to TLR3 pathway activation. Decreased CXCR1 expression in umbilical cord endothelial cells is associated with fetal death.	[18–20]
JUN(<i>AP1; p39; AP-1; cJUN; c-Jun</i> , etc.)	A transcription factor gene that regulates the expression of genes involved in cell proliferation, differentiation, survival, and inflammation.	In cells lacking Jun, p53 and p21 expression increases, and cell cycle defects are observed. Jun gene expression helps maintain immune homeostasis. c-Jun is involved in macrophage activation by regulating the expression of pro- and anti-inflammatory genes upon stimulation by various cytokines, pro- or anti-inflammatory stimuli, and microbial agents. Maximum JUN expression is observed in early pregnancy.	[21–23]
CXCL8(<i>IL-8; NAF; GCP1</i> , etc.)	The gene encodes the chemokine IL-8, which is one of the main mediators of the inflammatory response.	IL-8 is secreted by mononuclear macrophages, neutrophils, eosinophils, T-lymphocytes, epithelial cells, and fibroblasts. IL-8 plays a role in regulating the recruitment and activation of neutrophils, which may be important for fetal development and protection against inflammation. IL-8 plays a homeostatic role, in particular, it regulates the release of neutrophils from the bone marrow and the induction of neutrophil migration. In maternal alloimmunization (an inflammatory reaction against protein antigens in fetal red blood cells), the level of IL-8 increases significantly.	[24, 25]
ADGRE4P (<i>EMR4; FIRE; EMR4P; PGR16; GPR127</i>)	A pseudogene of a GPCR receptor involved in leukocyte adhesion and migration.	It is expressed in a variety of human immune-related tissues, including the thymus, spleen, monocytes, and dendritic cells. Although a pseudogene, it has been suggested that the 232-amino acid secreted protein resulting from the frameshift may have a biological function.	[26]
<i>IL7R (ILRA; CD127; IL7RA</i> , etc.)	The gene encodes a receptor for IL-7.	IL-7 is a key cytokine that regulates the proliferation of Th-17 cells. Th-17 cells have been reported to negatively affect embryo implantation. Increased IL7 expression in decidual cells in miscarriages indicates its role in placental cell signaling. Excessive IL-7 expression may lead to early pregnancy loss.	[27, 28]
ARL17A (<i>ARF1P2; ARL17P1</i>)	The protein encoded by the ARL17A gene has the ability to bind GTP and is involved in intracellular protein transport.	It is involved in many regulatory pathways related to human carcinogenesis.	[29]

Экспрессия иммунно-ассоциированного гена *IL7R* не выявила различий между группами. *IL7R* кодирует рецептор для интерлейкина-7 (IL-7), который критически важен для развития и выживания

T-лимфоцитов и B-лимфоцитов. Он играет ключевую роль в иммунной системе, обеспечивая поддержание и развитие клеток, отвечающих за адаптивный иммунитет [27].

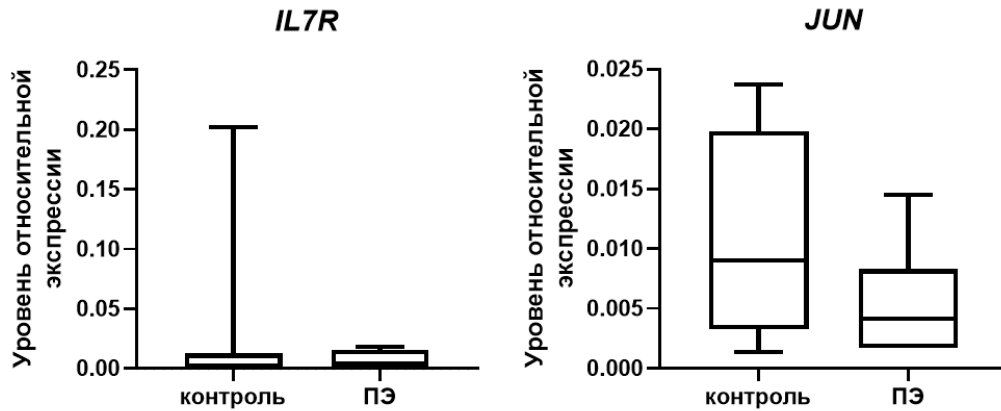


Рис. 2. Уровень относительной экспрессии генов *IL7R* и *JUN* в классических CD14+ моноцитах от пациенток с физиологической беременностью (контроль) и пациенток с ПЭ

