

Вивчення асоціації Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ з ризиком розвитку акушерських ускладнень

С. О. Остафійчук*

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Мета роботи – вивчити асоціацію Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ з ризиком розвитку акушерських ускладнень.

Матеріали та методи. Обстежили 97 жінок із нормальною прегравідарною масою тіла, одноплідною вагітністю, терміном пологів 37 тижнів і більше та відсутністю тяжких хронічних захворювань, які були під спостереженням упродовж вагітності та 1 року після пологів. Виконали антропометрію, визначення відсотка жирової маси тіла (% ЖМТ) методом спектральної біоімпедансометрії, Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції. Статистичне опрацювання здійснили за допомогою пакета статистичного аналізу на базі Microsoft Excel.

Результати. Гестаційне збільшення маси тіла (ГЗМТ) у жінок з Ala поліморфізмом гена PPAR-γ було більшим в 1,6 раза порівняно з Pro/Pro генотипом ($p < 0,05$). Серед жінок із надлишковою надбавкою у вазі діагностовано зростання у 2,6 раза носіїв Ala12 алеля щодо вагітних із рекомендованим ГЗМТ (OR 3,2; 95 % CI 1,1–9,3, $p < 0,05$). PPAR-γ Ala12-носії мали в 1,3 раза більший % ЖМТ порівняно з гомозиготними носіями Pro-алеля ($p < 0,05$). Через 1 рік після пологів пацієнтки з Ala12-алелем мали в 1,3 раза більшу масу тіла ($p < 0,05$) і в 1,2 раза більший індекс маси тіла (ІМТ) ($p < 0,05$) порівняно з особами з Pro/Pro генотипом. Наявність Pro12Ala поліморфізму збільшувала ризик післяпологової затримки редукції ваги (ЗРВ) в 1,8 раза (OR 3,1; 95 % CI 1,3–7,7, $p < 0,05$). Встановили, що в жінок із Pro12Ala поліморфізмом гена PPAR-γ зростає ризик загрози передчасних пологів у 2,7 раза (OR 3,7; 95 % CI 1,3–10,5, $p < 0,05$), плацентарної дисфункції у 2,1 раза (OR 3,6; 95 % CI 1,4–9,4, $p < 0,05$), затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода у 2,7 раза (OR 3,7; 95 % CI 1,3–10,5, $p < 0,05$), прееклампсії у 2,0 раза (OR 2,9; 95 % CI 1,1–7,2, $p < 0,05$), багатоводдя у 3,3 раза (OR 4,2; 95 % CI 1,3–13,5, $p < 0,05$), маловоддя у 2,8 раза (OR 3,5; 95 % CI 1,1–11,0, $p < 0,05$) порівняно з гомозиготними Pro-носіями.

Висновки. Зрив метаболічних та ангіогенних адаптаційних процесів під час вагітності на тлі доведеного зміненого генного потенціалу може бути біологічним маркером генотипу матері та підвищеного ризику реалізації генетичної схильності до розвитку метаболічних і кардіоваскулярних захворювань після пологів.

Ключові слова:

Pro12Ala поліморфізм гена PPAR-γ, збільшення маси тіла, плацентарна недостатність, післяпологовий період.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 631–637

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179431

*E-mail: svitlana.ostafijchuk@gmail.com

Изучение ассоциации Pro12Ala полиморфизма гена PPAR-γ с риском развития акушерских осложнений

С. А. Остафийчук

Цель работы – изучить ассоциацию Pro12Ala полиморфизма гена PPAR-γ с риском возникновения акушерских осложнений.

Материалы и методы. Обследовали 97 женщин с нормальной прегравидарной массой тела, одноплодной беременностью, сроком родов 37 недель и больше, отсутствием тяжелых хронических заболеваний, которые находились под наблюдением во время беременности и 1 год после родов. Проводили антропометрию, определение процента жировой массы тела (% ЖМТ) методом спектральной биоимпедансометрии, Pro12Ala полиморфизма гена PPAR-γ методом полимеразной цепной реакции. Статистическая обработка проведена с помощью пакета статистического анализа на основе Microsoft Excel.

Результаты. Гестационное увеличение массы тела (ГУМТ) у женщин с Ala полиморфизмом гена PPAR-γ было в 1,6 раза больше по сравнению с Pro/Pro генотипом ($p < 0,05$). Среди беременных с чрезмерной прибавкой в весе определено увеличение в 2,6 раза (OR 3,2; 95 % CI 1,1–9,3, $p < 0,05$) носителей Ala12 аллеля относительно женщин с рекомендованным ГУМТ. PPAR-γ Ala12-носители имели в 1,3 раза больший % ЖМТ по сравнению с гомозиготными носителями Pro-аллеля ($p < 0,05$). Через 1 год после родов пациентки с Ala12-аллелем имели в 1,3 раза большую массу тела ($p < 0,05$) и в 1,2 раза высший индекс массы тела (ИМТ) ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами с Pro/Pro генотипом. Наличие Pro12Ala полиморфизма увеличивало риск послеродовой задержки редукции веса в 1,8 раза (OR 3,1; 95 % CI 1,3–7,7, $p < 0,05$). Установлено, что у женщин с PPAR-γ Pro12Ala полиморфизмом увеличивается риск угрозы преждевременных родов в 2,7 раза (OR 3,7; 95 % CI 1,3–10,5, $p < 0,05$), плацентарной дисфункции в 2,1 раза (OR 3,6; 95 % CI 1,4–9,4, $p < 0,05$), задержки внутриутробного развития плода в 2,7 раза (OR 3,7; 95 % CI 1,3–10,5, $p < 0,05$), преэклампсии в 2,0 раза (OR 2,9; 95 % CI 1,1–7,2, $p < 0,05$), многоводия в 3,3 раза (OR 4,2; 95 % CI 1,3–13,5, $p < 0,05$), маловодия в 2,8 раза (OR 3,5; 95 % CI 1,1–11,0, $p < 0,05$) относительно гомозиготных Pro-носителей.

Выводы. Срыв метаболічних і ангіогенних процесів адаптації во время беременности на фоне доказанного измененного генного потенциала может служить биологическим маркером генотипа матери и увеличенного риска реализации генетической предрасположенности к развитию метаболіческих и кардиоваскулярных заболеваний после родов.