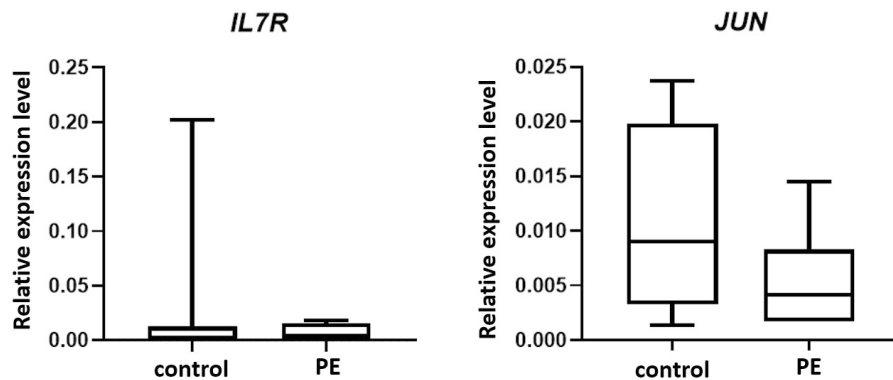


Fig. 2. Relative expression level of *IL7R* and *JUN* genes in classical CD14+ monocytes from patients with physiological pregnancy (control) and patients with PE

При анализе уровня относительной экспрессии гена *JUN* было показано, что он схож между группой контроля и ПЭ (рис. 2). Ген *JUN* кодирует один из компонентов транскрипционного фактора AP-1 (Activator Protein 1), который регулирует экспрессию генов, участвующих в клеточном росте, дифференцировке и апоптозе [21, 22]. *JUN* играет важную роль в реакциях на стресс и воспалительные процессы.

При исследовании гена *CXCR1* также не было получено значимых различий его экспрессии между группами (рис. 3). *CXCR1* — это рецептор хемокина

CXCL8 (IL-8). Он играет ключевую роль в иммунном ответе, регулируя миграцию нейтрофилов и других клеток иммунной системы к местам инфекции и воспаления [18, 20].

В случае гена *CXCL8* мы наблюдали значимое снижение его экспрессии в классических моноцитах от пациенток с ПЭ по сравнению с моноцитами от пациенток контрольной группы (рис. 3). *CXCL8*, также известный как интерлейкин-8 (IL-8), является хемокином-лигандом исследованного нами выше гена рецептора *CXCR1* [24, 25].

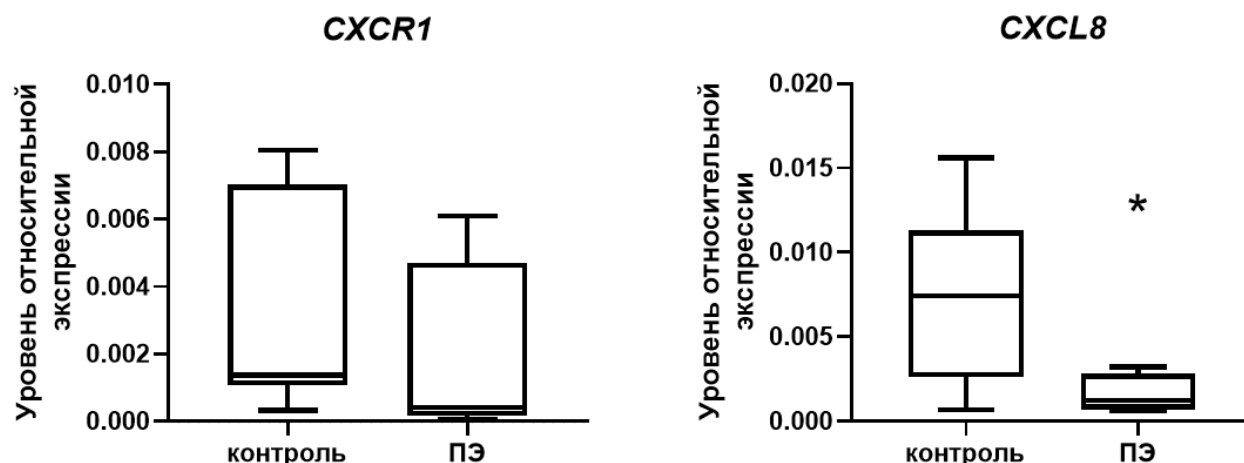


Рис. 3. Уровень относительной экспрессии генов *JUN* и *CXCL8* в классических CD14+ моноцитах от пациенток с физиологической беременностью (контроль) и пациенток с ПЭ. * $p < 0,05$

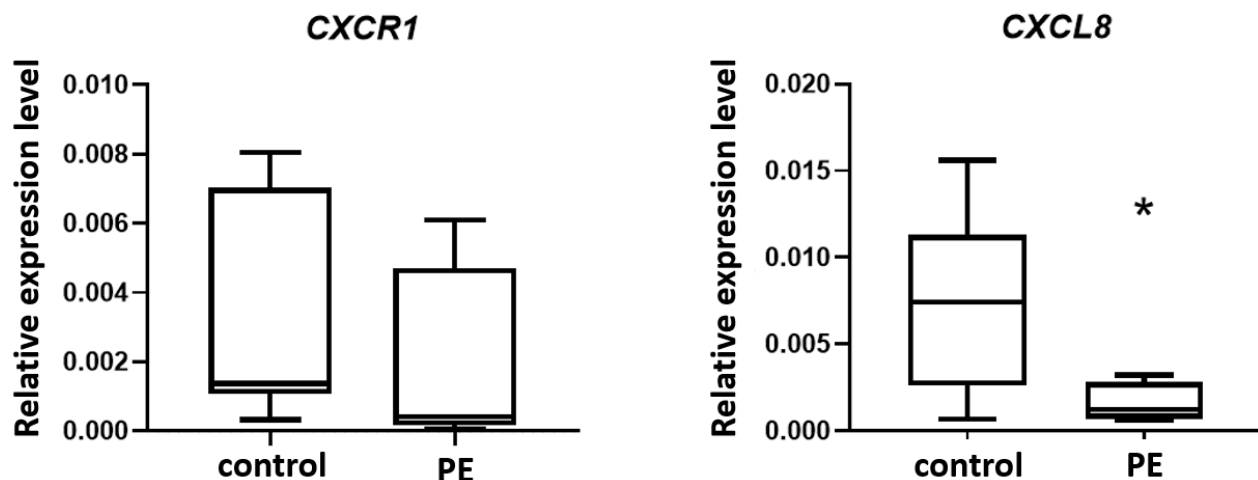


Fig. 3. Relative expression level of *JUN* and *CXCL8* genes in classical CD14+ monocytes from patients with physiological pregnancy (control) and patients with PE. * $p < 0.05$

Также нами было выявлено значимое повышение экспрессии гена *ADGRE4P* в группе с ПЭ (рис. 4). *ADGRE4P* — это псевдоген, который, как предполагается, является неактивной версией гена *ADGRE4*. *ADGRE4P* является членом семейства генов рецептора EGF-TM7, который, как полагают, играет роль в адгезии и миграции лейкоцитов [26].

Несмотря на некоторое снижение уровня относительной экспрессии *ARL17A* в той же группе, статистическая значимость не была достигнута. *ARL17A* относится к семейству малых GTPаз и предполагается, что он участвует в регуляции клеточной активности, включая взаимосвязь с клеточным цитоскелетом, изменениями в клеточной мембране и транспорте внутри клетки [29].

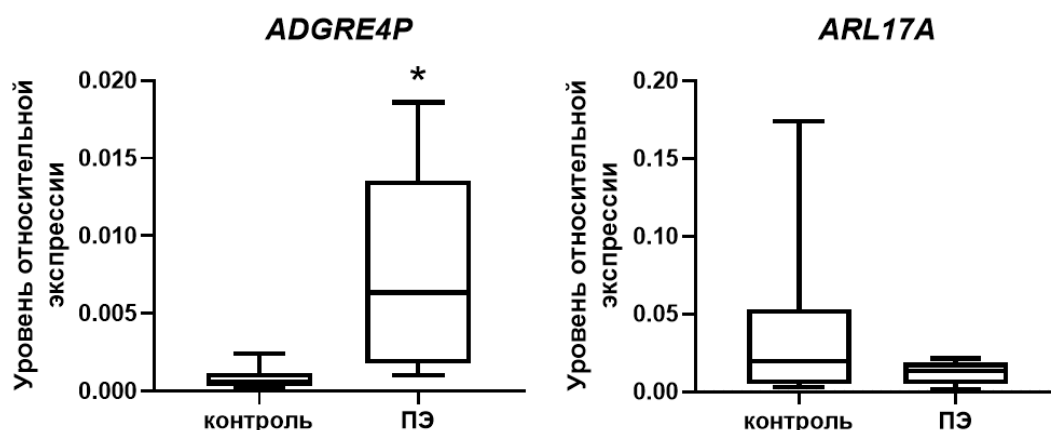


Рис. 4. Уровень относительной экспрессии генов *ADGRE4P* и *ARL17A* в классических CD14+ моноцитах от пациенток с физиологической беременностью (контроль) и пациенток с ПЭ. * $p < 0,05$