Ключевые слова:

Pro12Ala полиморфизм гена PPAR-γ, увеличение массы тела, плацентарная недостаточность, послеродовой период.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 631–637

Assessment of association between the Pro12Ala polymorphism of PPAR-γ gene with the risk of obstetric complications

S. O. Ostafijchuk

Aim – to determine the association between Pro12Ala polymorphism of PPAR-γ gene with the risk of obstetric complications.

Key words:

Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene, weight gain, placental insufficiency, postpartum period.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (5), 631–637

Materials and methods. A total of 97 women with normal prepregnancy weight, singleton pregnancy, delivery at 37 weeks or more and without chronic diseases with follow-up of pregnancy and 1 year after delivery at antenatal clinics. Anthropometry, determination of body fat percentage (BF %) by spectral bioimpedansometry method, Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ gene using the polymerase chain reaction were performed. Statistical analyses were carried out using Microsoft Excel-based statistical analysis package.

Results. Gestational weight gain (GWG) was diagnosed 1.6 times higher in women with PPAR- γ Pro12Ala polymorphism, than in those with the Pro/Pro genotype ($P < 0.05$). In the group of women with an excessive weight gain, the number of Ala-allele carriers was 2.6 times (OR 3.2, 95 % CI 1.1–9.3, $P < 0.05$) higher than among subjects with recommended weight gain. PPAR- γ Ala12 carriers had 1.3 times greater BF % compared to homozygous Pro-carriers ($P < 0.05$). One year postpartum, Ala12-allele patients had body weight and body mass index (BMI) 1.3 ($P < 0.05$) and 1.2 ($P < 0.05$) times higher, respectively, compared to Pro/Pro genotype women. The presence of Pro12Ala polymorphism 1.8 times (OR 3.1; 95% CI 1.3–7.7; $P < 0.05$) increased the risk of postpartum weight retention. It has been found, that in women with Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene, the risk of preterm delivery was increased by 2.7 times (OR 3.7, 95 % CI, 1.3–10.5, $P < 0.05$), placental dysfunction – by 2.1 times (OR 3.6, 95 % CI 1.4–9.4, $P < 0.05$), intrauterine growth retardation (UGR) – by 2.7 times (OR 3.7, 95 % CI 1.3–10.5, $P < 0.05$), preeclampsia – by 2.0 times (OR 2.9; 95 % CI 1.1–7.2, $P < 0.05$), polyhydramnios – by 3.3 times (OR 4.2, 95 % CI, 1.3–13.5, $P < 0.05$), oligohydramnios – by 2.8 times (OR 3.5, 95 % CI, 1.1–11.0, $P < 0.05$) as compared to Pro/Pro genotype carriers.

Conclusions. The failure of metabolic and angiogenic adaptive processes during pregnancy with proven altered gene potential, can serve as a biological marker for the mother's genotype and an increased risk of genetic predisposition to metabolic and cardiovascular diseases development after delivery.

Вагітність – це унікальна складна система, що включає адаптаційні механізми материнського організму до чужорідного організму плода, які забезпечуються молекулярною та генетичною будовою, створенням тимчасового органа – плаценти – та взаємодією сигналів між матір'ю та плодом для повноцінного забезпечення їхніх потреб. Добре налагоджений контакт на ранніх стадіях вагітності має вирішальне значення для виношування та народження. Відомо, що у процесі диференціації трофобласта та плаценталії відбувається створення прямого контакту між хоріоном плода та материнським кровотоком. Під час імплантації екстраембріональні трофобластні клітини швидко проліферують і диференціюються на два шари: внутрішній цитотрофобласт і зовнішній синцитіотрофобласт. Із зовнішнього шару утворюються ворсини трофобласта з зовнішньою оболонкою – хоріоном, які при контакті зі слизовою матки розростаються та руйнують її. Ворсинчастий трофобласт формує основний материнсько-плодовий обмінний майданчик. З розвитком вагітності зростає поверхня розгалуженої плацентарної хоріонічної ворсинки, яка перебуває в безпосередньому контакті з материнською кров'ю, що забезпечує харчування, газообмін та обмін речовинами для компенсування потреб плода, які збільшуються. Диференціація трофобласта – чітко регульований процес, і при порушенні механізмів регуляції розвивається плацентарна дисфункція та розлади, що пов'язані з нею [1,2]. Деякі зрушення можуть зберігатися після пологів, негативно впливати на віддалений стан матері, викликаючи серцево-судинні, аутоімунні захворювання, метаболічний синдром [3].

Рецептори активації проліферації пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) – група ядерних рецепторних білків, що діють як фактори транскрипції та регулюють експресію генів, які залучені у процеси диференціації та проліферації клітин, гомеостазу енергії, катаболізму жирних кислот та адипогенезу. Сімейство PPAR ядерних рецепторів складається з трьох ізотипів: α -, β і γ . Відомо, що у плаценті експресуються всі три ізотипи, але, за результатами експериментальних досліджень, PPAR- γ виявляється в основному на клітинах трофобласта та відіграє ключову роль у його диференціюванні та інвазії [4]. PPAR- γ регулює біоак-

тивність інсуліноподібного фактора росту-2 (insulin like growth factor 2, IGF2), який є, згідно з дослідженнями H. Zeisler et al., промоутором інвазії трофобласта, і під час блокування IGF2 сповільнюється утворення судинної сітки плаценти [5]. Peeters L. et al. продемонстрували, що PPAR- γ активує експресію хоріонічного гонадотропіну (human chorionic gonadotropin, hCG) і продукцію фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF), який відіграє провідну роль у розвитку судин плаценти: контролює всі стадії ангіогенезу, бере участь у формуванні первинних судин, а також підвищує життєздатність ендотеліальних клітин, захищаючи їх від апоптозу, та блокує активність фактора некрозу пухлин- α (tumor necrosis factor- α , TNF α) [6]. Fournier et al. також доводять вагомий внесок PPAR- γ у процеси імплантації, плаценталії та розвитку ембріона [7]. З іншої боку, роль системи PPARs активно вивчають у контексті енергетично-баланс-асоційованих станів, що супроводжуються змінами складу тіла та метаболічним стресом, одним із них є вагітність. PPAR- γ – регулятор мережі генів, які контролюють різноманітні гомеостатичні процеси при нормальній вагітності, що включають запалення, адипогенез, ліпідний обмін, гомеостаз глюкози та резистентність до інсуліну [8,9].