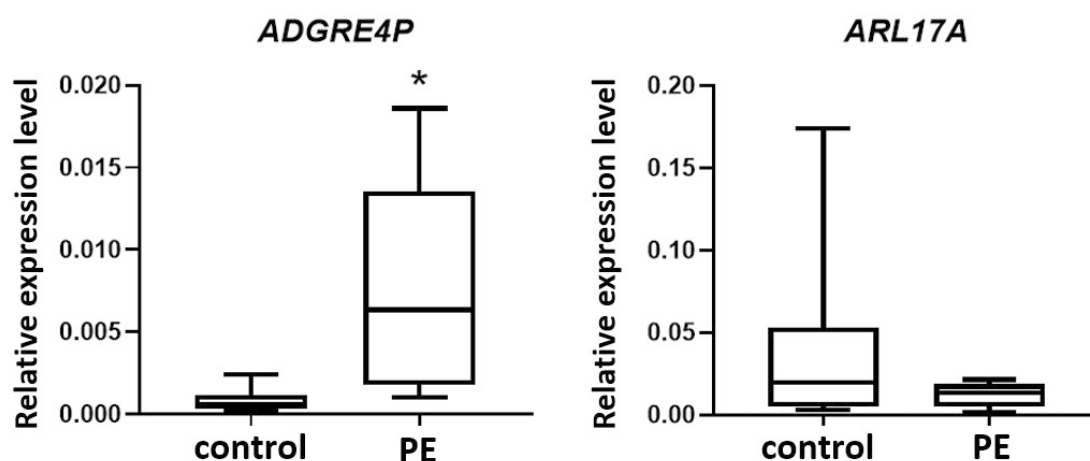


Fig. 4. Relative expression level of *ADGRE4P* and *ARL17A* genes in classical CD14+ monocytes from patients with physiological pregnancy (control) and patients with PE. * $p < 0.05$

Среди моноцитов периферической крови человека принято выделять три субпопуляции: классическую (CD14⁺⁺CD16⁺), неклассическую (CD14⁻CD16⁺⁺) и промежуточную (CD14⁺CD16⁺⁺) на основании экспрессии на поверхности моноцитов паттерн-распознающего рецептора CD14 и Fc гамма III рецептора CD16 [30]. ПЭ, как тяжелое гестационное осложнение, опосредованное в том числе нарушениями иммунного взаимодействия мать-плод, представляет

большой интерес в том числе с точки зрения участия моноцитов в этой патологии. Развитие технологий, в частности секвенирования, постепенно меняет наше понимание многообразия субпопуляций моноцитов и их роли при ПЭ. Четыре альтернативные субпопуляции моноцитов, циркулирующих в периферической крови, были выявлены при анализе на уровне единичной клетки в мононуклеарной фракции крови Zhou и коллегами [4].

Изменение субпопуляций моноцитов периферической крови при ранней и поздней ПЭ стало объектом исследования в работе Bernier [31]. Авторы показали, что уровень классических моноцитов был высоким как при ранней, так и при поздней ПЭ, то время как неклассические моноциты были снижены только в группе ранней ПЭ [31]. Также было доказано снижение количества регуляторных Т-клеток в обеих группах по сравнению с контрольной и уменьшение количества Th2 лимфоцитов при поздней ПЭ. Интересно, что повышение уровня цитокинов/хемокинов и факторов роста отмечались в случае поздней ПЭ в отличие от контрольной группы и ранней ПЭ. Также при поздней ПЭ авторы отмечали увеличение уровня моноцитов, продуцирующих IL-12, TNF-а и IL-1b, по сравнению с группой контроля.

Предпосылками к данному исследованию послужили раннее полученные нами данные microarray анализа выделенных из крови пациенток с ПЭ классических и неклассических моноцитов [14]. Нами были выбраны ключевые гены, задействованные в выявленных сигнальных путях и проведена оценка их экспрессии. Среди наиболее интересных результатов можно отметить изменения в экспрессии *CXCL8*, что согласуется с ранее опубликованными нами данными микрочипового анализа. При ПЭ происходило снижение относительного уровня экспрессии *CXCL8*. В работе Pinheiro и коллег анализ цитокинов в плазме крови показал, что уровень *CXCL8* был значительно выше у женщин с ПЭ по сравнению с небеременными женщинами [32]. В другом исследовании также были обнаружены более высокие концентрации *CXCL8* в сыворотке у пациенток с ПЭ, что подчеркивает роль *CXCL8* в ее патогенезе [33]. Вероятно, наблюдаемые нами результаты являются компенсаторным эффектом, призванным снизить продукцию *CXCL8* моноцитами при ПЭ.

В ходе многоэтапного биоинформатического анализа ген *IL7R* был идентифицирован как один из hub-генов, который может быть использован в качестве диагностического биомаркера ПЭ [34]. Для проверки этого результата был проведен метод ПЦР

в реальном времени, результаты которого показали повышенный уровень экспрессии гена *IL7R* в тканях плаценты пациенток с ПЭ в сравнении с контролем. В нашем исследовании, однако, экспрессия *IL7R*, равно как и *JUN* и *ARL17A* в классических моноцитах, не изменялась.

Интересное находкой явилось значимое повышение экспрессии псевдогена *adhesion G protein-coupled receptor E4 (ADGRE4P)* при ПЭ. *ADGRE4P* — представитель класса Б (адгезионный, Adhesion GPCRs) суперсемейства рецепторов, сопряженных с G-белком, распознающих различные лиганды (гормоны, нейротрансмиттеры), и таким образом опосредующие регуляцию ключевых физиологических процессов. Роль отдельных представителей семейства Adhesion GPCRs показана при патологиях беременности, таких как невынашивание [35] и гипоксия плода [36]. Особенностью рецепторов подсемейства Е является наличие Epidermal Growth Factor-like домена. Наиболее описанным представителем является *ADGRE5/CD97*. Для *CD97* показано участие в процессе инвазии трофобласта через PI3K/Akt/mTOR сигнальный путь, а его низкий уровень экспрессии в плаценте ассоциирован с ПЭ [37]. Функции рецептора *ADGRE4* и его псевдогена слабо описаны. Предполагают, что *ADGRE4P* может опосредовать клеточное взаимодействие между миелоидными клетками и В-клетками [38]. При анализе данных транскриптома лейкоцитов крови и моноцитов женщин со спонтанными преждевременными родами было выявлено значимое снижение уровня экспрессии гена *ADGRE4P* как в моноцитах, так и в лейкоцитах [39]. Также значимо низкий уровень экспрессии этого гена был выявлен при RNA-seq плацент при нормальной беременности и внутриутробной задержке развития плода [40].

Полученные в данной работе результаты являются дополнением к уже имеющимся данным других исследователей ввиду того, что описывают изменения, происходящие на уровне экспрессии генов в изолированной субпопуляции классических моноцитов, а не цельной крови или ее моноклеарной фракции, как в упомянутых работах коллег [4, 31].

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является малый размер выборок, обусловленный сложностью взятия биоматериала.

Выводы

В заключение стоит отметить, что несмотря на малый размер выборок, результаты проделанной работы вносят весомый вклад в понимание роли отдельных субпопуляций моноцитов в развитие ПЭ. Очевидно, что моноциты могут изменять цитокиновый профиль плазмы крови пациенток с ПЭ, усиливать реакции врожденного иммунитета, в том числе воспаление. Будучи костномозговыми предшественниками в том числе плацентарных макрофагов, моноциты вовлечены в течение нормальной беременности, начиная с успешной имплантации эмбриона. Полученные нами данные указывают на то, что экспрессия CXCL8 (IL-8) претерпевает серьезные изменения в классических моноцитах при ПЭ.

Список литературы / References

1. Khan N, Andrade W, De Castro H, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Impact of new definitions of preeclampsia on incidence and performance of first-trimester screening. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020;55(1):50–57. doi: 10.1002/uog.21867
2. Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Disease models & mechanisms*. 2012;5(1):9–18. doi: 10.1242/dmm.008516
3. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Seminars in Nephrology*. 2017. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.011
4. Zhou W, Chen Y, Zheng Y, Bai Y, Yin J, Wu X–X, Hong M, Liang L, Zhang J, Gao Y, Sun N, Li J, Zhang Y, Wu L, Jin X, Niu J. Characterizing immune variation and diagnostic indicators of preeclampsia by single-cell RNA sequencing and machine learning. *Communications Biology*. 2024;7(1):32. doi: 10.1038/s42003-023-05669
5. Liu Y, Zhang Y, Du L, Chen D. The genetic relationships between immune cell traits, circulating inflammatory proteins and preeclampsia/eclampsia. *Frontiers in Immunology*. 2024;15. doi: 10.3389/fimmu.2024.1389843 doi:10.3389/fimmu.2024.1389843
6. Hu J, Guo Q, Liu C, Yu Q, Ren Y, Wu Y, Li Q, Li Y, Liu J. Immune cell profiling of preeclamptic pregnant and postpartum women by single-cell RNA sequencing. *International Reviews of Immunology*. 2024;43(1):1–12. doi: 10.1080/08830185.2022.2144291