Мутація, що виявлена на В екзоні NH₂-терміналу PPAR- γ гена, заміщення проліну аланіном у позиції 12 амінокислотної послідовності ізоформи PPAR- γ 2, викликає зниження здатності PPAR- γ Pro12Ala зв'язуватися з промоторами генів-мішеней, які він активує [9]. У фаховій літературі є дані про наявність асоціації між PPAR- γ Pro12Ala поліморфізмом та ускладненнями вагітності: передчасними пологами та затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода [10], гестаційним діабетом [11], пreeклампсією [12]. Проте результати є суперечливими і різняться в різних популяціях. Так, у вагітних жінок у фінській популяції дослідники не встановили зв'язок між цим поліморфізмом і пreeклампсією або тяжкістю пreeклампсії [13]. Stuebe A. M. et al. [14], Chavan N. R. et al. [15] довели асоціацію Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ з гестаційним збільшенням маси тіла (ГЗМТ) у вагітних із прегравідарним ожирінням. Коларо M.A. et al. [16] констатують позитивний зв'язок збільшення маси тіла під час вагітності в Ala носіїв на тлі високоенергетич-

ної дієти. Дубоссарська З. М. і Дука Ю. М. [17] показали вірогідну кореляцію між Pro12Ala поліморфізмом гена PPAR- γ і збільшенням концентрації глікозильованого гемоглобіну у вагітних із надлишковою масою тіла.

Отже, можна припустити: такі різнобічні висновки пов'язані із залученням у дослідження осіб різного віку, расової належності, стилю життя, наявністю таких супутніх захворювань, як ожиріння, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, з чим погоджуються інші науковці [18]. На нашу думку, вивчення поширення PPAR- γ поліморфізму Pro12Ala серед населення України є перспективним, оскільки може допомогти висвітлити механізми реалізації спадкової схильності до акушерських ускладнень для прогнозування ризику їх виникнення.

Мета роботи

Вивчити асоціацію Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ із ризиком розвитку акушерських ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

У проспективне дослідження включили 97 вагітних жінок, які перебували під спостереженням протягом вагітності та 1 року після пологів у жіночих консультаціях і в міському клінічному перинатальному центрі Івано-Франківська. Критерії включення пацієнток у дослідження: вік 18 років і старше, нормальна прегравідарна маса тіла, одноплідна вагітність, термін пологів 37 тижнів і більше, відсутність тяжких екстрагенітальних захворювань, письмова згода пацієнтки. Критерії виключення з групи: вік до 18 років, недостатня або надлишкова маса тіла до вагітності, багатоплідна вагітність, вагітні, в яких відбулися пологи до 37 тижнів, наявність тяжких хронічних соматичних захворювань, ожиріння та цукрового діабету. Дизайн роботи схвалений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 93/16 від 01.12.2016 р.).

Середній вік пацієнток на момент залучення в обстеження становив $27,8 \pm 3,1$ року (95 % CI 27,4–28,2). Уперше народжували 59 (60,8 %) жінок, повторні пологи мали 38 (39,2 %) жінок. Маса тіла до вагітності в середньому становила $55,2 \pm 4,8$ кг (95 % CI 54,4–56,0), середній зріст – $165,1 \pm 5,2$ см (95 % CI 164,3–165,9), індекс маси тіла (ІМТ) $20,3 \pm 1,5$ кг/м² (95 % CI 20,1–20,5), що відповідало рекомендованій масі тіла згідно з рекомендаціями Інституту медицини (ІОМ) у США (2009) [19] і наказу МОЗ України № 417 (2011) (ІМТ 18,5–24,9 кг/м²) [20], 84 (86,6 %) пацієнтки були у шлюбі, 13 (13,4 %) – одначки. Половина жінок (52,6 %) мали вищу освіту; 41,2 % – середню, 6,2 % пацієнток не мали середньої освіти. Більшість жінок (66,5 %) не палили до вагітності, 24 (24,7 %) кинули палити під час вагітності, а 9 (9,3 %) продовжували палити протягом усього гестаційного періоду. Рекомендоване ГЗМТ діагностували у 33 (34,0 %), недостатнє – в 19 (19,6 %), а надлишкове – в 45 (46,4 %) пацієнток.

Антропометрію виконали під час першого відвідування лікаря в $9,8 \pm 1,4$ тижня (95 % CI 9,6–10,1), у 22–24 тижні перед пологами та через 12 місяців після пологів. Масу тіла пацієнток визначали на електронних вагах, вимірювання зросту здійснювали за допомогою ростоміру

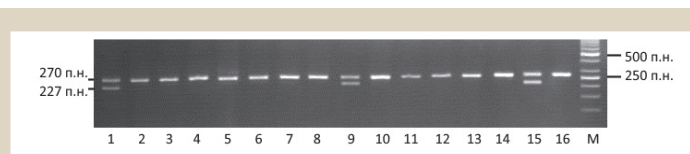


Рис. 1. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів гена PPAR γ (Pro12Ala). Зразки 1, 9, 15 – генотип Pro/Ala, зразки 2–8, 10–14, 16 – генотип Pro/Pro; зразок 17 – маркер молекулярної ваги.

з точністю до 1 см. ІМТ розраховували за формулою Кетле (1865): відношення маси тіла (кг) до квадрата зросту (м²). Інформацію про масу тіла жінок до вагітності отримували під час опитування пацієнток і з медичної документації. ГЗМТ оцінювали загалом за вагітність шляхом вирахування різниці між показниками ваги перед пологами та вихідної. Результати порівнювали з рекомендованим збільшенням ваги під час вагітності для жінок із нормальним прегравідарним ІМТ – 11,5–16,0 кг, за рекомендаціями Інституту медицини (ІОМ) США (2009) і наказу МОЗ України № 417 (2011) [19,20]. Післяпологову затримку редуції ваги (ЗРВ) оцінювали як різницю між вагою через 1 рік після пологів і маси тіла до вагітності.

Діагностику складу тіла – відсоток жиркової маси тіла (ЖМТ) здійснили на підставі методики спектральної біоімпедансометрії за допомогою біоімпедансного аналізатора «Діамант-АІСТ», що з'єднаний із комп'ютером, та пакета прикладних програм [21].