7. Torres-Torres J, Espino-y-Sosa S, Martinez-Portilla R, Borboa-Olivares H, Estrada-Gutierrez G, Acevedo-Gallegos S, Ruiz-Ramirez E, Velasco-Espin M, Cerda-Flores P, Ramirez-Gonzalez A, Rojas-Zepeda L. A Narrative Review on the Pathophysiology of Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(14):7569. doi: 10.3390/ijms25147569
8. Nagashima M, Takeda Y, Saitoh S, Sabrina S, Araki A, Nagase S, Asao H. A loss of tuning of both pro-coagulant and inflammatory responses in monocytes in patients with preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*. 2024;166:104334. doi: 10.1016/j.jri.2024.104334.
9. Al-ofi E, Coffelt SB, Anumba DO. Monocyte subpopulations from pre-eclamptic patients are abnormally skewed and exhibit exaggerated responses to toll-like receptor ligands. *PLoS ONE*. 2012;7(7): e42217. doi: 10.1371/journal.pone.0042217
10. Jabalie G, Ahmadi M, Koushaei L, Eghbal-Fard S, Mehdizadeh A, Kamrani A, Abdollahi-Fard S, Farzadi L, Hojjat-Farsangi M, Nouri M, Yousefi M. Metabolic syndrome mediates proinflammatory responses of inflammatory cells in preeclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2019;81(3): e13086. doi: 10.1111/aji.13086
11. Admati I, Skarbianskis N, Hochgerner H, Ophir O, Weiner Z, Yagel S, Solt I, Zeisel A. Two distinct molecular faces of preeclampsia revealed by single-cell transcriptomics. *Med*. 2023;4(10):687–709.e7. doi: 10.1016/j.medj.2023.07.005
12. Alahakoon TI, Medbury H, Williams H, Fewings N, Wang XM, Lee VW. Distribution of monocyte subsets and polarization in preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018;44(12):2135–2148. doi: 10.1111/jog.13770
13. Tarca AL, Romero R, Erez O, Gudicha DW, Than NG, Benshalom-Tirosh N, Pacora P, Hsu C-D, Chaiworapongsa T, Hassan SS, Gomez-Lopez N. Maternal whole blood mRNA signatures identify women at risk of early preeclampsia: a longitudinal study. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2021;34(21):3463–3474. doi: 10.1080/14767058.2019.1685964
14. Vishnyakova P, Kuznetsova M, Poltavets A, Fomina M, Kiseleva V, Muminova K, Potapova A, Khodzaeva Z, Pyregov A, Trofimov D, Elchaninov A, Sukhikh G, Fatkhudinov T. Distinct gene expression patterns for CD14++ and CD16++ monocytes in preeclampsia. *Scientific Reports*. 2022;12(1):15469. doi: 10.1038/s41598-022-19847-5
15. Liu Y, Du L, Gu S, Liang J, Huang M, Huang L, Lai S, Zhang S, Tu Z, Sun W, Chen D, Chen J. Identification of the role of DAB2 and CXCL8 in uterine spiral artery remodeling in early-onset preeclampsia. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2024;81(1):180. doi: 10.1007/s00018-024-05212-4
16. Ullah A, Zhao J, Singla RK, Shen B. Pathophysiological impact of CXC and CX3CL1 chemokines in preeclampsia and gestational diabetes mellitus. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023;11. doi: 10.3389/fcell.2023.1272536 doi:10.3389/fcell.2023.1272536
17. Gormley M, Ona K, Kapidzic M, Garrido-Gomez T, Zdravkovic T, Fisher SJ. Preeclampsia: novel insights from global RNA profiling of trophoblast subpopulations. *American Journal*