Дослідження Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ виконали у ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ). Геному ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферичної крові за допомогою комерційної тест-системи «inpuPREP Blood DNA Mini Kit» (Analytik Jena AG, ФРН), використовуючи центрифужні фільтри. Для визначення поліморфних варіантів генів PPAR γ (Pro12Ala) rs 1801282 використовували модифіковані протоколи із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДФ) [22]. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів PPAR γ гідролітично розщеплювали за допомогою ендонуклеаз рестрикції BstUI та Alw261 (BsmAI) («Thermo Scientific», США). Стан ампліфікаційних фрагментів аналізували у 2 % агарозному гелі, а рестрикційних фрагментів PPAR γ (Pro12Ala) – у 3 % агарозному гелі (агароза фірми «Clever Scientific», Велика Британія) із додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США) та дальшою візуалізацією у транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми Vitran (рис. 1). Амплікони ділянки гена PPAR γ підлягали гідролітичному розщепленню за наявності сайту рестрикції 5'...CG↓CG...3', унаслідок чого утворювалися рестрикції молекулярною вагою 227 п.н. і 43 п.н. (генотип Ala/Ala).

Ведення вагітності з рекомендаціями щодо харчування та фізичної активності відбувалося згідно з чинними національними нормативними документами [20].

Цифровий матеріал, що одержали, опрацювали статистично з використанням пакета статистичного аналізу на базі Microsoft Excel. Вирахували середню арифметичну величину (M), середнє стандартне відхи-

Таблиця 1. Розподіл Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ у вагітних жінок із різним ГЗМТ (M ± m), (n = 97)

Генотип гена PPAR-γ	Нормальне ГЗМТ, n = 33	Недостатнє ГЗМТ, n = 19	Надлишкове ГЗМТ, n = 45
Pro/Pro, n	28 (84,8 ± 6,2 %)	14 (73,7 ± 10,1 %) p ₂ > 0,05	27 (60,0 ± 7,3 %) p ₂ < 0,05
Ala носії, n	5 (15,2 ± 6,2 %) p ₁ < 0,001	5 (26,3 ± 10,1 %) p ₁ < 0,01 p ₂ > 0,05	18 (40,0 ± 7,3 %) p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05

p₁: порівняно з жінками, які є носіями Pro/Pro генотипу; p₂: порівняно з жінками, які є носіями Pro та Ala – алелів із нормальним ГЗМТ.

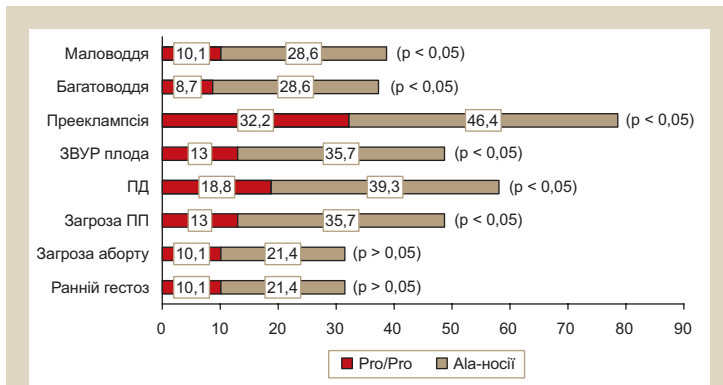


Рис. 2. Частота акушерських ускладнень у вагітних жінок залежно від PPAR-γ генотипів, %.

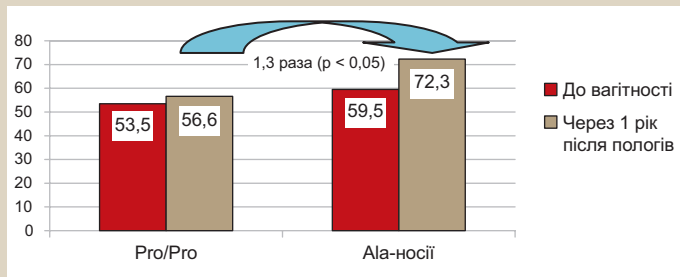


Рис. 3. Маса тіла жінок до вагітності та через 1 рік після пологів залежно від PPAR-γ генотипів, %.

лення (m), кореляційний зв'язок (r), вірогідність різниць результатів дослідження (p). Для аналізу асоціації поліморфізму гена PPAR-γ із ризиком розвитку акушерських ускладнень розраховували відношення шансів (Odds Ratio (OR)) із 95 % довірчим інтервалом (Confidence interval (CI)), різницю між порівнюваними величинами вважали вірогідною при p < 0,05.

Результати

Здійснюючи молекулярно-генетичне дослідження Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ, встановили наявність Pro/Pro-генотипу у 69 (71 %), Pro/Ala – генотипу у 26 (27 %), Ala/Ala – генотипу у 2 (2 %) вагітних. Враховуючи дуже малу кількість Ala/Ala гомозиготних осіб (n = 2), для забезпечення адекватної статистичної сили об'єднали жінок із поліморфізмом Pro/Ala і Ala/Ala в одну групу – носії Ala алеля – 28 (29 %). Встановлена частота варіанта Ala12-носіїв 0,28 перебувала в межах характерних для європейської популяції [23].

Не виявили вірогідну різницю між сімейним статусом, освітою, палінням у вагітних із гомозиготним Pro-генотипом і носіями Ala поліморфізму гена PPAR-γ (p > 0,05). Вивчаючи асоціації між цим поліморфізмом

та акушерськими ускладненнями, отримали такі результати: збільшення маси тіла під час вагітності у вагітних із Pro/Pro-генотипом становило 12,1 ± 2,6 кг (95 % CI 11,1–13,1), в Ala12-носіїв 19,5 ± 2,7 кг (95 % CI 17,8–21,2). У жінок з Ala поліморфізмом гена PPAR-γ ГЗМТ статистично вірогідно в 1,6 раза більше порівняно з Pro/Pro генотипом (p < 0,05). Розподіл генотипів поліморфізму гена PPAR-γ у вагітних жінок із різним ГЗМТ наведений у таблиці 1.

Не встановили вірогідну різницю між частотою гомозиготних носіїв Pro-алеля та носіїв Ala-алеля серед вагітних із нормальним і недостатнім ГЗМТ (p > 0,05): вірогідна більшість – представниці Pro/Pro генотипу (p < 0,01). Але серед жінок із надлишковим збільшенням ваги діагностували вірогідне збільшення у 2,6 раза (OR 3,2; 95 % CI 1,1–9,3, p < 0,05) носіїв Ala12 алеля щодо вагітних із рекомендованим ГЗМТ, а також утрату статистичної вірогідності між особами з Pro/Pro-генотипом і носіями Ala поліморфізму гена PPAR-γ (p > 0,05).

Здійснене дослідження показало, що в жінок із нормальною прегравідарною масою тіла ГЗМТ прямо пропорційне збільшенню відсотка ЖМТ (r = 0,87 (p < 0,01)). У вагітних із Pro/Pro генотипом відсоток ЖМТ у третьому триместрі становив 24,5 ± 3,0 (95 % CI 23,2–25,8), а в носіїв Ala-алеля – 32,9 ± 3,0 (95 % CI 31,0–34,8). Отже, PPAR-γ Ala12-носії мали в 1,3 раза вірогідно більший відсоток ЖМТ порівняно з гомозиготними носіями Pro-алеля (p < 0,05).

Не виявили вірогідний зв'язок між цим поліморфізмом і частотою раннього гестозу та загрози невиношування вагітності в першому триместрі вагітності (p > 0,05) (рис. 2). Однак підтвердили вірогідно вищий ризик гестаційних ускладнень у другому та третьому триместрах, що пов'язаний із розвитком і функцією плаценти. Так, у жінок із Pro12Ala поліморфізмом гена PPAR-γ зростає ризик загрози передчасних пологів (ПП) у 2,7 раза (OR 3,7; 95 % CI 1,3–10,5, p < 0,05), плацентарної дисфункції (ПД) – у 2,1 раза (OR 3,6; 95 % CI 1,4–9,4, p < 0,05), затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода – у 2,7 раза (OR 3,7; 95 % CI 1,3–10,5, p < 0,05), преєклампсії – у 2,0 раза (OR 2,9; 95 % CI 1,1–7,2, p < 0,05), багатоводдя – у 3,3 раза (OR 4,2; 95 % CI 1,3–13,5, p < 0,05), маловоддя – у 2,8 раза (OR 3,5; 95 % CI 1,1–11,0, p < 0,05) порівняно з гомозиготними Pro-носіями.

Встановили, що в жінок із Pro12Ala поліморфізмом гена PPAR-γ через 1 рік після пологів вага становила 72,3 ± 5,1 кг (95 % CI 69,6–75,0), ІМТ – 24,5 ± 1,8 кг/м² (95 % CI 23,9–25,0), а у носіїв Pro/Pro генотипу відповідно вага була 56,6 ± 4,5 кг (95 % CI 55,3–57,9), а ІМТ – 19,9 ± 1,1 кг/м² (95 % CI 19,7–20,1). Отже, пацієнтки з Ala12-алелем вірогідно мали в 1,3 раза більшу масу тіла та в 1,2 раза більший ІМТ порівняно з особами з

Pro/Pro генотипом (в обидвох випадках $p < 0,05$) (рис. 3). Середня післяпологова затримка редукції ваги (ЗРВ) в нашому дослідженні становила $6,0 \pm 3,8$ кг (95 % CI 4,7–7,3). ЗРВ у Ala12-носіїв була в 3,9 раза ($p < 0,05$) вірогідно більша порівняно з гомозиготними Pro-носіями (відповідно $12,8 \pm 3,7$ кг (95 % CI 10,2–15,4) і $3,3 \pm 3,1$ кг (95 % CI 2,3–4,3)). Через 1 рік після пологів серед жінок з PPAR- γ Pro12Ala поліморфізмом 60,7 % мали зайву вагу, а серед гомозиготних Pro-носіїв – 33,3 %. Дійшли до висновку, що наявність Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ вірогідно збільшує ризик післяпологової ЗРВ у 1,8 раза (OR 3,1; 95 % CI 1,3–7,7, $p < 0,05$) порівняно з PPAR- γ Pro/Pro генотипом.

Обговорення

Вагітність – це динамічний процес, протягом якого відбуваються виражені анатомічні, фізіологічні та метаболічні зміни в організмі жінки та плода. Плацента є унікальним органом, що дає можливість матері адаптуватися до нового імунологічного, метаболічного, ангіогенного середовища, що викликане вагітністю [24,25]. Нормальна вагітність супроводжується змінами у вуглеводному та жировому метаболізмі, але дисрегуляція призводить до розвитку ускладнень вагітності, як-от надмірна вага та прееклампсія. Нині однією з провідних фізіологічних систем, дія якої спрямована на підтримку метаболічної регуляції, вважають γ -рецептори активації проліферації пероксисом, а Pro12Ala поліморфізм гена PPAR- γ є одним із найчастіше досліджуваних генетичних варіантів, асоційованих із ліпідним і вуглеводним обміном [9,26].

У нашому дослідженні довели статистично вірогідну асоціацію між PPAR- γ Pro12Ala поліморфізмом і збільшенням маси тіла під час вагітності. Серед жінок, які є носіями Ala12 алеля гена PPAR- γ , ГЗМТ статистично вірогідно в 1,6 раза було більше порівняно з Pro/Pro генотипом ($p < 0,05$). Ризик надлишкової надбавки ваги у жінок PPAR- γ Ala12-носіїв зростає у 2,6 раза (OR 3,2; 95 % CI 1,1–9,3, $p < 0,05$) порівняно з вагітними, гомозиготними носіями Pro-алеля. Svensson H. et al. під час морфологічного дослідження адипоцитів у жінок протягом вагітності продемонстрували, що рівномірне збільшення жирової маси в першій половині вагітності відбувається внаслідок гіпертрофії жирових клітин, посиленого синтезу жирів, зниження ліполізу, що проявляється збільшенням жирового депо. В пізні терміни вагітності зростає ліполітична активність, перехід жирних кислот і глюкози через плаценту до плода, в якого в цей час відбувається інтенсивний ріст і збільшення жирових відкладень, та, відповідно, поступовим їхнім зниженням в організмі матері [27]. Довели, що PPAR- γ Ala12-носії мали в 1,3 раза вірогідно більший відсоток ЖМТ порівняно з гомозиготними носіями Pro-алеля ($p < 0,05$). Знижена транскрипційна активність PPAR- γ в Ala-носіїв викликає ефективну супресію ліполізу в жировій тканині та поліпшує інсуліностимулюючу утилізацію глюкози в м'язах. Антиліполітична дія інсуліну зміщує баланс між ліполізом і ліпогенезом у бік ліпогенезу, що призводить до накопичення тригліцеридів і надлишкового збільшення ваги. Mansoor A. et al. також дотримуються думки щодо вищого ІМТ за наявності Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ за результатами метааналізу [28].