- of *Obstetrics and Gynecology*. 2017;217(2):200.e1–200.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.017
18. Matsushima K, Yang D, Oppenheim JJ. Interleukin-8: An evolving chemokine. *Cytokine*. 2022;153:155828. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155828
19. Wong YP, Wagiman N, Tan JW De, Hanim BS, Rashidan MSH, Fong KM, Norhazli NN, Qrisha Y, Shah RNRA, Mustangin M, Zakaria H, Chin SX, Tan GC. Loss of CXCR1–Chemokine Receptor 1 Expression in Chorioamnionitis Is Associated with Adverse Perinatal Outcomes. *Diagnostics*. 2022;12(4):882. doi: 10.3390/diagnostics12040882
20. Farias-Jofre M, Romero R, Xu Y, Levenson D, Tao L, Kanninen T, Galaz J, Arenas-Hernandez M, Liu Z, Miller D, Bhatti G, Seyerle M, Tarca AL, Gomez-Lopez N. Differential immunophenotype of circulating monocytes from pregnant women in response to viral ligands. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2023;23(1):323. doi: 10.1186/s12884-023-05562-0
21. Dungy LJ, Siddiqi TA, Khan S. C-jun and jun-B oncogene expression during placental development. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1991;165(6):1853–1856. doi: 10.1016/0002-9378(91)90045-S
22. Hannemann N, Jordan J, Paul S, Reid S, Baenkler H-W, Sonnewald S, Bäuerle T, Vera J, Schett G, Bozec A. The AP-1 Transcription Factor c-Jun Promotes Arthritis by Regulating Cyclooxygenase-2 and Arginase-1 Expression in Macrophages. *The Journal of Immunology*. 2017;198(9):3605–3614. doi: 10.4049/jimmunol.1601330
23. Schreiber M, Kolbus A, Piu F, Szabowski A, Mohle-Steinlein U, Tian J, Karin M, Angel P, Wagner EF. Control of cell cycle progression by c-Jun is p53 dependent. *Genes & Development*. 1999;13(5):607–619. doi: 10.1101/gad.13.5.607
24. Matsushima K, Yang D, Oppenheim JJ. Interleukin-8: An evolving chemokine. *Cytokine*. 2022;153:155828. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155828
25. Schettini JA de C, Gomes TV, Santos Barreto AK, da Silva Júnior CD, da Matta M, Coutinho ICN, de Oliveira M do CVC, Torres LC. High Levels of CXCL8 and Low Levels of CXCL9 and CXCL10 in Women with Maternal RhD Alloimmunization. *Frontiers in Immunology*. 2017;8. doi: 10.3389/fimmu.2017.00700 doi:10.3389/fimmu.2017.00700.
26. Hamann J, Kwakkenbos MJ, de Jong EC, Heus H, Olsen AS, van Lier RAW. Inactivation of the EGF-TM7 receptor EMR4 after the Pan-Homo divergence. *European Journal of Immunology*. 2003;33(5):1365–1371. doi: 10.1002/eji.200323881
27. Vilsmaier T, Amann N, Löb S, Schmoeckel E, Kuhn C, Zati zehni A, Meister S, Beyer S, Kolben TM, Becker J, Mumm J, Mahner S, Jeschke U, Kolben T. The decidual expression of Interleukin 7 is upregulated in early pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2021;86(3). doi: 10.1111/aji.13437 doi:10.1111/aji.13437
28. Saifi B, Rezaee SA, Tajik N, Ahmadpour ME, Ashrafi M, Vakili R, SoleimaniAsl S, Aflatoonian R, Mehdizadeh M. Th17 cells and related cytokines in unexplained recurrent spontaneous miscarriage at the implantation window. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014;29(4):481–489. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.06.008
29. Zhou JX, Yang X, Ning S, Wang L, Wang K, Zhang Y, Yuan F, Li F, Zhuo DD, Tang L, Zhuo D. Identification of KANSARL as the first cancer predisposition fusion gene specific to the population of European ancestry origin. *Oncotarget*. 2017;8(31):50594–50607. doi: 10.18632/oncotarget.16385
30. Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER, Schultze JL. Human monocyte subsets and phenotypes in major chronic inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(AUG):2035. doi: 10.3389/FIMMU.2019.02035/BIBTEX
31. Bernier E, Couture C, Borchers A, Brien M-E, Graham CH, Girard S. Circulating Immune Cells from Early- and Late-onset Preeclampsia Displays Distinct Profiles with Differential Impact on Endothelial Activation. *The Journal of Immunology*. 2024;213(9):1292–1304. doi: 10.4049/jimmunol.2400196
32. Pinheiro MB, Martins-Filho OA, Mota APL, Alpoim PN, Godoi LC, Silveira ACO, Teixeira-Carvalho A, Gomes KB, Dusse LM. Severe preeclampsia goes along with a cytokine network disturbance towards a systemic inflammatory state. *Cytokine*. 2013;62(1):165–173. doi: 10.1016/j.cyto.2013.02.027
33. Salazar Garcia MD, Mobley Y, Henson J, Davies M, Skariah A, Dambaeva S, Gilman-Sachs A, Beaman K, Lampley C, Kwak-Kim J. Early pregnancy immune biomarkers in peripheral blood may predict preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*. 2018;125:25–31. doi: 10.1016/j.jri.2017.10.048
34. Liu K, Fu Q, Liu Y, Wang C. An integrative bioinformatics analysis of microarray data for identifying hub genes as diagnostic biomarkers of preeclampsia. *Bioscience Reports*. 2019;39(9). doi: 10.1042/BSR20190187 doi:10.1042/BSR20190187
35. Torregrosa-Carrión R, Piñero-Sabaris R, Siguero-Álvarez M, Grego-Bessa J, Luna-Zurita L, Fernandes VS, MacGrogan D, Stainier DYR, de la Pompa JL. Adhesion G protein-coupled receptor Gpr126/Adgrg6 is essential for placental development. *Science Advances*. 2021;7(46). doi: 10.1126/sciadv.abj5445 doi:10.1126/sciadv.abj5445.
36. Bogias KJ, Pederson SM, Leemaqz S, Smith MD, McAninch D, Jankovic-Karasoulos T, McCullough D, Wan Q, Bianco-Miotto T, Breen J, Roberts CT. Placental Transcription Profiling in 6–23 Weeks' Gestation Reveals Differential Transcript Usage in Early Development. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4506. doi: 10.3390/ijms23094506
37. Shen H, Jin M, Gu S, Wu Y, Yang M, Hua X. CD97 Is Decreased in Preeclamptic Placentas and Promotes Human Trophoblast Invasion Through PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Reproductive Sciences*. 2020;27(8):1553–1561. doi: 10.1007/s43032-020-00183-w
38. Lala T, Hall RA. Adhesion G protein-coupled receptors: structure, signaling, physiology, and pathophysiology. *Physiological Reviews*. 2022;102(4):1587–1624. doi: 10.1152/physrev.00027.2021
39. Paquette AG, Shynlova O, Kibschull M, Price ND, Lye SJ. Comparative analysis of gene expression in maternal peripheral blood and monocytes during spontaneous preterm labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(3):345.e1–345.e30. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.234
40. Majewska M, Lipka A, Pauksztó L, Jastrzebski JP, Szeszko K, Gowkielewicz M, Lepiarczyk E, Jozwik M, Majewski MK. Placenta Transcriptome Profiling in Intrauterine Growth Restriction (IUGR). *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(6):1510. doi: 10.3390/ijms20061510