За результатами здійсненого дослідження, через 1 рік після пологів пацієнтки з Ala12-алелем вірогідно мали в 1,3 раза більшу вагу ($p < 0,05$) і в 1,2 раза більший ІМТ ($p < 0,05$) порівняно з особами, гомозиготними носіями Pro-алеля. Отже, наявність Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ вірогідно збільшувала ризик післяпологової затримки редукції ваги в 1,8 раза (OR 3,1; 95 % CI 1,3–7,7, $p < 0,05$) порівняно з PPAR- γ Pro/Pro генотипом. Дійшли до висновку, що асоційований із ліпідним і вуглеводним обміном Pro12Ala поліморфізм гена PPAR- γ має не тільки прямий вплив на збільшення маси тіла під час вагітності, але й на надмірне ГЗМТ, а також може бути маркером генотипу матері та генетичної схильності до розвитку метаболічних захворювань після пологів.

Нині розрізняють два етапи механізму розвитку плацентарної дисфункції. Початкова стадія ініціюється порушенням інвазії трофобласта й спотворенням ремоделюванням маткових судин. Другий етап поступлюється результатом циркуляційних факторів, що потрапляють у кровоплин унаслідок ішемії плаценти та стимулюють запальну активацію ендотеліальних клітин судин матері. Клінічна маніфестація плацентарної дисфункції у вигляді прееклампсії, ЗВУР плода, передчасних пологів проявляється у другому та третьому триместрах, але запальні та ангіогенні біомаркери в сироватці крові в таких жінок виявляють уже в першому триместрі. Підвищені концентрації VEGF, TNF α і знижені концентрації IGF2, hCG у крові матері передують клінічним проявам [5,29,30]. Враховуючи те, що PPAR- γ система відіграє ключову роль у регуляції цих процесів, зниження транскрипційної активності гена PPAR- γ за наявності алеля 12Ala є ініціатором каскаду патологічних процесів, які призводять до плацентарної дисфункції. У нашому дослідженні встановлено вірогідний вищий ризик виникнення гестаційних ускладнень, котрі пов'язані з розвитком і функцією плаценти, у жінок із PPAR- γ Pro12Ala поліморфізмом порівняно з гомозиготними Pro-носіями ($p < 0,05$).

Висновки

1. Доведена асоціація між PPAR- γ Pro12Ala поліморфізмом і гестаційними ускладненнями. У вагітних з Ala12-алелем зростає ризик надлишкової надбавки ваги під час вагітності у 2,6 раза ($p < 0,05$) порівняно з рекомендованим ГЗМТ, затримки редукції ваги після пологів в 1,3 раза ($p < 0,05$), ризик загрози передчасних пологів у 2,7 раза ($p < 0,05$), плацентарної дисфункції у 2,1 раза ($p < 0,05$), ЗВУР плоду в 2,7 раза ($p < 0,05$), прееклампсії у 2,0 раза ($p < 0,05$), багатоводдя у 3,3 раза ($p < 0,05$), маловоддя у 2,8 раза ($p < 0,05$) порівняно з гомозиготними Pro-носіями.

2. Зрив метаболічних та ангіогенних адаптаційних процесів під час вагітності на тлі доведеного зміненого генного потенціалу може бути біологічним маркером генотипу матері та підвищеного ризику реалізації генетичної схильності до розвитку метаболічних та кардіо-васкулярних захворювань після пологів.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення ролі асоціації генних поліморфізмів ендотеліальної дисфункції (eNOS Glu298Asp) з ризиком виникнення гестаційних ускладнень.

Подяка

Автор статті висловлює вдячність колективу ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ, Україна за допомогу у здійсненні молекулярно-генетичного дослідження.

Фінансування

Робота є фрагментом комплексної НДР Івано-Франківського національного медичного університету «Клініко-патогенетичні шляхи зниження частоти порушень репродуктивного здоров'я та перинатальних ускладнень жінок Прикарпаття» (№ держреєстрації 0114U004747).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.01.2019

Після доопрацювання / Revised: 27.02.2019

Прийнято до друку / Accepted: 14.03.2019

Відомості про автора:

Остафійчук С. О., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8301-814X

Сведения об авторе:

Остафійчук С. А., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Ostafichuk S. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Placental trophoblast cell differentiation: Physiological regulation and pathological relevance to preeclampsia / L. Ji, et al. *Molecular Aspects of Medicine*. 2013. Vol. 34. Issue 5. P. 981–1023. doi: 10.1016/j.mam.2012.12.008
- [2] Predictive Value of the sFlt-1: PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia / H. Zeisler et al. *N Engl J Med*. 2016. Vol. 374. Issue 1. P. 13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838
- [3] The feto-placental unit, pregnancy pathology and impact on long term maternal health / V. L. Clifton et al. *Placenta*. 2012. №33. Suppl: S37–41. doi: 10.1016/j.placenta.2011.11.005
- [4] Evidence implicating peroxisome proliferator-activated receptor-g in the pathogenesis of preeclampsia / F. P. McCarthy et al. *Hypertension*. 2011. №58. P. 882–887. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179440
- [5] The sFlt-1/PlGF Ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and the value of retesting: sFlt-1/PlGF ratio to rule out pre-eclampsia. / H. Zeisler et al. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018. Vol. 53. Issue 3. doi: 10.1002/uog.19178
- [6] PPARgamma represses VEGF expression in human endometrial cells: implications for uterine angiogenesis / L. L. Peeters et al. *Angiogenesis*. 2005. Vol. 8. Issue 4. P. 373–379. doi: 10.1007/s10456-005-9027-4
- [7] Fournier T. PPARg and human trophoblast differentiation / T. Fournier. *J Reprod Immunol*. 2011. Vol. 90. Issue 1. P. 41–49. doi: 10.1016/j.jri.2011.05.003
- [8] Kadam L., Kohan-Ghadri R., Drewlo H.S. The balancing act – PPAR-c's roles at the maternal-fetal interface. *Syst Biol Reprod Med*. 2015. Vol. 61. Issue 2. P. 65–71. doi: 10.3109/19396368.2014.991881
- [9] Corrales P., Vidal-Puig A., Medina-Gómez G. PPARs and Metabolic Disorders Associated with Challenged Adipose Tissue Plasticity. *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19. Issue 7. P. 2124. doi: 10.3390/ijms19072124
- [10] PPAR-g – a possible drug target for complicated pregnancies / F. P. McCarthy et al. *British Journal of Pharmacology*. 2013. Vol. 168. Issue 5. P. 1074–1085. doi: 10.1111/bph.12069
- [11] Gao Y., She R., Sha W. Gestational diabetes mellitus is associated with decreased adipose and placenta peroxisome proliferator-activated receptor expression in a Chinese population. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. Issue 69. P. 113928–113937. doi: 10.18632/oncotarget.23043

- [12] Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma as a potential therapeutic target in the treatment of preeclampsia / F. P. McCarthy et al. *Hypertension*. 2011. Vol. 58. Issue 2. P. 280–286. doi: 110.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172627
- [13] Polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-g gene in women with preeclampsia / J. Laasanen et al. *Early Human Development*. 2002. Vol. 69. Issue 1–2. P. 77–82. doi: 10.1016/S0378-3782(02)00069-5
- [14] Obesity and diabetes genetic variants associated with gestational weight gain / A. M. Stuebe et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2010. Vol. 203. Issue 3. P. 283–300. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.069
- [15] 603: PPARG expression varies with excess gestational weight gain (GWG) in pregnancy: An important target in developmental programming / N. R. Chavan et al. *American Journal of Obstetrics & Gynecology Supplement*. 2018. Vol. 218. Issue 1. P. 360. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.131
- [16] Kolapo M. A., Emily J. A., Shawn S. D. Excessive gestational calorie intake in sows regulates early postnatal adipose tissue development in the offspring. *BMC Nutrition*. 2016. Vol. 2. P. 29. doi: 10.1186/s40795-016-0069-3
- [17] Дубоссарська З. М., Дука Ю. М. Характеристика показників вуглеводного обміну у вагітних з ожирінням. *Здоров'я жінки*. 2014. №9(95). 113–115.
- [18] Becer E. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-g2 gene on lipid profile and gene of lipid and adipokines levels in obese subjects. *BJMg*. 2017. Vol. 20. Issue 1. P. 71–80. doi: 10.1515/bjmg-2017-0007
- [19] IOM, Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines / Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies, Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, Food and Nutrition Board on Children, Youth, and Families, ed. K. M. Rasmussen, A. L. Yaktine. Washington, D.C.: The National Academies Press. 2009.
- [20] Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Методичні рекомендації щодо організації амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» від 15.07.2011 р. №417. Київ, 2011.
- [21] Maternal body fluid composition in uncomplicated pregnancies and preeclampsia: a bioelectrical impedance analysis / A. S. Staelens et al. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016. Vol. 204. P. 69–73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.502
- [22] Genetic variants of peroxisome proliferator-activated receptor δ are associated with gastric cancer / C. Jeon et al. *Dig Dis Sci*. 2013. Vol. 58. Issue 10. P. 2881–2887. doi: 10.1007/s10620-013-2770-2
- [23] Meirhaeghe A., Amouyel P. Impact of genetic variation of PPAR gamma in humans. *Mol Genet Metab*. 2004. Vol. 83. Issue 1–2. P. 93–102. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.08.014
- [24] The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies / C. A. Zera et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2014. Vol. 211. Issue 3. P. 247.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.020
- [25] Placenta associated pregnancy complications in pregnancies complicated with placenta previa / Y. Baumfeld et al. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017. Vol. 56. Issue 3. P. 331–335.
- [26] Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-2 Modulates Late-Pregnancy Homeostatic Metabolic Adaptations / Y. Vivas et al. *Mol Med*. 2016. Vol. 22. P. 724–736. doi: 10.2119/molmed.2015.00262
- [27] Body fat mass and the proportion of very large adipocytes in pregnant women are associated with gestational insulin resistance / H. Svensson et al. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2016. Vol. 44. Issue 4. P. 646–653. doi: 10.1038/ijo.2015.232
- [28] Obesity and Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Gene in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Mansoori et al. *Ann Nutr Metab*. 2015. Vol. 67. Issue 2. P. 104–118. doi: 10.1159/000439285
- [29] ANGPTL4 mediates the protective role of PPAR activators in the pathogenesis of preeclampsia / L. Liu et al. *Cell Death Dis*. 2017. Vol. 8. Issue 9. P. 3054. doi: 10.1038/cddis.2017.419
- [30] Jim B., Karumanchi S. A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Seminars Nephrology*. 2017. Vol. 37. Issue 4. P. 386–397. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.011

References

- [1] Ji, L., Brkić, J., Liu, M., Fu, G., Peng, C., & Wang, Y. L. (2013). Placental trophoblast cell differentiation: Physiological regulation and pathological relevance to preeclampsia. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(5), 981–1023. doi: 10.1016/j.mam.2012.12.008
- [2] Zeisler, H., Llorca, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., et al. (2016). Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*, 374(1), 13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838
- [3] Clifton, V. L., Stark, M. J., Osei-Kumah, A., & Hodyl, N. A. (2012). Review: The feto-placental unit, pregnancy pathology and impact on long term maternal health. *Placenta*, 33, Suppl: S37–41. doi: 10.1016/j.placenta.2011.11.005