Ответственный за переписку: Вишнякова Полина Александровна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией регенеративной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Россия, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: vpa2002@mail.ru

Вишнякова П.А. SPIN 3406–3866, ORCID 0000–0001–8650–8240

Киселева В.В. SPIN 2698–1448, ORCID 0000–0002–3001–4820

Полтавец А.С. SPIN 6782–1376, ORCID 0000–0002–1619–3500

Карягина В.Е. ORCID 0009–0001–3484–9577

Князев Е.Н. SPIN 4972–5652, ORCID 0000–0002–9414–2573

Муминова К.Т. SPIN 2893–9966, ORCID 0000–0003–2708–4366

Ходжаева З.С. SPIN 9714–5970, ORCID 0000–0001–8159–3714

Ельчанинов А.В. ORCID 0000–0002–2392–4439, SPIN-код: 5160–9029

Сухих Г.Т. SPIN 9374–5710, ORCID 0000–0002–7712–1260

Corresponding author: Vishnyakova Polina Aleksandrovna — PhD in Biology, Head of the Laboratory of Regenerative Medicine, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 117997, Moscow, Academician Oparin St., 4. E-mail: vpa2002@mail.ru

Vishnyakova P.A. ORCID 0000–0001–8650–8240

Kiseleva V.V. ORCID 0000–0002–3001–4820

Poltavets A.S. ORCID 0000–0002–1619–3500

Karyagina V.E. ORCID 0009–0001–3484–9577

Knyazev E.N. ORCID 0000–0002–9414–2573

Muminova K.T. ORCID 0000–0003–2708–4366

Khodzhaeva Z.S. ORCID 0000–0001–8159–3714

Elchaninov A.V. ORCID 0000–0002–2392–4439

Sukhikh G.T. ORCID 0000–0002–7712–1260