- [4] McCarthy, F. P., Drewlo, S., English, F. A., Kingdom, J., Johns, E. J., Kenny, L. C., & Walsh, S. K. (2011). Evidence implicating peroxisome proliferator-activated receptor- γ in the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertension*, 58(5), 882–887. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.111.179440
- [5] Zeisler, H., Llorca, E., Chantraine, F. J., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., et al. (2018). The sFlt-1/PlGF Ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and the value of retesting: sFlt-1/PlGF ratio to rule out pre-eclampsia. *Ultras Obstet Gynecol*, 53(3). doi: 10.1002/uog.19178
- [6] Peeters, L. L., Vigne, J. L., Tee, M. K., Zhao, D., Waite, L. L., & Taylor, R. N. (2005). PPAR γ represses VEGF expression in human endometrial cells: implications for uterine angiogenesis. *Angiogenesis*, 8(4), 373–379. doi: 10.1007/s10456-005-9027-4
- [7] Fournier, T., Guibourdenche, J., Handschuh, K., Tsatsaris, V., Rauwel, B., Davrinche, C., & Evain-Brion, D. (2011). PPAR γ and human trophoblast differentiation. *J Reprod Immunol*, 90(1), 41–49. doi: 10.1016/j.jri.2011.05.003
- [8] Kadam, L., Kohan-Ghadri, R., & Drewlo, H. S. (2015). The balancing act – PPAR- γ 's roles at the maternal-fetal interface. *Syst Biol Reprod Med*, 61(2), 65–71. doi: 10.3109/19396368.2014.991881
- [9] Corrales, P., Vidal-Puig, A., & Medina-Gómez, G. (2018). PPARs and Metabolic Disorders Associated with Challenged Adipose Tissue Plasticity. *Int J Mol Sci*, 19(7), 2124. doi: 10.3390/ijms19072124
- [10] McCarthy, F. P., Delany, A. C., Kenny, L. C., & Walsh, S. K. (2013). PPAR- γ – a possible drug target for complicated pregnancies. *Br J Pharmacol*, 168(5), 1074–1085. doi: 10.1111/bph.12069
- [11] Gao, Y., She, R., & Sha, W. (2017). Gestational diabetes mellitus is associated with decreased adipose and placenta peroxisome proliferator-activated receptor expression in a Chinese population. *Oncotarget*, 8(69), 113928–113937. doi: 10.18632/oncotarget.23043
- [12] McCarthy, F. P., Drewlo, S., Kingdom, J., Johns, E. J., Walsh, S. K., & Kenny, L. C. (2011). Peroxisome proliferator-activated receptor γ as a potential therapeutic target in the treatment of preeclampsia. *Hypertension*, 58(2), 280–286. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.111.172627
- [13] Laasanen, J., Heinonen, S., Hiltunen, M., Mannermaa, A., & Laakso, M. (2002). Polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene in women with preeclampsia. *Early Hum Develop*, 69(1-2), 77–82. doi: 10.1016/S0378-3782(02)00069-5
- [14] Stuebe, A. M., Lyon, H., Herring, A. H., Ghosh, J., Wise, A., North, K. E., & Siega-Riz, A. M. (2010). Obesity and diabetes genetic variants associated with gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol*, 203(3). doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.069
- [15] Chavan, N. R., 603: PPAR γ expression varies with excess gestational weight gain (GWG) in pregnancy: An important target in developmental programming. *Am J Obstet Gynecol Suppl*, 218 (1), 360. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.131
- [16] Kolapo, M. A., Emily, J. A., & Shawn, S. D. (2016). Excessive gestational calorie intake in sows regulates early postnatal adipose tissue development in the offspring. *BMC Nutrition*, 2, 29. doi: 10.1186/s40795-016-0069-3
- [17] Dubossarskaya, Z. M. & Duka Y. M. (2014). Kharakterystyka pokaznykh vuhlevodnoho obminu u vahitnykh z ozhyrinniam [The characteristic of indicators of the carbohydrate exchange at pregnant women with obesity]. *Zdorov'e zhenshchyny*, 9(95), 113–115. [in Ukrainian].
- [18] Becer, E., & Çırakoğlu, A. (2017). Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene on lipid profile and gene of lipid and adipokines levels in obese subjects. *BJMG*, 20(1), 71–80. doi: 10.1515/bjmg-2017-0007
- [19] Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies, Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, Food and Nutrition Board on Children, Youth, and Families (2009). *IOM, Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, D. C.: The National Academies Press.
- [20] (2011) Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Metodychni rekomendatsii shchodo orhanizatsii ambulatornoi akushersko-hinekologichnoi dopomohy» vid 15.07.2011 r. №417 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «Methodological recommendations for the organization of ambulatory obstetric and gynecological care» from July 15, 2011 №417]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [21] Staelens, A. S., Vonck, S., Molenberghs, G., Malbrain, M. L., & Gyselaers, W. (2016). Maternal body fluid composition in uncomplicated pregnancies and preeclampsia: a bioelectrical impedance analysis. *The European J of Obstet & Gynecol and Reprod Biol*, 204, 69–73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.502
- [22] Jeon, C., Chang, S. C., Mu, L., Zhao, J., Rao, J. Y., Lu, Q. Y., & Zhang, Z. F. (2013). Genetic variants of peroxisome proliferator-activated receptor δ are associated with gastric cancer. *Dig Dis Sci*, 58(10), 2881–2887. doi: 10.1007/s10620-013-2770-2
- [23] Meirhaeghe, A., & Amouyel, P. (2004). Impact of genetic variation of PPAR γ in humans. *Mol Genet Metab*, 83(1–2), 93–102. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.08.014
- [24] Zera, C. A., Seely, E. W., Wilkins-Haug, L. E., Lim, K. H., Parry, S. I., & McElrath, T. F. (2014). The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 211(3), 247.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.020
- [25] Baumfeld, Y., Herskovitz, R., Niv, Z. B., Mastrolia, S. A., & Weintraub, A. Y. (2017). Placenta associated pregnancy complications in pregnancies complicated with placenta previa. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 56(3), 331–335. doi: 10.1016/j.tjog.2017.04.012
- [26] Vivas, Y., Díez-Hochleitner, M., Izquierdo-Lahuerta, A., Corrales, P., Horrillo, D., Velasco, I., et al. (2016). Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-2 Modulates Late-Pregnancy Homeostatic Metabolic Adaptations. *Mol Med*, 22, 724–736. doi: 10.2119/molmed.2015.00262
- [27] Svensson, H., Wetterling, L., Bosaeus, M., Odén, B., Odén, A., Jennische, E., et al. (2016). Body fat mass and the proportion of very large adipocytes in pregnant women are associated with gestational insulin resistance. *Int. J. Obes. (Lond)*, 40(4), 646–653. doi: 10.1038/ijo.2015.232
- [28] Mansoori, A., Amini, M., Kolaheer, F., & Seyedrezazadeh, E. (2015). Obesity and Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Gene in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab*, 67(2), 104–118. doi: 10.1159/000439285
- [29] Liu, L., Zhuang, X., Jiang, M., Guan, F., Fu, Q., & Lin, J. (2017). ANGPTL4 mediates the protective role of PPAR activators in the pathogenesis of preeclampsia. *Cell Death Dis*, 8(9), e3054. doi: 10.1038/cddis.2017.419
- [30] Jim, B., & Karumanchi, S. A. (2017). Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Seminars Nephrology*, 37(4), 386–397. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.011